

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

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

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

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

von Moritz Johannes Brockmann

geboren am 23.03.1987 in Dortmund

Betreuer: Prof. Dr. med. Karl Werdan  
Gutachter: 1) Prof. Dr. med. Karl Werdan  
2) Prof. Dr. med. Guido Michels (Eschweiler)  
3) Prof. Dr. med. Holger Thiele (Leipzig)

08.02.2022

17.06.2022

## Referat

Zielstellung: Die Diagnostik der sepsisinduzierten kardialen Funktionseinschränkung bereitet weiterhin trotz modernster hämodynamischer Messmethoden große Schwierigkeiten. Mit der Entwicklung des ACP-Scores hat die Arbeitsgruppe um Werdan et al. aufgezeigt, dass es einen Parameter gibt, der das Ausmaß der Herzfunktionseinschränkung bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem MODS besser quantifiziert als übliche Hämodynamikparameter (Werdan et al. 2011a; Wilhelm et al. 2013). Ziel der vorliegenden Dissertation war es nun, den Einfluss der Katecholamindosierung auf die prognostische Aussagekraft des ACP-Scores bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis zu untersuchen. Weiter sollten Prävalenz und Sterblichkeit der somit diagnostizierten septischen Kardiomyopathie erfasst werden.

Methodik: In einer monozentrischen prospektiven Studie wurden über einen Zeitraum von 15 Monaten alle Patienten der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle (Saale) auf das Vorhandensein einer Sepsis gescreent. Ein Studieneinschluss erfolgte bei einem Lebensalter  $\geq 18$  Jahre, Sepsis gemäß der zum Studienzeitpunkt gültigen SEPSIS-2-Definition und studienunabhängigem erweiterten hämodynamischen Monitoring, wenn keine Therapielimitierung bestand. Bei den eingeschlossenen Patienten wurden Parameter der Hämodynamik, Krankheitsschwere, Laborbefunde und Katecholamindosierungen systematisch erfasst. Anhand des medianen Katecholaminscores wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen: Von 862 kritisch Kranken wurden 137 Patienten in die Studie eingeschlossen. Verglichen mit einer Niedrigdosis-Katecholamintherapie hatten Patienten mit Hochdosis-Katecholamintherapie in der Sepsis eine signifikant höhere Krankheitsschwere, schlechtere Herzleistung und ungünstigere Prognose. Der ACP-Score bei Patienten der Hochdosis-Katecholamingruppe war signifikant niedriger als bei Patienten der Niedrigdosis-Gruppe (70 % vs. 78 %;  $p = 0,002$ ). Neben der Katecholamindosierung erwies sich das Patientenalter als signifikanter Einflussfaktor auf den ACP-Score am Tag 1 ( $p = 0,016$ ). Die Sepsisbedingte Herzleistungseinschränkung nahm mit höherem Patientenalter und Hochdosis-Katecholamintherapie in der Frühphase der Sepsis zu. Weiter erwies sich der ACP-Score verglichen mit den gängigen Hämodynamikparametern (CI, CO) als aussagekräftiger Parameter zur Quantifizierung der septischen Herzleistungsminderung. Der ACP scheint im Gegensatz zu üblichen Parametern eine sepsisassoziierte Herzleistungsminderung zu demaskieren und könnte daher zur weiteren Etablierung der septischen Kardiomyopathie als Krankheitsentität beitragen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Grundlagen der Sepsis und Terminologie .....	2
1.1.1 <i>Definition</i> .....	2
1.1.2 <i>Pathophysiologie und Pathogenese der Sepsis</i> .....	4
1.2 Pathophysiologie der septischen Kardiomyopathie .....	5
1.2.1 <i>Sepsisinduzierte Vasoplegie</i> .....	5
1.2.2 <i>Pathogenese und Charakteristika der septischen Kardiomyopathie</i> .....	7
1.2.3 <i>Score-Systeme und Einteilung der Krankheitsschwere</i> .....	9
1.2.4 <i>Bemessung der Krankheitsschwere anhand geeigneter Scores</i> .....	10
1.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring .....	12
1.3.1 <i>Funktion des Thermodilutionsverfahrens: PAK/PiCCO-Monitoring</i> .....	12
1.4 Kreislaufunterstützung bei Sepsis und septischem Schock.....	14
1.4.1 <i>Katecholamine und Rezeptorsysteme</i> .....	15
1.5 „Afterload-related Cardiac Performance“ (ACP)-Score.....	16
1.5.1 <i>Mathematisches Modell des ACP-Scores</i> .....	18
<b>2 Zielstellung</b> .....	<b>21</b>
<b>3 Patientenkollektive, Material und Methodik</b> .....	<b>22</b>
3.1 Patientenauswahl, erhobene Parameter und Subgruppen .....	22
3.1.1 <i>Einschlusskriterien</i> .....	24
3.1.2 <i>Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs</i> .....	25
3.2 Datenerfassung und ethische Aspekte .....	25
3.3 Statistische Analyse.....	26
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
4.1 Demografie des Gesamtkollektivs und der Subgruppen.....	28
4.2 Zusammenhänge zwischen ACP-Score und Katecholamin-Score .....	32
4.3 Potenzielle Einflussfaktoren auf den ACP am Tag 1 .....	34
4.4 ACP im zeitlichen Verlauf und potenzielle Einflussfaktoren.....	36
4.5 Einflussfaktoren auf den zeitlichen Verlauf des ACP (Tag 1 – Tag 4).....	37
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>38</b>
5.1 Prävalenzen und Letalität der Sepsis/septischen Kardiomyopathie .....	38
5.2 Einfluss der Katecholamine und weiterer Faktoren auf den ACP .....	41

5.3	Der ACP-Score: Diagnostischer und prognostischer Parameter in der Frühphase der Sepsis .....	47
5.4	Ausblick.....	50
5.5	Methodenkritik und Limitationen der Studie .....	54
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>57</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
	<b>Thesen .....</b>	<b>71</b>
	<b>Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>VIII</b>
	<b>Erklärung über frühere Promotionsversuche .....</b>	<b>IX</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>X</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Korrelation von Herzzeitvolumen und kardialer Nachlast bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock nach (Müller-Werdan et al. 2006) .....	6
Abbildung 2: Korrelation von CO und SVR bei Patienten (n=24) mit septischem MODS nach (Werdan et al.2011a) .....	19
Abbildung 3: CONSORT Flow Chart der ACP Studie.....	22
Abbildung 4: Box-Plot Diagramm: ACP-Score [%] in den beiden KS-Gruppen (KS > 30; KS ≤ 30) an Tag 1.....	32
Abbildung 5: Korrelation von ACP Score und KS-Score im Gesamtkollektiv .....	33
Abbildung 6: Korrelation von ACP-Score an Tag 1 und KS-Score an Tag 1 im Gesamtkollektiv unterteilt in ACP-Subgruppen. ....	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion Tag 28 für KS-Score Subgruppen ....	34
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf des medianen ACP-Scores über 7 Tage in den Katecholamin Score Gruppen (KS>30 und KS≤30 mit Darstellung der Fallzahlen). ....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock nach ACCP/SCCM Konsensus Konferenz-Kriterien (Bone et al. 1992; Reinhart et al. 2010) .....	3
Tabelle 2: Punktetabelle zur Berechnung des APACHE-II Scores nach (Knaus et al. 1985) .....	10
Tabelle 3: Berechnung des SAPS-II Scores modifiziert nach (Le Gall et al. 1993) ....	11
Tabelle 4: Punktevergabe zur Berechnung des SOFA-Scores nach (Vincent et al. 1996). .....	12
Tabelle 5: Angriffspunkte und Affinität der Katecholamine (Werdan et al. 2005) .....	16
Tabelle 6: Patientendaten und studienrelevante Parameter .....	23
Tabelle 7: Demografie des Gesamtkollektivs sowie der beiden Subgruppen nach Katecholamin Score >30 und ≤30 an Tag 1 .....	30
Tabelle 8: Korrelation metrischer Parameter mit dem ACP-Score an Tag 1 .....	35
Tabelle 9: Koeffiziententabelle der multiplen linearen Regressionsanalyse .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ACP	„Afterload-related Cardiac Performance“
AF	Atemfrequenz
AIDS	„Acquired Immunodeficiency Syndrome“
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE-II	„Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II“
ARDS	„Acute Respiratory Distress Syndrome“
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-type natriuretisches Peptid
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CFI	„Cardiac Function Index“
CI	„Cardiac Index“
CK	Creatinkinase
CO	„Cardiac Output“
CPI	„Cardiac Power Index“
CPO	„Cardiac Power Output“
CRP	C-reaktives Protein
DA <sub>1</sub>	Dopaminrezeptor-1
DAMPs	„Damage-Associated Molecular Patterns“
ECLS	„Extracorporeal Life Support System“
ELWI	„Extravascular Lung Water Index“
FiO <sub>2</sub>	„Fraction Of Inspired Oxygen“
GCS	„Glasgow Coma Scale“
GEDVI	„Global Enddiastolic Volume Index“
GFI	„Global Ejection Fraction“
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HB	Hämoglobin
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Hydrogencarbonat
HD-KS	„High-Dose Katecholaminscore“
HF	Herzfrequenz
HK	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
ICM	„Integrated Care Manager“
IL-1,-1β,-4,-6,-8	Interleukin-1,-1β,-4,-6,-8
INR	„International Normalized Ratio“

IQR	„Interquartile Range“
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
KS	Katecholaminscore
LD-KS	„Low-Dose Katecholaminscore“
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MODS	„Multiple Organ Dysfunction Syndrome“
MOV	Multiorganversagen
NO	Stickstoffmonoxid
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAMPs	„Pathogen-Associated Molecular Patterns“
PAPdia	Diastolischer pulmonal-arterieller Druck
PAPm	Mittlerer pulmonal-arterieller Druck
PAPsys	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
PCT	Procalcitonin
PCWP	„Pulmonary Capillary Wedge Pressure“
Pdia	Systolischer arterieller Blutdruck
PDMS	Patienten-Daten- und Management-System
PEEP	„Positive Endexpiratory Pressure“
PiCCO	„Pulse Contour Cardiac Output“
Pm	Mittlerer arterieller Blutdruck
PIP	„Peak Inspiratory Pressure“
PPV	„Puls Pressure Variation“
Psys	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
PVRI	Pulmonaler Gefäßwiderstands-Index
qSOFA	„quick-Sepsis-related Organ Failure Assessment Score“
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RAP	„Right Atrial Pressure“
SAPS-II	„Simplified Acute Physiology Score“
ScVO <sub>2</sub>	„Central Venous Oxygen Saturation“
SIRS	„Systemic Inflammatory Response Syndrome“
SOFA	„Sepsis-related Organ Failure Assessment Score“
SVR	„Systemic Vascular Resistance“
SVRI	„Systemic Vascular Resistance Index“
SV	Schlagvolumen



SVV	Schlagvolumenvariation
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
Vt	Atemzugvolumen
WBC	„White Blood Count“
ZVD	Zentralvenöser Druck

## 1 Einleitung

Die Erkennung und Quantifizierung der myokardialen Funktionseinschränkung bei Patienten mit Sepsis bereitet auch heute noch, trotz zahlreicher diagnostischer Möglichkeiten, große Schwierigkeiten.

Aufgrund einer stark reduzierten kardialen Nachlast im Rahmen der systemischen Inflammation bei Sepsis zeigt sich häufig eine kompensatorische Erhöhung der Herzzeitvolumina. Diese für den Untersucher scheinbar suffiziente Auswurfleistung maskiert jedoch die eigentliche myokardiale Depression und vermag die Diagnosestellung sowie Therapieplanung zu erschweren und vielleicht sogar fehlzuleiten (Wilhelm et al. 2013). Dies erklärt die Bemühungen, durch neue Monitoring-Ansätze diese Form der Kardiomyopathie bei Sepsis und septischem Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) demaskieren und quantifizieren zu können (Werdan et al. 2009).

Dazu wurde in einer prospektiven Untersuchung an 24 kritisch kranken Patienten mit septischem MODS der ACP-Score („Afterload-related Cardiac Performance“) mittels serieller Hämodynamik-Messungen entwickelt (Werdan et al. 2011a). Die genannte Studie hat gezeigt, dass der ACP-Score besser mit der Krankheitsschwere (APACHE II-Score) der Patienten korreliert als die üblichen Parameter wie „Cardiac Output“ (CO), „Cardiac Index“ (CI) und „Cardiac Power Index“ (CPI). Dieselbe Arbeitsgruppe hat anschließend 2013 in einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie die kardiale Funktionseinschränkung mit Hilfe des ACP-Scores bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis untersucht. Auch diese Studie zeigte signifikante Korrelationen zwischen der Krankheitsschwere der Patienten und dem Verlauf des ACP-Scores (Wilhelm et al. 2013). Mit einem mittleren APACHE II-Score von 16, handelte es sich in dieser Studie allerdings nicht um kritisch kranke Patienten (Wilhelm et al. 2012).

Im Folgenden wird auf die Grundlagen und die Entstehung der Sepsis sowie der septischen Kardiomyopathie genauer eingegangen. Es werden Möglichkeiten der Quantifizierung beschrieben und therapeutische Optionen dargestellt. Des Weiteren wird die Methode der Bestimmung des ACP-Scores erläutert.

## 1.1 Grundlagen der Sepsis und Terminologie

### 1.1.1 Definition

Das Krankheitsbild der Sepsis ist eines der wichtigsten Gründe für Mortalität bei intensivmedizinisch behandelten Patienten (Bone et al. 1992). Mit einer Mortalität von rund 30 % bis hin zu 50 %, Patienten mit septischem Schock miteinbeziehend, stellt die Sepsis trotz umfangreicher Therapiemöglichkeiten nach wie vor ein großes Problem dar (Parrillo et al. 1990; Alberti et al. 2002; Engel et al. 2007).

Das ACCP/SCCM Consensus Conference Committee verfasste 1992 erste, präzise formulierte Definitionen für das systemisch-inflammatorische Response-Syndrom („systemic inflammatory response syndrome“ SIRS), die Sepsis und die sepsisbedingte Multiorgandysfunktion, mit dem Ziel einer besseren Diagnosestellung und einer damit verbundenen schnelleren Möglichkeit der therapeutischen Intervention (Bone et al. 1992); sog. Sepsis-1-Definition.

Das SIRS beschreibt eine entzündliche Allgemeinreaktion des Körpers, unabhängig von der Genese der Schädigung. Das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Parameter beschreibt diesen Zustand (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003; Reinhart et al. 2010):

- Körpertemperatur  $\geq 38\text{ °C}$  oder  $\leq 36\text{ °C}$ ,
- Herzfrequenz  $\geq 90/\text{min}$ ,
- Atemfrequenz  $\geq 20/\text{min}$  oder Hyperventilation  $\text{PaCO}_2 \leq 33\text{ mmHg}$ ,
- Leukozytose  $\geq 12000/\text{mm}^3$  oder Leukopenie  $\leq 4000/\text{mm}^3$  oder  $\geq 10\%$  Neutrophile im Differentialblutbild.

In einer Weiterentwicklung und Erweiterung der Diagnosekriterien entstand die sog. Sepsis-2-Definition ohne wesentliche inhaltliche Änderungen im Jahr 2001. Voraussetzung für die Diagnose einer Sepsis war bis 2016 somit das Vorhandensein mindestens zweier SIRS-Kriterien (Dellinger et al. 2013) und eine zumindest als ursächlich vermutete oder nachgewiesene Infektion.

Im Folgenden sind in Tabelle 1 die Kriterien als Grundlage der Patientenbegutachtung dargestellt.

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock nach ACCP/SCCM Konsensus Konferenz-Kriterien (Bone et al. 1992; Reinhart et al. 2010)

<p><b>I Nachweis einer Infektion</b></p> <p>Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien.</p>
<p><b>II Severe inflammatory host response (SIRS) (mind. 2 Kriterien)</b></p> <p>Fieber (<math>\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}</math>) oder Hypothermie (<math>\leq 36\text{ }^{\circ}\text{C}</math>); rektale, intravasale oder vesikale Messung  Tachykardie: Herzfrequenz <math>\geq 90/\text{min}</math>  Tachypnoe (Frequenz <math>\geq 20/\text{min}</math>) o. Hyperventilation (<math>\text{PaCO}_2 \leq 4.3\text{ kPa} / \leq 33\text{ mmHg}</math>)  Leukozytose (<math>\geq 12000/\text{mm}^3</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>) oder <math>\geq 10\%</math> unreife Neutrophile im Differentialblutbild</p>
<p><b>III Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)</b></p> <p>Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.  Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math>. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.  Arterielle Hypoxämie: <math>\text{PaO}_2 \leq 10\text{ kPa}</math> (<math>\leq 75\text{ mmHg}</math>) unter Raumluft oder ein <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math>-Verhältnis von <math>\leq 33\text{ kPa}</math> (<math>\leq 250\text{ mmHg}</math>) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.  Renale Dysfunktion: Eine Diurese von <math>\leq 0.5\text{ ml/kg/h}</math> für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumen-Substitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins <math>&gt; 2\text{x}</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.  Metabolische Azidose: Base Excess <math>\leq -5\text{ mmol/l}</math> oder eine Laktatkonzentration <math>&gt; 1,5\text{x}</math> oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.</p>
<p><b>Sepsis:</b> Kriterien I und II,  <b>Schwere Sepsis:</b> Kriterien I, II und III  <b>Septischer Schock:</b> Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde systolischer arterieller Blutdruck <math>\leq 90\text{ mmHg}</math> bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck <math>\leq 65\text{ mmHg}</math> oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck <math>\geq 90\text{ mmHg}</math> oder den arteriellen Mitteldruck <math>\geq 65\text{ mmHg}</math> zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>

Es zeigte sich jedoch zunehmend eine mangelhafte Spezifität dieser Definition (Singer 2016). Eine infektionsbedingte Organdysfunktion des Körpers kann aufgrund nicht vorhandener SIRS-Kriterien keinesfalls ausgeschlossen werden (Kaukonen et al. 2015). Demnach wurde mit Veröffentlichung der Sepsis-3-Definition 2016 ein größeres Augenmerk auf das Maß der Organdysfunktion zur Diagnose der Sepsis gelegt.

Zur Risikostratifizierung außerhalb von Intensivstationen erfolgt die Berechnung des so genannten qSOFA („quickSOFA“) (Singer et al. 2016) zur Identifikation von Sepsisgefährdeten Patienten. Jedes der aufgeführten Kriterien wird mit einem Punkt gewertet. Diese werden bei der Berechnung schließlich addiert (Atemfrequenz  $\geq 22/\text{min}$ , eingeschränkter mentaler Status, systolischer Blutdruck  $\leq 100\text{ mmHg}$ ). Bei Vorliegen von  $\geq 2$  qSOFA-Punkten liegt ein erhöhtes Risiko vor, und es sollte zur Abschätzung der Organdysfunktionen die Bestimmung des SOFA-Scores (Vincent et al. 1998) erfolgen. Sepsis wird definiert als eine Organdysfunktion (quantifiziert anhand eines SOFA-Scores  $\geq 2$  Punkten) durch eine vermutete oder nachgewiesene Infektion (Singer et al. 2016). Der Begriff der schweren Sepsis wurde verlassen, da die Organdysfunktion Teil der aktuellen Sepsisdefinition geworden ist.

Auch die Definition des septischen Schocks wurde im Rahmen der aktuellen Sepsis-3-Definition überarbeitet. Als Subgruppe der Sepsis beschreibt der septische Schock

einen Zustand, bei dem sepsisbedingt – trotz adäquater Volumentherapie – der Sauerstoffbedarf des Organismus nicht mehr durch das Angebot gedeckt werden kann, erkennbar an einem erhöhten Laktat-Spiegel  $> 2$  mmol/l sowie der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um den mittleren arteriellen Blutdruck (MAD)  $\geq 65$  mmHg zu halten (Singer et al. 2016).

Durch ein Missverhältnis von Inflammation und Antiinflammation wird die Entstehung einer Organdysfunktion mit resultierendem Multiorganversagen (MOV) begünstigt.

Abzugrenzen sind hier Organdysfunktionen einzelner Organsysteme wie Herz oder Lunge, die akute Nierenschädigung sowie die hepatobiliäre Insuffizienz mit Störung der Hämostase (Müller-Werdan & Werdan 2003; Werdan et al. 2016) von der Beteiligung mehrerer Organsysteme im Rahmen eines MODS. Hierbei sind die Anzahl und das Ausmaß der betroffenen Organsysteme sehr variabel.

Der Begriff des Multiorganversagens beschreibt den Funktionsausfall von 2 oder mehr Organen des Körpers. Die Begrifflichkeit des Versagens ist hier nicht eindeutig geklärt, wohingegen die Stufen der Dysfunktion einzelner Organsysteme genau abgegrenzt werden können. Es ist unerheblich, ob die Funktionseinschränkung der Organe zum gleichen Zeitpunkt stattfindet oder zeitlich aufeinander folgt (Müller-Werdan & Werdan 2003).

### **1.1.2 Pathophysiologie und Pathogenese der Sepsis**

Sowohl die steigende Anzahl nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen als auch die hohe Krankheitsschwere der Patienten tragen wesentlich zur Entstehung einer Sepsis mit darauffolgender intensivmedizinischer Behandlung bei (Alberti et al. 2002). Der pathophysiologische Mechanismus der Sepsis beginnt stets mit einer Infektion des Körpers mit pathogenen Keimen, welche im Verlauf einen komplexen Ablauf körpereigener pro- und antiinflammatorischer Mechanismen initiieren. Das Verhältnis körpereigener Wirtsfaktoren wie z.B. Alter, Komorbiditäten, Genetik - zu Pathogenfaktoren, Virulenz und Keimlast - individualisiert und bestimmt maßgeblich den Verlauf der Sepsis. Im Rahmen der inflammatorischen Reaktion kommt es zur Interaktion von "pathogen-associated molecular patterns" (PAMPs) mit den Mustererkennungsrezeptoren des körpereigenen Immunsystems ("pattern recognition receptors"). PAMPs sind zelluläre Bestandteile (z.B. Zellwandbestandteile, Nukleinsäureformen) pathogener Keime. Durch Gewebeschädigung und dem damit einhergehenden nekrotischen Zelluntergang kommt es zur Freisetzung von sogenannten Alarminen. Diese auch als "damage-associated molecular patterns" (DAMPs) bezeichneten endogenen Zellbestandteile können ebenfalls mit den PRR interagieren und aktivieren

so weitere Immunzellen und tragen unter anderem zur Regeneration geschädigter Strukturen bei. Nach Erkennen und Binden entsprechender Mustererkennungsrezeptoren werden unterschiedliche Signalkaskaden ausgelöst (Angus & van der Poll 2013; Werdan et al. 2016).

Einer der wichtigen Mediatoren ist der Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Müller-Werdan & Werdan 2003). Der TNF- $\alpha$  initiiert im Wesentlichen die Auslösung einer entsprechenden Immunkaskade mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (Interleukine IL-1, IL-6, IL-8) sowie Aktivierung und Synthese von Akut-Phase-Proteinen wie z.B. das C-reaktive Protein (CRP) oder Fibrinogen in der Leber. Grund für die Ausbildung einer solchen Kaskade ist die Aktivierung von Entzündungsmediatoren wie Komplementfaktoren, Makrophagen und Granulozyten, welche für die rasche Freisetzung der Zytokine sorgen. (Nyström 1998).

Die proinflammatorische Mediatorfreisetzung sorgt zum einen für die Eliminierung und Inaktivierung der Bakterien und ihrer Toxine, allerdings werden dadurch auch die physiologischen Organfunktionen des Körpers geschädigt (Werdan 2001). Im Rahmen der antiinflammatorischen Gegenregulation spielt beispielsweise die Freisetzung von Interleukin IL-4 und Interleukin IL-10 eine entscheidende Rolle. Sie können durch Inaktivierung der Monozyten und Makrophagen die Aktivität der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und IL-8 sowie von TNF- $\alpha$  reduzieren (Nyström 1998). Ziel des Organismus ist es, die systemische Inflammation durch diese antiinflammatorische Gegenregulation in einem ausgeglichenen Verhältnis ablaufen zu lassen (Bone 1996; Werdan 2001).

## **1.2 Pathophysiologie der septischen Kardiomyopathie**

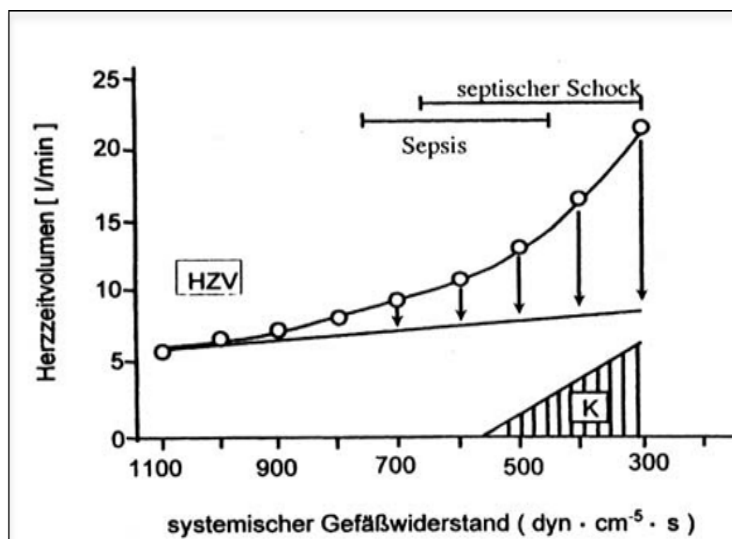
Der Terminus septische Kardiomyopathie ist nicht Bestandteil aktueller Definitionen der Fachgesellschaften ESC, AHA und WHO (Richardson et al. 1996; Maron et al. 2006; Elliott et al. 2007). Die Charakterisierung der Herzfunktionseinschränkung im Rahmen der Sepsis fokussiert auf unterschiedliche biologische Ebenen wie Zellorganellen, Rezeptoren, Mikrozirkulation, Makrozirkulation, anatomische und funktionelle Veränderungen. Davon finden nur wenige Charakterisierungsverfahren Anwendung im klinischen Alltag, was eine bettseitige Diagnose eines solchen Krankheitsbildes erschwert.

### **1.2.1 Sepsisinduzierte Vasoplegie**

Die sepsisinduzierte Vasoplegie stellt eine wichtige Variable bei der Charakterisierung der septischen Kardiomyopathie dar.

Die Aktivität proinflammatorischer Entzündungsmediatoren hat ein Herunterregulieren von vasokonstriktiven Rezeptoren mit beispielsweise reduziertem Ansprechen der  $\alpha$ -Rezeptoren der Gefäßmuskelzellen auf endogene und/oder exogene Katecholamine zur Folge (Tsuneyoshi et al. 1996). Aus der zunehmenden Vasoplegie mit reduziertem systemischen Gefäßwiderstand (SVR) ergeben sich eine verminderte kardiale Nachlast und inadäquater Blutdruckanstieg (Werdan et al. 2015). Neben adrenergen vasokonstriktiven Rezeptoren sind mit den Angiotensin- und Vasopressinrezeptoren weitere Rezeptorsysteme betroffen, die essenziell in der Aufrechterhaltung eines adäquaten Blutdrucks sind (Burgdorff et al. 2018). So kommt es unter anderem durch TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und Interferon- $\gamma$  sowie der Aktivität von Stickoxiden zu einer verminderten Aktivität der Angiotensin-II Rezeptoren (Typ 1- und Typ 2) (Bucher et al. 2001a, b).

Patienten mit Sepsis oder septischem Schock weisen häufig einen stark von der Norm ( $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ) abweichenden SVR auf. Ein um bis zu einem Drittel reduzierter SVR (Senkung um  $400 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ) kann bei Patienten mit gesunder kardialer Pumpleistung eine Steigerung des Herzzeitvolumens (HZV) bis auf 20 l/min bewirken (Müller-Werdan et al. 2006; Werdan et al. 2016). Bedingt durch strukturelle Schädigungen des Myokards in der Sepsis zeigt sich jedoch solch ein Anstieg der Auswurfleistung nur selten (Müller-Werdan et al. 2006).



K = Katecholamintherapie

**Abbildung 1:** Korrelation von Herzzeitvolumen und kardialer Nachlast bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock nach (Müller-Werdan et al. 2006)

Es werden zwei Formen des septischen Kreislaufschocks unterschieden. Eine hyperzirkulatorische Form, die mit Hypotonie, reduziertem SVR und erhöhten Herzindizes (Herzindex (HI)  $> 5,5 \text{ l/min/m}^2$ , systemischer Gefäßwiderstand (SVR)  $\leq 600 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ) einhergeht und die bei stark ausgeprägter septischer Herzschädigung auftretende hypodynamische Form. Diese zeigt sich durch Hypotonie, reduzierte

Herzindizes und einen erhöhten SVR ( $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ,  $SVR \geq 600 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ ) (MacKenzie 2001; Werdan et al. 2016).

Neben den makrozirkulatorischen Störungen wird durch die Inflammation und unter anderem auch durch eine disseminierte intravasale Koagulopathie die Mikrozirkulation mit verringertem Blutfluss und insuffizientem Sauerstofftransport beeinflusst (Werdan et al. 2015).

### **1.2.2 Pathogenese und Charakteristika der septischen Kardiomyopathie**

Die oben erläuterten Mechanismen können zur Entstehung einer sepsisinduzierten myokardialen Dysfunktion beitragen, welche eine wichtige Variable in Bezug auf die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Sepsis darstellt. Bei Vorhandensein einer solchen kardialen Einschränkung werden Sterberaten von bis zu 70 % verzeichnet. (Blanco et al. 2008; Romero-Bermejo et al. 2011).

Die Schädigung des Herzens bei Patienten mit Sepsis äußert sich hämodynamisch in einer inadäquaten Steigerung des HZV in Relation zu dem gegebenen systemisch-vaskulärem Widerstand. Hier spielen Störungen der Makrozirkulation mit ausgeprägter systemischer Vasodilatation und Vasoplegie, sowie die Ausbildung des Kapillarleck-Syndroms eine maßgebliche Rolle. Es resultiert ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf bzw. Sauerstoffutilisation (Fishel et al. 2003; Werdan et al. 2016). Parrillo konnte bereits 1985 in einer Studie nachweisen, dass bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock eine zirkulierende Myokard-depressiv wirkende Substanz im Blutplasma zu einer Minderung der myokardialen Kontraktilität von Ratten-Kardiomyozyten führt (Parrillo et al. 1985).

Die myokardiale Dysfunktion als häufig unterschätzte Komponente des septischen Schocks beruht weniger auf einer verminderten koronaren Perfusion, als auf einer Zirkulation inflammatorischer Mediatoren und Endotoxinen. Eine zentrale Rolle spielen hier vor allem neben reaktiven Sauerstoffverbindungen, Stickstoffmonoxid (NO) und dem Komplementsystem (Kumar et al. 1999) das Zusammenwirken von Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  (Kumar et al. 2001; Court et al. 2002). Auf zellulärer Ebene führen TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  zu einer verminderten Kontraktilität der Kardiomyozyten. In früheren experimentellen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Herabsetzung der Kontraktilität sehr von der Interaktion von TNF- $\alpha$  mit IL-1 $\beta$  abhängt (Kumar et al. 1996; Court et al. 2002).

Aktuelle Arbeiten berichten neben den bereits erwähnten Auslösern, über die Entstehung einer septischen Kardiomyopathie durch zunehmenden oxydativen Stress der Kardiomyozyten in Tiermodellen (Haileselassie et al. 2017). Nach Rossi et al.



konnten folgende Veränderungen im Myokard septischer Patienten festgestellt werden (Rossi et al. 2007):

- deutlich höhere Infiltration von Makrophagen und Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  bei Myokard septischer Patienten,
- vermehrte Expression der induzierbaren NO-Synthase und Nitrotyrosin durch die Kardiomyozyten,
- strukturelle Veränderungen im Sinne einer Unterbrechung in der Querstreifung des Myokards,
- vermehrte intramyozytäre Lipidablagerungen.

Die in der Sepsis freigesetzten proinflammatorischen Zytokine infiltrieren nicht nur das Myokard, sondern werden zu einem gewissen Teil selber durch das Herz produziert (Müller-Werdan et al. 1998; Müller-Werdan & Werdan 2000). Es konnte nachgewiesen werden, dass die vasopressorische Therapie mit Katecholaminen die Produktion der Zytokine im Herzen sowie die Bildung von Interleukin IL-6 in den Monozyten begünstigt und somit die myokardiale Depression verstärken kann (Bürger et al. 2001; Schwertz et al. 2004).

Es kommt durch eine Schädigung des autonomen Nervensystems zu einer Beeinträchtigung der Inter-Organ-Kommunikation und über die gestörte Balance von Sympathikus und Parasympathikus zu einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität, welche mit einer schlechteren Prognose des Patienten einhergeht. Diese endotoxininduzierte Verminderung der Herzfrequenzvariabilität beruht auch auf einer Interaktion der Toxine mit den Schrittmacherzellen des Herzens (Godin et al. 1996; Schmidt et al. 2007). Zorn-Pauly et al. konnten in einem in-vitro Versuch den Einfluss von Lipopolysacchariden gram-negativer Bakterien auf den Schrittmacherkanalstrom ( $I_f$ ) myokardialer Ionenkanäle demonstrieren, welcher mitverantwortlich für eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität sein kann (Zorn-Pauly et al. 2007).

In Zusammenschau dieser Mechanismen kann es auf funktionaler Ebene bei dieser sekundären Form der Kardiomyopathie zu einer reduzierten Ejektionsfraktion auf < 50 % kommen. Neben dieser systolischen Dysfunktion zeigen ca. 40 % der Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock eine diastolische Dysfunktion (Landesberg et al. 2012; Werdan et al. 2016). Durch Ausbildung eines erhöhten pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes – beispielsweise im Rahmen eines „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS), einer Pneumonie oder anderen strukturellen pulmonalen Veränderungen bei Sepsis – können durch die erhöhte Nachlast ebenfalls reduzierte rechtsventrikuläre Auswurfleistungen entstehen (Parker et al. 1990).

Veränderungen der Ventrikel können sich des Weiteren durch eine ausgeprägte rechts- und linksventrikuläre Dilatation zeigen, die sich allerdings als nicht prognostisch ungünstig erwiesen haben (Parker et al. 1984). Die Reduzierung der links- und rechtsventrikulären Funktionsleistung kann sich innerhalb von 7–14 Tagen fast komplett erholen, und somit ist der akute Verlauf einer septischen Kardiomyopathie reversibel (Krishnagopalan et al. 2002).

### **1.2.3 Score-Systeme und Einteilung der Krankheitsschwere**

Anhand unterschiedlicher Score-Systeme sind eine Quantifizierung und Objektivierung der Schwere einer Erkrankung sowie eine Abschätzung der Prognose möglich. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine Korrelation von Letalität und Score-Werten besteht (Knaus et al. 1985). Die anhand der Krankheitsschwere-Scores prognostizierte Letalität kritisch Kranker bezieht sich allerdings nicht auf individuelle Patienten, sondern stets auf Patientengruppen. Dies vermag eine Aussage über die Letalität einzelner Patienten zu limitieren (Rogers & Fuller 1994; Pilz & Werdan 1998). Des Weiteren zeigte sich, dass Score-Systeme - verglichen mit Hämodynamikparametern, Labordaten oder anderen Einzelparametern - einen besseren Vorhersagewert bezüglich des Risikos, eine Sepsis oder ein MODS/MOV zu entwickeln (Pilz et al. 1994), haben.

In dieser Dissertation wurden der „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score“ (APACHE II-Score), der „Simplified Acute Physiology II-Score“ (SAPS II-Score) sowie der „Sepsis-Related Organ Failure Assessment-Score“ (SOFA-Score) erhoben (Knaus et al. 1985; Le Gall et al. 1993; Vincent et al. 1998).

Der APACHE II-Score ist ein etabliertes Score-System auf Intensivstationen, welcher sowohl über den aktuellen Krankheitszustand als auch über die Prognose des Patienten eine verlässliche Aussage treffen kann (Pilz & Werdan 1998; Werdan et al. 2016). Des Weiteren erweist er sich als ein sehr geeigneter spezifischer Verlaufsparameter im Rahmen der Beurteilung der Sepsistherapie (Pilz & Werdan 1990).

Der APACHE II-Score setzt sich aus drei Elementen zusammen: dem akuten physiologischen Score, bestehend aus zwölf einzelnen Parametern, einem altersabhängigen Punktwert und einem Score, der das Maß der chronischen Erkrankungen beschreibt (Knaus et al. 1985). Die Höhe des Scores spiegelt demnach die Schwere der Erkrankung wider. Je höher der Punktwert (0–71 Punkte) des APACHE II-Score, desto schlechter ist der Outcome der Patienten. Der APACHE II-Score zeigt eine starke Beziehung von akuter physiologischer Störung bei kritisch Kranken und dem Risiko, in dieser Phase zu versterben. Nach Knaus et al. erwies sich

der APACHE II-Score so als sehr hilfreiches Instrument um Patientengruppen hinsichtlich ihrer Prognose zu stratifizieren.

Neben dem APACHE II-Score zeigte sich in der Vergangenheit der SAPS II-Score als ein verlässliches Instrument, um eine vergleichbar gute Aussage über den aktuellen Krankheitszustand und die Prognose von kritisch kranken Patienten treffen zu können. Dieser setzt sich aus 17 Elementen zusammen: zwölf physiologische Parameter, Alter, Grund der Aufnahme (nicht-elektiv chirurgisch, elektiv chirurgisch, internistisch) und drei weitere Elemente der Grunderkrankung (AIDS, metastasierte Krebserkrankung, maligne hämatologische Erkrankungen) (Le Gall et al. 1993).

Um eine bessere Quantifizierung der Organdysfunktion bei Sepsis vornehmen zu können, wurde von der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft der SOFA-Score entwickelt (Vincent et al. 1996). Er dient als zuverlässiger Parameter zur Vorhersage der Prognose bei Patienten mit Sepsis und MODS. Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten konnte bei einem initialen SOFA-Score von 9 eine Mortalität von etwa 33 % verzeichnet werden, wohingegen bei Werten > 11 direkt nach Aufnahme die Mortalität bei 95 % lag.

Vor allem der mittlere und höchste SOFA-Score im Zeitraum der ersten 48 Stunden nach Aufnahme erwiesen sich als nützliche Vorhersagewerte bezüglich der Mortalität (Ferreira et al. 2001).

#### 1.2.4 Bemessung der Krankheitsschwere anhand geeigneter Scores

Zur Berechnung des APACHE II-Scores werden genau definierte Kriterien einbezogen, die einen unterschiedlichen Punktwert tragen:

**Tabelle 2:** Punktetabelle zur Berechnung des APACHE-II Scores nach (Knaus et al. 1985)

Parameter	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Temperatur rektal (°C)	≥ 41 < 29,9	39–40.9 30–31.9	32–33,9	38,5–38,9 34–35,9	36–38,4 -
Art. Mitteldruck (mmHg)	≥ 160 < 49	130-159 -	110–129 50–69	- -	70–109 -
Herzfrequenz (pro min.)	≥ 180 ≤ 39	140–179 40–54	110–139 55-69	- -	70–109 -
Atemfrequenz	≥ 50 ≤ 5	35-49 -	6–9 -	25–34 10–11	12–24 -
Oxygenierung: a: $F_iO_2 > 0.5 AaDO_2$ b: $F_iO_2 < 0.5 AaDO_2$	≥ 500 < 55	350–499 55–60	200–349 -	- 61–70	< 200 > 70
pH(arteriell)	≥ 7,7 < 7,15	7.6–7.69 7.15–7.24	7.25–7.32 -	7.5–7.59 -	7.33–7.49 -
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (wenn keine art. BGA) (mmol/l)	≥ 52 < 15	41–51.9 15–17.9	18–21.9	32–40.9	22–31.9
Serum-Natrium (mmol/l)	≥ 180 ≤ 110	160–179 111–119	155–159 120–129	150–154 -	130–149 -
Serum-Kalium (mmol/l)	≥ 7 < 2.5	6–6.9 -	2.5–2.9 -	5.5–5.9 3–3.4	3.5–5.4 -

Serum-Kreatinin (mg/dL)	≥ 3.5 -	2.0–3.4 -	1.5–1.9 < 0.6	- -	0.6–1.4 -
Hämatokrit	≥ 60 < 20	- -	50–59.9 20–29.9	46–49.9 -	30–45.9 -
Leukozyten (G/L)	≥ 40 < 1	- -	20–39.9 1–2.9	15–19.9 -	3–14.9
GCS: 15-GCS	GCS-Punktezahl				
<b>A:</b> Totaler ACUTE PHYSIOLOGY SCORE = Summe der 12 variablen Punkte.					
<b>B:</b> Alterspunktwert: Alter (Jahre) ≤ 44 = 0 Punkte; 45-54 = 2 Punkte; 55-64 = 3 Punkte; 65-74 = 4 Punkte; ≥ 75 = 5 Punkte					
<b>C:</b> Punktwert (5 Punkte) bei chronischem Organversagen: Leberzirrhose NYHA IV, schwere COPD, chronische Dialyse, Immunsuppression					
APACHE II-Score = Summe der Punktwerte für A+B+C					

Zur Berechnung des SAPS-II-Scores werden je nach Ausmaß der Abweichung der Parameter unterschiedlich hohe Punktwerte vergeben. Durch Addition dieser Punktwerte in den unterschiedlichen Parameter-Gruppen ergibt sich der SAPS II-Score (vgl. Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Berechnung des SAPS-II Scores modifiziert nach (Le Gall et al. 1993)

Parameter						
Alter (Jahre)	< 40	40–59	60–69	70–74	75–79	≥ 80
Punkte:	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>18</b>
Herzfrequenz (pro Minute)	< 40	40–69	70–110	120–159	≥ 160	
Punkte:	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	
Blutdruck (syst., mmHg)	< 70	70–99	100–199	≥ 200		
Punkte:	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>2</b>		
Temperatur(°C)	< 39.0	≥ 39.0				
Punkte:	<b>0</b>	<b>3</b>				
PaO <sub>2</sub> (mmHg)/FiO <sub>2</sub>	< 100	100–199	≥ 200			
Punkte:	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>6</b>			
Diurese (L/Tag)	< 0.5	0.5–0.99	≥ 1.0			
Punkte:	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>0</b>			
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)	< 60 < 28	60–179 28–83	≥ 180 ≥ 84			
Punkte:	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>10</b>			
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 1.0	1.0–19.9	≥ 20			
Punkte:	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>3</b>			
Kalium (mmol/l)	< 3	3.0–4.9	≥ 5.0			
Punkte:	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>3</b>			
Natrium (mmol/l)	< 125	125–144	≥ 145			
Punkte:	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>			
Serum-Bikarbonat (mEq/L)	< 15	15–19	≥ 20			
Punkte:	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>0</b>			
Bilirubin (mg/dl)	< 4.0	4.0–5.0	≥ 6.0			
Punkte:	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>9</b>			
GCS	< 6	6–8	9–10	11–13	14–15	
Punkte:	<b>26</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	
Vorerkrankungen	metastasiertes Karzinom		maligne hämatologische Erkrankungen		AIDS	
Punkte:	<b>9</b>		<b>10</b>		<b>17</b>	
Grund der Aufnahme	elektiv		medizinisch		ungeplant chirurgisch	
Punkte:	<b>0</b>		<b>6</b>		<b>8</b>	
SAPS II-Score Punkte:						

Abhängig von dem Grad der Organinsuffizienz werden bei der Berechnung des SOFA-Scores unterschiedlich viele Punkte vergeben (vgl. Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Punktevergabe zur Berechnung des SOFA-Scores nach (Vincent et al. 1996).

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	< 400	< 300	< 200	< 100
Gerinnung: Thrombozyten 1000/mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber: Bilirubin (mg/dl)	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	≥ 12
Herz/Kreislauf: Hypotension	MAD<70	<sup>A)</sup> Katecholamine niedrig	<sup>A)</sup> Katecholamine mittel	<sup>A)</sup> Katecholamine hoch
Zentrales Nervensystem: (GCS)	13–14	10–12	6–9	< 6
Niere: Kreatinin (mg/dl)	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	> 5.0
Niere: Diurese (ml/d)	-	-	< 500	< 200
<sup>A)</sup> Katecholamindosis (µg/kg*min) niedrig: Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin mittel: Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0.1 oder Noradrenalin ≤ 0.1 hoch: Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0.1 oder Noradrenalin > 0.1				
SOFA-Score:				

### 1.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Bei Patienten mit sepsisinduzierter Herzkreislaufdepression und septischem Schock ist die Etablierung eines erweiterten Hämodynamikmonitorings über eine intraarterielle Druckmessung und Bestimmung des Herzzeitvolumens eine hilfreiche Maßnahme, um eine Einschätzung der tatsächlichen Auswurfleistung des Herzens vornehmen zu können (Zwissler & Briegel 1998). Diese Thematik wirft heute immer wieder Fragen auf, ab wann ein solches Verfahren Anwendung finden sollte und welcher Art des Hämodynamikmonitorings der Vorzug gegeben werden kann. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie spricht sich in der aktuellen Fassung von Janssens et al. für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring aus, sofern das Krankheitsbild eines therapierefraktären septischen Schocks vorliegt (Janssens et al. 2016).

#### 1.3.1 Funktion des Thermodilutionsverfahrens: PAK/PiCCO-Monitoring

Bei den derzeit gebräuchlichen Möglichkeiten des erweiterten Hämodynamikmonitorings handelt es sich um Indikatorverfahren, welches als Indikator gekühlte Flüssigkeit verwendet und über einen intravasal gelegenen Temperatursensor anhand des Temperaturverlaufs auf das Herzzeitvolumen rückschließt.

Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) misst das Herzzeitvolumen durch rechtskardiale Thermodilution und unterscheidet sich so auch im Hinblick auf die erhobenen Parameter in einigen Punkten von der transkardiopulmonalen Thermodilution des

PiCCO-Monitorings.

Der PAK wird über eine zentrale Vene durch das rechte Herz in die Pulmonalarterie eingeschwenkt und kommt mit einem am distalen Ende befindlichen Ballon, der mit ca. 1,5 ml Luft gefüllt wird, in einem Ast der Arteria pulmonalis zu liegen. Neben dem distalen Schenkel, der sich an der Spitze des Katheters befindet, verfügt der Katheter über einen proximalen Schenkel, der idealerweise im rechten Atrium liegen sollte. Dieser erlaubt die Messung des zentralen Venendrucks.

Nach Injektion eines Bolus gekühlter Flüssigkeit in den rechten Vorhof wird durch den Temperatursensor an der Katheterspitze in der Arteria pulmonalis anhand der Fläche unter dieser Temperaturverlaufskurve das HZV bestimmt (Swan et al. 1970; Gassanov et al. 2011). Bei diesem Verfahren handelt es sich in der Regel um ein intermittierendes-diskontinuierliches Messverfahren des HZV. Durch Erhitzen spezieller Kupferfilamente des Katheters im rechten Ventrikel und Messen der Bluttemperaturänderung an der Katheterspitze besteht auch die Möglichkeit einer kontinuierlichen HVZ-Messung (Mehta & Arora 2014).

Aufgrund einer besseren Praktikabilität und einem weniger invasiven Vorgehen mit geringeren Komplikationsraten hat sich heute jedoch das PiCCO-Monitoring mehr und mehr etabliert (Cottis et al. 2003). Neben dem Einführen eines zentralen Venenkatheters wird für das PiCCO-Monitoring ein spezieller arterieller Katheter – PiCCO-Katheter – benötigt. Dieser verfügt über ein Lumen für die arterielle Druckmessung und einen Schenkel für die Thermodilutionsmessung. Auch in diesem Verfahren wird ein Kältebolus appliziert, der über den zentralen Venenkatheter das Herz und den Lungenkreislauf passiert und schließlich mit dem peripher-arteriellen PiCCO-Katheter gemessen wird (Gassanov et al. 2011). Im Gegensatz zum PAK handelt es sich hier um eine transkardiopulmonale Messung des Herzzeitvolumens, die als Eichung des Systems genutzt wird. Zusätzlich kann beim PiCCO anhand von Veränderungen der Fläche unter der arteriellen Druckkurve (Pulskonturanalyse) auf Änderungen des HZV rückgeschlossen und schließlich ein kontinuierliches HZV kalkuliert werden.

Abhängig von der jeweiligen hämodynamischen Messmethode werden teilweise unterschiedliche Parameter erfasst. So können der global-enddiastolische Volumen-Index (GEDVI), der intrathorakale Blutvolumen-Index (ITBVI), der extravaskuläre Lungenwasser-Index (ELWI), der pulmonal-vaskuläre Permeabilitäts-Index (PVPI), der kardiale Funktions-Index (CFI) und die globale Ejektionsfraktion nur im Rahmen der PiCCO-Messung erhoben werden.

Bei den Parametern die ausschließlich mittels PAK erhoben werden können, handelt es sich um folgende: Systolischer pulmonal-arterieller Druck (PAPsys), diastolischer pulmonal-arterieller Druck (PAPdia), mittlerer pulmonal-arterieller Druck (PAPm), pulmonal-kapillärer Verschlussdruck/Wedge-Druck (entspr. englisch „pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) und pulmonal-arterieller Gefäßwiderstand und -Index (PVR-, PVRI).

Der „Cardiac Power Output“ (CPO), ein Parameter, der das faktorenkorrigierte Produkt aus MAD und HZV als relevanten Hämodynamikparameter erfasst, bewies seine prognostische Relevanz bei Patienten mit kardiogenem Schock und war da anderen etablierten hämodynamischen Parametern überlegen. Es zeigt sich also, dass eine isolierte Betrachtung einzelner Hämodynamik-Parameter weniger aussagekräftig ist als die sinnvolle Integration hämodynamischer Komponenten (Cotter et al. 2003; Müller-Werdan et al. 2006). Anzustrebende Normwerte bei Patienten mit kardiogenem Schock liegen hier für den CI bei  $> 2,5 \text{ l/min/m}^2$  und für den CPI bei  $0,5\text{--}0,7 \text{ W/m}^2$  (Werdan et al. 2020).

Zur Beurteilung der Vorlast bzw. des enddiastolischen rechtsventrikulären Volumens ist der zentrale Venendruck (ZVD) ungeeignet. Aufgrund der hohen Beeinflussbarkeit beispielsweise durch Lageänderung des Patienten, intrathorakale Druckunterschiede bei Beatmung oder Hustenstöße des Patienten, ist der ZVD heute nicht mehr zur Steuerung des Volumenmanagements geeignet (Schummer 2009; Werdan et al. 2020; Marik & Cavallazzi 2013). Durch Zuhilfenahme der Pulskonturanalyse mit Bestimmung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation (SVV) sowie der Pulsdruckvariation (PPV) ist eine deutlich validere Aussage über den intravasalen Volumenstatus und die linksventrikuläre Vorlast möglich als mit der Messung des ZVD (Reuter et al. 2002). Weiter sollten der passive Beinhebeversuch sowie die Sonographie der V. cava inferior zur Vorhersage einer Volumenreagibilität eingesetzt werden (Janssens et al. 2016).

#### **1.4 Kreislaufunterstützung bei Sepsis und septischem Schock**

Entscheidend für die Verbesserung der Organfunktion versagender Organe ist eine Erhöhung des Sauerstoffangebots. Dies kann neben den relevanten Parametern Hämoglobin (Hb), arterielle Sauerstoffsättigung und HZV zusätzlich durch eine Senkung des Sauerstoffbedarfs oder Verbesserung der Mikrozirkulation optimiert werden. Da die Mikrozirkulation im klinischen Alltag nicht einfach zu beurteilen ist, wird noch die Verbesserung der Makrozirkulation als eine entscheidende Therapiesäule angesehen.

Im Rahmen einer sepsisinduzierten Hypoperfusion sind folgende Aspekte von

entscheidender Bedeutung (Rhodes et al. 2017): Zum Ausgleich des Kapillarleckbedingten intravasalen Volumenmangels erfolgt eine initiale Flüssigkeits-Reanimation mit vorzugsweise kristalloider Infusionslösung, mit einem Gesamtvolumen in den ersten drei Stunden nach Diagnosestellung von mindestens 30 ml/kg KG. Für die Bewertung des Erfolgs eignet sich unter anderem neben einer wiederholten klinischen Untersuchung des Patienten mit Betrachtung von Herzfrequenz, Blutdruck, Urinproduktion und arterieller Sauerstoffsättigung ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sowie die Echokardiographie. Nach Rhodes et al. ist bei Patienten im septischen Schock ein arterieller Mitteldruck von mindestens 65 mmHg anzustreben, um eine adäquate Perfusion der kritischen Organe Niere und Gehirn gewährleisten zu können. Als Marker einer ausreichenden Volumensubstitution bzw. Gewebereperfusion eignen sich wiederholte Laktat-Kontrollen (Lee & An 2016; Rhodes et al. 2017) und die Rekapillarierungszeit (Hernández et al. 2019).

#### **1.4.1 Katecholamine und Rezeptorsysteme**

Persistiert eine Organhypoperfusion trotz ausreichender Volumengabe, wird zum Erreichen des o.g. Zielblutdrucks die periphere Vasodilatation mittels Vasopressorentherapie ausgeglichen. Damit wird versucht, die Makrozirkulation als Surrogatparameter eines verbesserten Sauerstoffangebots zu optimieren. Kritisch muss man hier bemerken, dass weder ein MAD  $\geq$  65 mmHg in jedem Fall optimale makrozirkulatorische Verhältnisse repräsentiert, noch die Makrozirkulation die Mikrozinulation (LeDoux et al. 2000; Rhodes et al. 2017) widerspiegelt.

Durch Bindung an spezifische Adrenorezeptoren entfalten Katecholamine ihre physiologische und pharmakologische Wirkung (Cassidy et al. 1997). Abhängig von dem jeweiligen Katecholamin werden unterschiedliche Rezeptoren besetzt und – mitbedingt durch unterschiedliche Rezeptor-Verteilung – eine unterschiedliche Wirkung hervorgerufen. Bei den Adrenorezeptoren werden  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren unterschieden. Sie sind Teil der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Strosberg 1993). Die Gruppe der  $\alpha$ -Rezeptoren wird in  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Rezeptoren unterteilt. Durch Bindung von Agonisten an den  $\alpha_1$ -Rezeptor der Gefäße wird vor allem eine Vasokonstriktion erreicht, während die Funktion des  $\alpha_2$ -Rezeptors inhibitorisch, vasodilatierend ist (Bylund 1992).

Die Gruppe der  $\beta$ -Rezeptoren kann in drei Subtypen unterteilt werden ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ). Die Bindung eines Agonisten an  $\beta_1$ -Rezeptoren des Herzens führt über die Aktivierung der Adenylatzyklase mit Anstieg des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) zu einer Erhöhung des zytosmatischen Kalziums und hat eine positive Inotropie und Chronotropie zur Folge. Die Bindung an  $\beta_2$ -Rezeptoren der Gefäße wirkt



vasodilatierend. Die Untergruppe der  $\beta_3$ -Rezeptoren ist überwiegend im braunen Fettgewebe lokalisiert. Eine Stimulation dieses Rezeptors hat neben der Lipolyse und Thermoregulation auch eine kardiodepressive Wirkung zur Folge (Schmitz et al. 1991; Wallukat 2002; Skeberdis 2004).

Im septischen Schock ist bezüglich der vasopressorischen Effekte nach den aktuellen Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign die Verwendung von Noradrenalin zu bevorzugen (Rhodes et al. 2017). Durch die hohe Affinität zu den  $\alpha$ -Adrenorezeptoren kommt es zu einer starken Vasokonstriktion und somit zu einer adäquaten Blutdrucksteigerung durch Erhöhung der kardialen Nachlast. Die positiv-inotrope Wirkung von Noradrenalin erfolgt über die Interaktion mit den  $\beta_1$ -Rezeptoren des Herzens (Desjars et al. 1987). Bereits in älteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie mit Noradrenalin neben der Blutdrucksteigerung auch eine Funktionsverbesserung der Nieren mit Anstieg der Diurese bewirkt, sowie eine verbesserte Perfusion der Splanchnikus-Gebiete (Martin et al. 1990; LeDoux et al. 2000; Bellomo & Giantomasso 2001). Verglichen mit Dopamin und Adrenalin kann unter der Anwendung von Noradrenalin bei Patienten mit septischem Schock ein besserer Outcome erzielt werden (Martin et al. 2000; De Backer et al. 2012). Auf der Seite der positiv-inotropen Substanzen ist Dobutamin das Pharmakon der Wahl. Dobutamin führt durch seine  $\beta$ -adrenerge Komponente in Kombination mit einer adäquaten Volumentherapie zu einer Steigerung des HZV (Vincent et al. 1987). Auch die glomeruläre Filtrationsrate wird durch den Einsatz von Dobutamin positiv beeinflusst. Eine Verbesserung der Diurese kann, anders als bei Noradrenalin, allerdings nicht nachgewiesen werden (Duke et al. 1994).

**Tabelle 5:** Angriffspunkte und Affinität der Katecholamine (Werdan et al. 2005)

Katecholamin	Adrenorezeptor				Dopaminrezeptor	
	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	DA1	DA2
Adrenalin	+++	+++	++	++	-	-
Noradrenalin	+++	+++	++	+	-	-
Dobutamin	++	-	+++	++	-	-
Dopamin						
0–3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$	-	+	-	-	+++	+++
3–10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$	+	+	++	+	++	++
> 10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$	++	++	++	+	+	+

+ Aktivierung des Rezeptors  
- Keine Wirkung auf den Rezeptor

## 1.5 „Afterload-related Cardiac Performance“ (ACP)-Score

Die für die Betrachtung der Herzleistung entscheidenden, invasiv ermittelten

Parameter sind das HZV (entspr. englisch CO) und der Herzindex (entspr. englisch CI). Diese sollten immer in Bezug zur kardialen Nachlast betrachtet werden, um eine tatsächliche Aussage über die kardiale Funktionsleistung machen zu können (Werdan et al. 2016). Die kardiale Nachlast wird durch den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) beschrieben und berechnet sich wie folgt:

$$\text{SVR} = (\text{MAD} - \text{ZVD}) / \text{HZV}.$$

Der SVR spiegelt die Strömungswiderstände aller Gefäße des Körpers, ausgenommen der Lungenstrombahn wider. Er ist mit  $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$  als normal definiert (Werdan et al. 2015). Wie bereits einleitend beschrieben, zeigen Patienten mit Sepsis oder septischem MODS aufgrund eines reduzierten SVR kompensatorisch erhöhte Herzzeitvolumina. Diese erhöhten Herzzeitvolumina spiegeln eine scheinbar normale kardiale Pumpfunktion wider und kaschieren womöglich die eigentliche Einschränkung dieser (Wilhelm et al. 2013). Diese potenziell 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, Reithmann und Werdan als „Septic Cardiomyopathy“ klassifiziert (Müller-Werdan U 1996). Um die kardiale Pumpfunktion bei Patienten mit einer solchen „Sepsis-induzierten Kardiomyopathie“ genauer quantifizieren zu können, wurde in einer prospektiven Untersuchung kritisch kranker Patienten mit ambulant erworbener Sepsis und septischem MODS der ACP-Score anhand multipler punktueller Messungen im Verlauf des ITS-Aufenthaltes entwickelt (Werdan et al. 2011a; Wilhelm et al. 2013).

Der systemische Gefäßwiderstand beschreibt die Nachlast des Herzens und kann mit  $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$  als normal bezeichnet werden. Sofern keine myokardiale Schädigung vorliegt, sind die Patienten in der Lage, eine starke Verminderung des SVR mit entsprechendem Anstieg des HZV zu kompensieren (Werdan et al. 2009). In einer Studie von Werdan et al. zeigte sich jedoch eine große Streuung der Herzzeitvolumina und den dazugehörigen peripheren Gefäßwiderständen bei Patienten mit septischem MODS (Werdan et al. 2011a).

Die Abbildung 2 verdeutlicht diesen Zusammenhang. Die höchsten Herzzeitvolumina der entsprechenden SVR-Werte sind den Patienten zuzuordnen, die keine sepsisinduzierte kardiale Funktionseinschränkung haben, während der untere Bereich der Herzzeitvolumina Patienten mit sepsisbedingter Pumpfunktionseinschränkung widerspiegelt.

### 1.5.1 Mathematisches Modell des ACP-Scores

Um eine genaue Aussage über die Einschränkung der Herzleistung machen zu können, war es das Ziel, einen CO-Sollwert (CO-Wert der Herzgesunden) für jeden entsprechenden SVR zu bestimmen und diesen mit dem tatsächlich gemessenen CO-Wert vergleichen zu können (Werdan et al. 2011a). Die Erhebung der Hämodynamikparameter erfolgte in dieser Untersuchung mittels eines Pulmonalarterienkatheters. Der SVR berechnete sich somit aus dem MAD, ZVD und CO:

$$\text{SVR} = \text{MAD [mmHg]} - \text{ZVD [mmHg]} \times 80/\text{CO [l/min]}.$$

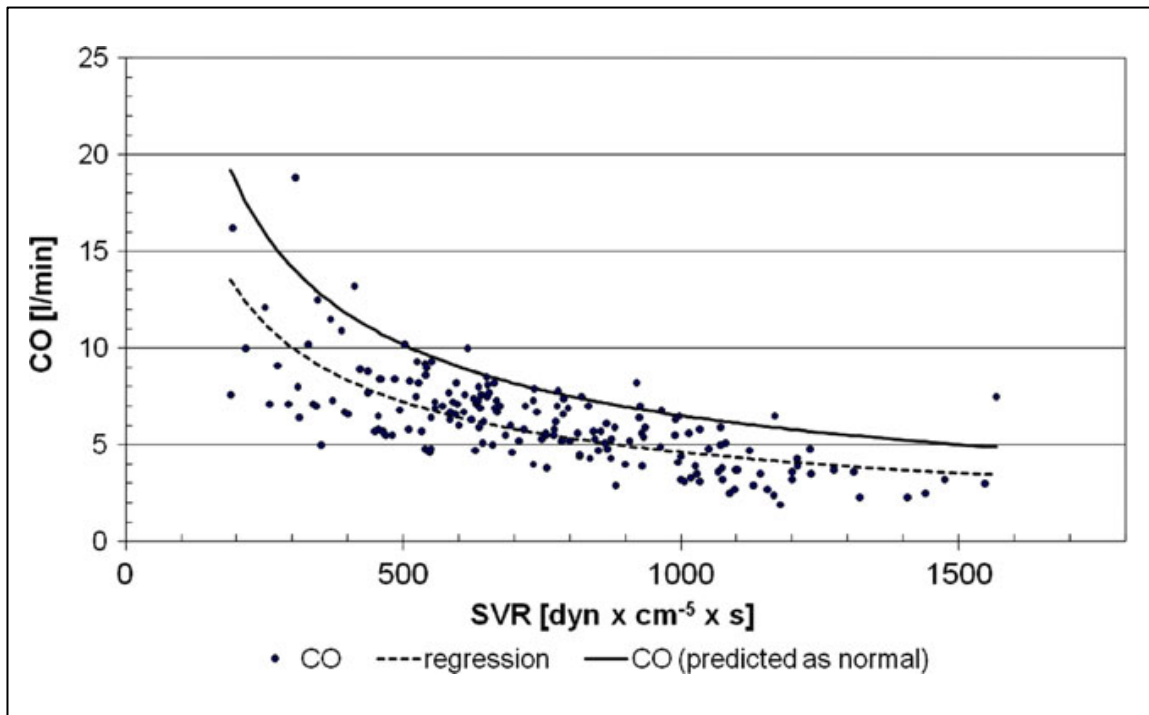
Es wurde zunächst empirisch ein Toleranzbereich festgelegt. Die Werte, die der Obergrenze des 80 %-Toleranzbereichs am nächsten lagen, bzw. die diesen Bereich überschritten, zeigten die Herzfunktion der Patienten, bei denen keine sepsisinduzierte Funktionseinschränkung vorlag. Diese Obergrenze spiegelt demnach die CO-Sollwerte in Bezug zu dem jeweilig herrschenden SVR bei nicht geschädigtem Herzen wider. Um die Obergrenze des 80 %-Vorhersagebereiches abschätzen zu können, wurde folgendes Verhältnis definiert:

$$\text{CO}_{\text{estimated}} = \beta_0 \times \text{SVR}^{\beta_1}.$$

Die Regressionsberechnung beschreibt das im Mittel erwartete Herzzeitvolumen in Abhängigkeit vom entsprechenden SVR (Werdan et al. 2011a). Die Werte für  $\beta_0$  und  $\beta_1$  wurden aus den vorhandenen Daten der Studie abgeleitet ( $\beta_0=394,068$ ;  $\beta_1=-0,6435$ ).

Durch eine logarithmische Transformation der SVR- und CO-Werte konnte anhand des beschriebenen Modells der obere 80 %-Vorhersagebereich in einem nicht-linearen Regressionsmodell abgeleitet werden. Dies ergab folgenden Zusammenhang für jeden SVR (Werdan et al. 2011a):

$$\ln(80\text{-Vorhersagebereich}) = \ln(560,68) + (-0,64) \times \ln(\text{SVR}) = 560,68 \times \text{SVR}^{-0,64}.$$



CO = Cardiac Output (Herzzeitvolumen)  
 SVR = Systemisch-vaskulärer Gefäßwiderstand

**Abbildung 2:** Korrelation von CO und SVR bei Patienten (n=24) mit septischem MODS nach (Werdan et al. 2011a). Der gestrichelte Graph zeigt die Regressions-Linie des nicht-linearen Regressionsmodells  $(CO) = \beta_0 \times SVR^{\beta_1}$ . Der dick-gedruckte Graph spiegelt den 80 %-Toleranzbereich der als normal geschätzten CO-Werte wider.

Anhand dieses mathematischen Modells konnte, nach Berechnen der CO-Soll-Werte, der  $CO_{SVRrel}$ -Wert ermittelt werden, welcher die sepsisbedingte kardiale Funktionseinschränkung qualitativ beschreibt:

$$CO_{SVR-related}\text{-Wert} (\%) = CO_{IST} / CO_{SOLL} * 100.$$

Dieser ACP-Score ist ein prozentualer Wert, bei dem eine Unterscheidung in eine normale Funktion (> 80%), geringfügig eingeschränkte Funktion (60 %-80 %), moderat eingeschränkte Funktion (> 40 % - ≤ 60%), sowie stark reduzierte kardiale Pumpfunktion (< 40%) vorgenommen werden kann. Es konnte in der genannten Studie gezeigt werden, dass der ACP-Score besser mit der Krankheitsschwere (APACHE II-Score) der Patienten korreliert als die üblichen Parameter wie CO, CI und CPI. Auch der ansteigende Verlauf des Serum-Troponin I zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Abfall des ACP-Scores (Werdan et al. 2011a), und - in prognostischer Sicht - hatten überlebende Patienten höhere ACP-Werte ( $86,9 \pm 1,6$  %) als nicht-überlebende Patienten ( $69,2 \pm 1,4$  %;  $p = 0,0001$ ).

Mit Hilfe des ACP-Scores ist so eine prognostische Aussage über die sepsisinduzierte Einschränkung der kardialen Pumpfunktion bei scheinbar normalem Herzzeitvolumen möglich. Bei dem Patientenkollektiv dieser Untersuchung handelte es sich um Patienten der Intensivstation mit septischem MODS. Patienten in der Frühphase der

Sepsis wurden nicht mit eingeschlossen (Werdan et al. 2011a). Unsere Arbeitsgruppe (Wilhelm et al. 2013) hat weiterhin in einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie die kardiale Funktionseinschränkung mit Hilfe des ACP-Scores bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis untersucht. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, die bereits bei Konsultation in der Notaufnahme das klinische Bild einer Sepsis zeigten (Wilhelm et al. 2013). Auch in dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Korrelation zwischen dem Verlauf des ACP-Scores und der Krankheitsschwere der Patienten gibt (APACHE II, SOFA, PCT, IL-6). Dabei wurden unterschiedliche, auch nicht-invasive, HZV-Bestimmungsmethoden angewendet. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass es mit Hilfe des ACP-Scores möglich ist, die kardiale Funktionseinschränkung bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis quantitativ zu beschreiben (Wilhelm et al. 2013).

## 2 Zielstellung

Parrillo et al. haben sich bereits in den 90er Jahren intensiv der Problematik einer sepsisinduzierten myokardialen Funktionseinschränkung gewidmet.

Die Entwicklung des ACP-Scores in der Arbeitsgruppe um Werdan et al. hat 2011 gezeigt, dass es einen Parameter gibt, der das Ausmaß der Herzfunktionseinschränkung bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem MODS besser quantifiziert als übliche Hämodynamikparameter. Wilhelm et al. untermauerten 2013 diesen Zusammenhang und haben ebenfalls bewiesen, dass der ACP-Score ein sinnvolles Instrument darstellt, um eine sepsisinduzierte myokardiale Dysfunktion bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis im klinischen Alltag quantitativ zu beschreiben. In diese Studie wurden allerdings ausschließlich Patienten mit ambulant erworbener Sepsis eingeschlossen, die Erfassung der Hämodynamikparameter erfolgte hier zum größten Teil nicht-invasiv.

Das Ziel dieser prospektiven monozentrischen Studie bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis war es, den Einfluss der Katecholamintherapie auf den ACP-Score zu untersuchen und dessen prognostische Aussagekraft zu eruieren. Die Untersuchungen sollten zu Beginn des hämodynamischen Monitorings, als auch im zeitlichen Verlauf der initialen Krankheitsphase erfolgen.

Anhand signifikanter Gruppenunterschiede der Katecholaminscore-Gruppen, bezogen auf Hämodynamik, Krankheitsschwere sowie laborchemische Unterschiede und signifikanter Korrelationen mit dem ACP des ersten Tages, sollten potenzielle Einflussfaktoren auf den ACP in einem ersten Analyseschritt identifiziert und in einem zweiten Analyseschritt geprüft und quantifiziert werden. Weiterhin sollte der zeitliche Verlauf des ACP unter besonderem Bezug auf die applizierten Katecholamindosen evaluiert werden und auch hier Einflüsse auf diesen zeitlichen Verlauf quantifiziert werden.

Das sekundäre Ziel der Dissertation war der Gewinn aktueller epidemiologischer Daten zur Herzleistungsminderung bei Patienten mit Sepsis und sepsisinduzierter, myokardialer Dysfunktion. Es sollten Prävalenz und Sterblichkeit der somit diagnostizierten septischen Kardiomyopathie erfasst werden.

### 3 Patientenkollektive, Material und Methodik

In der vorliegenden Dissertation handelte es sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Im Rahmen einer Arbeitsgruppe von 3 Doktoranden wurden vor Beginn der Datenerhebung und Patientenrekrutierung jeweils 3 unterschiedliche Fragestellungen entworfen. Herr Philipp Kriebel befasste sich mit dem „Einfluss der Hämodynamik-Messmethode auf die prognostische Aussagekraft des ACP bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis in Bezug auf die Krankenhausletalität“. Frau Lisa Kluge schied aufgrund persönlicher Gründe im Verlauf aus der Arbeitsgruppe aus. Die Studienleitung hatte Herr Dr.med. Sebastian Nuding, Oberarzt der Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle (Saale).

#### 3.1 Patientenauswahl, erhobene Parameter und Subgruppen

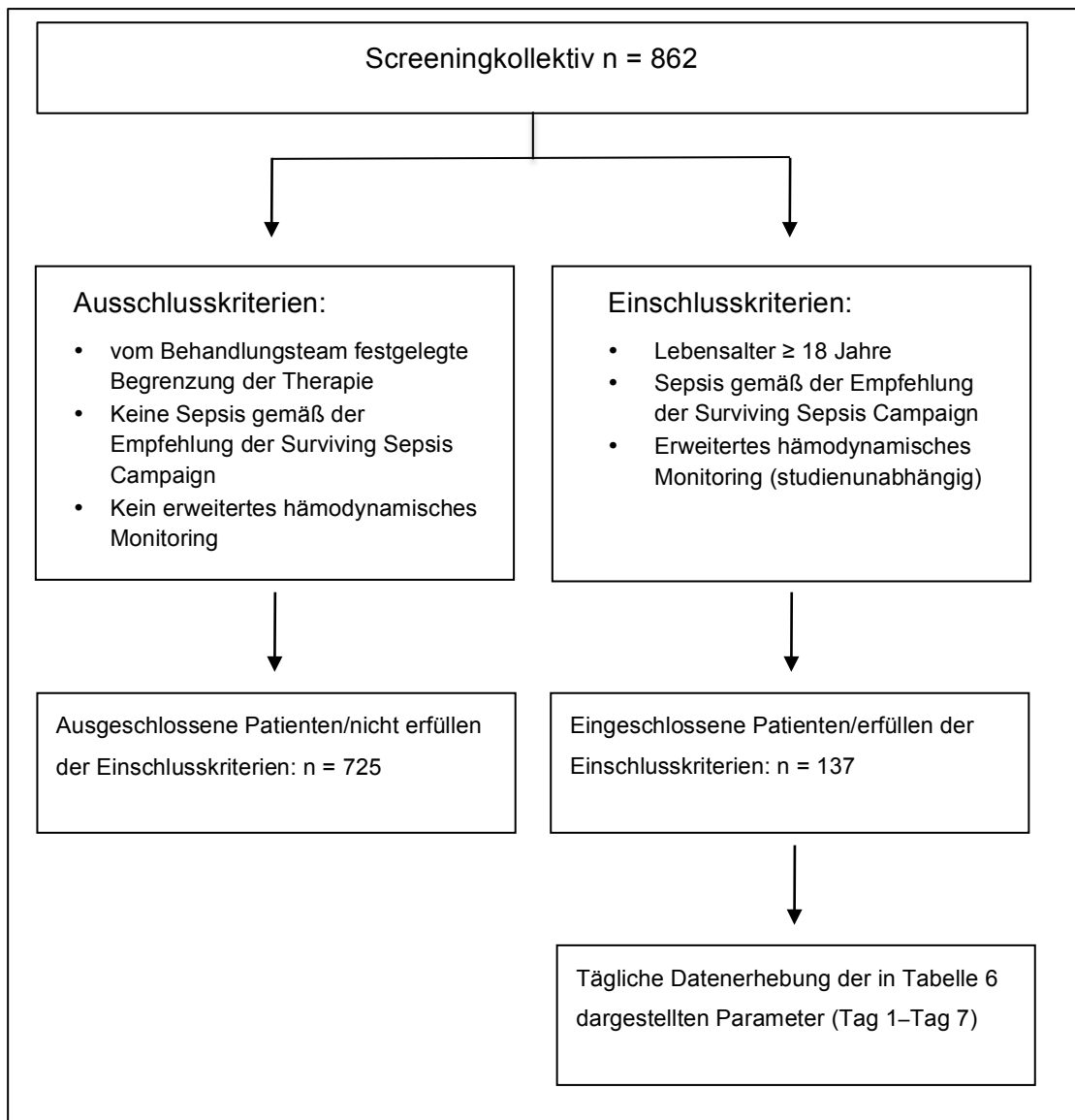


Abbildung 3: CONSORT Flow Chart der ACP Studie

**Tabelle 6:** Patientendaten und studienrelevante Parameter

Parameter	Einheit	Abkürzung
<b>Einmalig erfasste Patientendaten/Parameter</b>		
Geschlecht		
Alter	Jahre	-
Körpergröße	[cm]	-
Körpergewicht	[KG]	-
Body-Mass-Index	[cm/m <sup>2</sup> ]	BMI
B-type natriuretisches Peptid	[pg/ml]	BNP
Aufnahme Krankenhaus	[tt.mm.jj]	
Aufnahme Intensivstation	[tt.mm.jj]	
Entlassung Krankenhaus	[tt.mm.jj]	
Entlassung Intensivstation	[tt.mm.jj]	
Outcome Krankenhaus		
Outcome Intensivstation		
<b>Täglich erfasste Patientendaten/Parameter</b>		
<b>Hämodynamik</b>		
Körperkerntemperatur	[°C]	
Herz-Zeit-Volumen (Cardiac Output)	[l/min]	HZV (CO)
Herzfrequenz	[1/min]	HF
Herz-Index (Cardiac Index)	[l/min/m <sup>2</sup> ]	CI
Cardiac Power Index	[W/m <sup>2</sup> ]	CPI
Cardiac Power Output	[W]	CPO
Systemischer vaskulärer Widerstand	[dyn x s x cm-5]	SVR
Systemisch vaskulärer Widerstandsindex	[dyn x s x cm-5 x m <sup>2</sup> ]	SVRI
Systolischer arterieller Druck	[mmHg]	Psys
Mittlerer arterieller Druck	[mmHg]	Pm
Diastolischer arterieller Druck	[mmHg]	Pdia
Systolischer pulmonal-arterieller Druck	[mm/Hg]	PAPsys.
Diastolischer pulmonal-arterieller Druck	[mm/Hg]	PAPdia
Mittlerer pulmonal-arterieller Druck	[mm/Hg]	PAPm
Pulmonal-arterieller Gefäßwiderstand und -Index	[dyn x s x cm-5]	PVR, PVRI
Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (Wedge-Druck)	[mm/Hg]	PCWP
Pulmonal-vaskulärer Permeabilitäts-Index		PVPI
Schlagvolumen (Strokevolume) und -Index	[ml]	SV, SVI
Globale Ejektionsfraktion	[%]	GEF
Extravaskulärer Lungenwasser-Index	[ml/kg]	ELWI
Nachlastbezogene Herzleistung („Afterload-related Cardiac Performance“)	[%]	ACP
<i>nur im Rahmen der PiCCO-Messung ermittelt:</i>		
Global-enddiastolischer Volumenindex	[ml/m <sup>2</sup> ]	GEDVI
Intrathorakaler Blutvolumenindex	[ml/m <sup>2</sup> ]	ITBVI
Kardialer Funktionsindex	[1/min]	CFI
<b>Beatmung</b>		
Beatmungsdauer	[h]	-
Atemfrequenz	[1/min]	AF
Atemminutenvolumen	[l/min]	AMV
Atemzugvolumen	[ml]	Vt
Atemzugvolumen/kg ideales Körpergewicht	[ml/kgPBW]	Vt/kg
Positiver endexpiratorischer Druck	[mbar]	PEEP
Spitzenbeatmungsdruck	[mbar]	PIP
<b>Laborbefund</b>		
B-type natriuretic Peptide	[pg/ml]	BNP
Troponin I	[ng/ml]	-
Laktat	[mmol/l]	-
Kreatinin	[µmol/l]	-
Creatinkinase	[µmol/l*s]	CK
C-reaktives Protein	[mg/l]	CRP
Procalcitonin	[ng/ml]	PCT
Leukozyten (White blood count)	[GPT/l]	WBC
Hämoglobin	[mmol/l]	Hb
Hämatokrit	[%]	Hk
International normalized ratio	-	INR
Glomeruläre Filtrationsrate	[ml/min]	GFR
Zentral-venöse Sauerstoffsättigung	[%]	ScvO <sub>2</sub>
Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	kPa]	PaCO <sub>2</sub>



In einem Zeitraum von 15 Monaten wurden insgesamt alle Patienten der internistischen Intensivstation 1 der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) (Level of Care III der ESICM) (Valentin et al. 2011) mit einer Aufenthaltsdauer > 24 Stunden hinsichtlich des Vorhandenseins einer Sepsis und der studienspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien begutachtet.

Im Rahmen der ACP-Studie wurden folgende Medikamente als studienrelevant definiert und für jeden Patienten dokumentiert: Statine, Beta-Blocker, Immunglobuline und Levosimendan wurden als verabreicht oder nicht-verabreicht dokumentiert. Für die untersuchungsrelevanten Katecholamine Noradrenalin [ $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ] und Dobutamin [ $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ] wurde der Vasopressoren-Score nach Zuppa et al. Angewandt (Zuppa et al. 2004):

$$\text{KS} = (\text{dopamine dose}[\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 1) + (\text{dobutamin dose}[\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 1) + (\text{epinephrine dose}[\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 100) + (\text{norepinephrine dose}[\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 100) + (\text{phenylephrine dose}[\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}] * 100).$$

Da in die Berechnung des Scores sowohl Vasopressoren als auch Inotropika einfließen, wurde im Folgenden der Terminus Katecholaminscore (KS) statt der Bezeichnung „Vasopressoren-Score“ verwendet. Aufgrund der in der hier vorliegenden Untersuchung ausschließlich verwandten Katecholamine Noradrenalin und Dobutamin entspricht der hier dargestellte und verwendete KS trotz unterschiedlicher Berechnungskomponenten rechnerisch dem „Vasoactive Inotropic Score“ (VIS) (Gaies et al. 2010). Die Berechnung erfolgte mit Hilfe einer programmierten Formel in Microsoft Excel. Anhand des medianen KS sollte die Studienpopulation für beschreibende und schließende Statistik in 2 Gruppen („Low-Dose Katecholaminscore“ (LD-KS) und „High-Dose Katecholaminscore (HD-KS)) geteilt werden.

### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Patienten wurden in die ACP-Studie eingeschlossen, wenn Sie  $\geq 18$  Jahre alt waren, eine Sepsis hatten (zu diesem Zeitpunkt gültige Sepsis-2-Definition der Sepsis der Surviving Sepsis Campaign) und studienunabhängig ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erhielten. Ausschlusskriterium war eine vom Behandlungsteam festgelegte Therapiebegrenzung. Alle Patienten der internistischen Intensivstation 1 der Klinik für Innere Medizin III wurden vom 01.12.2013 an auf das Vorhandensein der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent.

### **3.1.2 Subgruppen innerhalb des Patientenkollektivs**

Eine a-priori festgelegte Einteilung unterschied folgende Subgruppen:

- ACP am Tag 1: eingeschränkt ( $ACP \leq 80\%$ ) vs. normal ( $ACP > 80\%$ )
- Beatmung am Tag 1: ja vs. nein
- Modus der Erfassung invasiver Hämodynamik-Parameter: PAK vs. PICCO vs. Vigileo
- Patientenalter am Tag 1:  $< 75$  vs.  $\geq 75$  Jahre.

Darüber hinaus wurden Post-hoc folgende Subgruppen definiert:

- Inotropika-/Vasopressor-Therapie mit Katecholaminen
- Schweregrad des MODS, definiert als APACHE II- Score  $\geq 20$  vs.  $< 20$ .

### **3.2 Datenerfassung und ethische Aspekte**

Im Rahmen der Studie wurden nur Routineparameter erfasst. Es erfolgte keine studienspezifische Intervention. Bei der täglichen Patientenbegutachtung wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, die unter 3.1 genannten Parameter in einem elektronischen Patienten-Daten- und Management-Systems (PDMS) erfasst (ICM Version 7.0, Fa. Dräger Medical GmbH, Deutschland, Lübeck). In diesem System wurden sämtliche Quelldaten sowie alle patientenspezifischen Parameter erfasst. Die Dokumentation der studienrelevanten Parameter erfolgte durch Übertragen aus dem ICM in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Excel 2010, Fa. Microsoft Corp., Deutschland, Unterschleißheim). Die Tabellen mit den relevanten Parametern sowie die Patientendaten wurden bis zum Abschluss der Datenerhebung dieser Studie auf einem passwortgeschützten Computer der internistischen Intensivstation 1 gespeichert. Die Krankheitsschwere-Scores wurden täglich für den Zeitraum 00:00 Uhr – 23:59 Uhr erhoben. Dazu diente eine teilweise automatisierte Erfassung der für die Score-Berechnung relevanten Parameter, sowie teilweise manuelle Eingaben.

Die Berechnung der für die vorliegende Studie relevanten Scores (SAPS II, SOFA-Score, APACHE II- Score, ACP-Score) erfolgte ebenfalls durch das ICM nach Eingabe der für die Score-Berechnung notwendigen Daten. Der für die Studie relevante Parameter, die nachlastbezogene Herzleistung (Synonym: Afterload-related Cardiac Performance, ACP) (Werdan et al. 2011a), wurde nach der Messung des HZV und des SVR durch das ICM automatisch generiert. Dieses Procedere erfolgte ab dem ersten Tag nach Erfüllen der Einschlusskriterien, fortlaufend für sieben Tage. Bei frühzeitiger Verlegung auf eine andere Station, Versterben oder Beenden des hämodynamischen Monitorings, wurde die Datenerhebung des jeweiligen Patienten abgeschlossen. Eine

Nachbeobachtung über den aktuellen Krankenhausaufenthalt hinaus erfolgte nicht. Als primärer Endpunkt der ACP-Studie wurde die Krankenhaussterblichkeit definiert (Versterben auf der Intensivstation, Versterben während des Krankenhausaufenthaltes).

Die erhobenen Parameter waren routinemäßig Bestandteil der medizinischen Patientenversorgung und nicht Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Es fanden keine studienspezifischen Interventionen oder Maßnahmen statt. Sämtliche Daten wurden in pseudonymisierter Art dokumentiert und verarbeitet. Das Screening der Patienten und die Sicherstellung der korrekten und vollständigen Erhebung, Kalkulation und Übertragung der Quelldaten war essenzieller Bestandteil dieser Promotionsarbeit. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität vom 23. April 2014 liegt vor.

### **3.3 Statistische Analyse**

Im Rahmen der statistischen Analyse und biometrischen Auswertung sowie der Fallzahlkalkulation fand eine enge Kooperation mit dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität, statt (Frau Dr. rer. nat. Christine Lautenschläger). Anhand von Vorarbeiten erfolgte eine Fallzahlkalkulation für die gesamte ACP-Studie von  $n = 229$ .

Alle metrischen Parameter wurden mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Da in nahezu allen Fällen keine Normalverteilung vorlag, erfolgten alle Angaben als Median und Interquartilen-Spanne („interquartile range“ (IQR)) und die Tests auf Gruppenunterschiede mittels nichtparametrischer Mann-Whitney-U-Testungen. Alle intervallskalierten Parameter sind als Anzahl ( $n$ ) und Prozentsatz (%) aufgeführt und wurden mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests auf Gruppenunterschiede geprüft. Odds ratios wurden, wenn nicht anders angegeben, unadjustiert und mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-CI) angegeben. Die Auswertung des primären Zielkriteriums erfolgte mittels eines 2-seitigen Chi<sup>2</sup>-Tests. Potenzielle Einflussfaktoren wurden gemeinsam mit dem KS als unabhängige Parameter in einer schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse zur Vorhersage des ACP am ersten Tag auf signifikanten Einfluss geprüft (vgl. Abschnitt 4.3). Um den Einfluss der möglichen potenziellen Einflussfaktoren auf den zeitlichen Verlauf des ACP-Scores zu prüfen, erfolgte eine Varianzanalyse als allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen. Zur Entscheidung über die Signifikanz der einzelnen Testergebnisse dieser Dissertation wurde ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  festgelegt. Für die statistische

Analyse und Datenauswertung wurde das Statistiksoftware-Programm SPSS Statistics Version 24 (IBM GmbH, Deutschland, Ehningen) angewandt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demografie des Gesamtkollektivs und der Subgruppen

In einem Zeitraum von 15 Monaten, vom 01. Dezember 2013 bis zum 15. April 2015, wurden 862 Patienten (Screeningkollektiv) auf Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 3.1) geprüft. 137 Patienten konnten prospektiv und konsekutiv in die Studie eingeschlossen werden, bevor aufgrund einer unvorhergesehenen Umstellung laborchemischer Messmethoden für die beiden Parameter B-type natriuretisches Peptid (BNP) und Troponin-I die Patientenrekrutierung vorzeitig beendet werden musste, da beide Parameter für die Aussagekraft der Studie als relevant eingestuft wurden und eine Methodenänderung die Aussagekraft entscheidend beeinflussen würde. Die kalkulierte Fallzahl von 229 Patienten wurde dadurch nicht erreicht.

In Tabelle 7 werden sämtliche studienrelevante Parameter des Gesamtkollektivs und der beiden KS-Subgruppen aufgeführt. Der mediane KS bei Studienaufnahme betrug 30. Demzufolge wurde die Hochdosis-Katecholamingruppe definiert als Patienten mit einem KS  $> 30$  und die Niedrig-Dosis-Katecholamingruppe definiert als Patienten mit einem KS  $\leq 30$ . Die erhobenen Parameter beider Gruppen werden ebenfalls in Tabelle 7 präsentiert.

Das mediane Patientenalter betrug 65 Jahre, 38 % waren Frauen. 72 % der Hämodynamikparameter wurden mittels PiCCO-Monitorings erhoben, bei den verbleibenden 28 % erfolgte die Messung mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters. Bei 80 % (109/137) der Patienten war eine invasive Beatmung notwendig. Nach aktueller Sepsis-3-Definition (Singer et al. 2016) zeigten 51 % (70/137) der Patienten mit Sepsis zu Beginn der Datenerhebung an Tag 1 das Bild eines septischen Schocks. Die mediane Krankenhaus-Verweildauer des Gesamtkollektivs betrug 10 Tage.

In der HD-KS  $> 30$  war sowohl die ITS- als auch die Krankenhaussterblichkeit signifikant höher als in LD-KS  $\leq 30$ , was sich in einer entsprechend kürzeren ITS- bzw. Krankenhausaufenthaltsdauer widerspiegelte.

Bezogen auf die Krankenhaussterblichkeit hatten verstorbene Patienten einen im Median signifikant niedrigeren ACP-Wert an Tag 1 als Überlebende (69 % vs. 78 %;  $p = 0,022$ ). Die Inzidenz der septischen Kardiomyopathie (ACP  $\leq 80$  %) betrug 65 % (89/137).

Gemessen an den Krankheitsschwere-Scores APACHE II, SAPS und SOFA hatten Patienten der HD-KS-Gruppe eine höhere Krankheitsschwere als Patienten in der LD-KS-Gruppe.

Bei den abgeleiteten invasiven Hämodynamik-Parametern wie dem SV als auch den berechneten invasiven Hämodynamik-Parametern HZV, CPO und CPI waren signifikante Unterschiede zwischen den KS-Gruppen zu erkennen. Der MAD zeigte im Median bei Patienten der Hochdosis-Gruppe signifikant niedrigere Werte als bei Patienten der Niedrigdosis-Gruppe (71 (63; 77) mmHg vs. 75 (67; 83) mmHg,  $p = 0,023$ ). Laborchemisch ergaben sich signifikant höhere Laktatwerte bei Patienten der Hochdosis-Gruppe (1,7 (1,1; 2,8) mmol/l vs. 2,7 (1,8; 5,2) mmol/l;  $p < 0,001$ ).

Das primäre Zielkriterium der ACP-Studie, der ACP-Score, war bei Patienten der HD-KS-Gruppe signifikant niedriger als bei Patienten der LD-KS Gruppe (70 % (61; 79) vs. 78 % (65; 91),  $p = 0,002$ ), vgl. Abbildung 4).

Bemerkenswerterweise konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den KS-Gruppen bei den Parametern SVR, SVRI, CI, PAPm, PCWP, ZVD und HF ermittelt werden. Patienten mit hohem Katecholaminbedarf (HD-KS-Gruppe) unterschieden sich signifikant von der Gruppe der Patienten mit niedrigem Katecholaminbedarf (LD-KS Gruppe) durch:

- höhere Krankheitsschwere (APACHE, SAPS, SOFA),
- häufigere invasive Beatmung,
- häufigeres Auftreten eines septischen Schocks (nach Sepsis-3-Definition),
- niedrigerem MAD, SV, HZV sowie Körpertemperatur,
- Höheres Laktat, ELWI und INR.

**Tabelle 7:** Demografie des Gesamtkollektivs sowie der beiden Subgruppen nach Katecholamin Score >30 und ≤ 30 an Tag 1

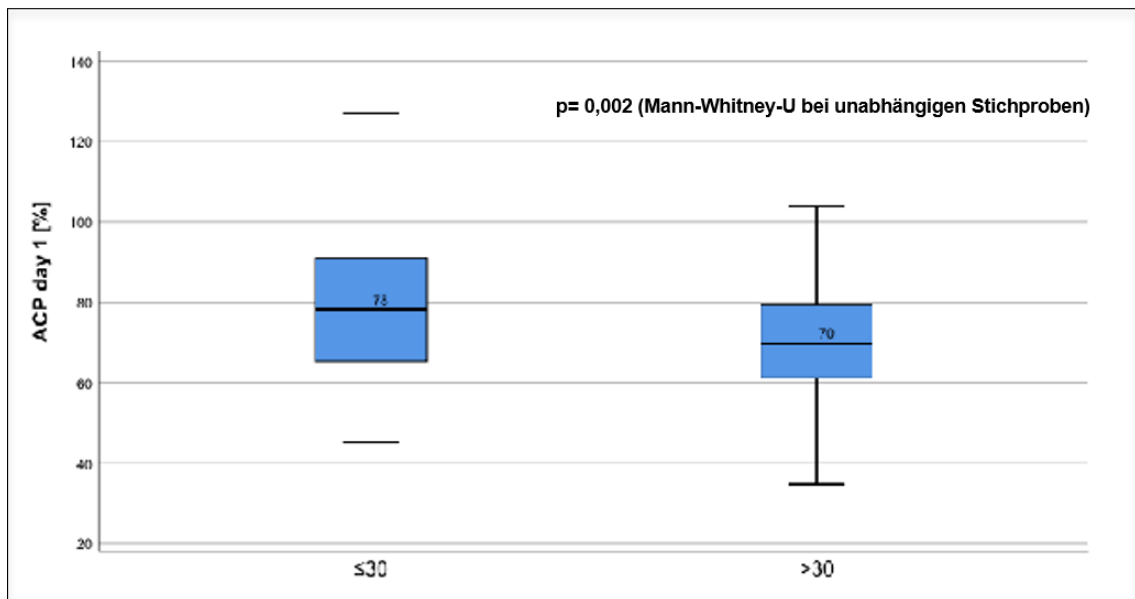
			Gesamtkollektiv n=137	KS ≤ 30 n=69	KS > 30 n=68	
Parameter	Einheit			Median (IQR)	Median (IQR)	p-Wert
Frauen		N (%)	52 (38 %)	25 (36 %)	27 (40 %)	n.s.
Alter	(Jahre)	Median (IQR)	65 (58;76)	65 (56;74)	66 (59;77)	n.s.
BMI	[kg/m <sup>2</sup> ]	Median (IQR)	27,3 (24,5;31,1)	27,8 (24,8;33,1)	26,3 (23,2;30,2)	n.s.
Tage auf ITS	[d]	Median (IQR)	8 (3;15)	8 (4;19)	5 (2;14)	0,01
Tage im KH	[d]	Median (IQR)	10 (4;21)	15 (8;33)	5 (2;15)	< 0,001
Tage überlebt	[d]	Median (IQR)	10 (4;21)	15 (8;33)	5 (2;15)	< 0,001
Versterben ITS		N (%)	63 (46 %)	21 (30 %)	42 (62 %)	< 0,001
Versterben KH		N (%)	70 (51 %)	27 (39 %)	43 (63 %)	0,005
Scores (Tag 1)						
ACP Score	[%]	Median (IQR)	75 (62;87)	78 (65;91)	70 (61;79)	0,002
APACHE –II Score	[Punkte]	Median (IQR)	33 (27;37)	29 (25;34)	35 (31;39)	< 0,001
SOFA Score	[Punkte]	Median (IQR)	13 (11;15)	12 (10;14)	14 (12;16)	< 0,001
SAPS-II Score	[Punkte]	Median (IQR)	68 (59;80)	61 (52;68)	78 (65;87)	< 0,001
Septischer Schock (Sepsis-3-Definition)		N (%)	70 (51 %)	25 (36 %)	45 (66 %)	< 0,001
Medikation						
Katecholamine, ausgedrückt als Katecholaminscore (KS)		Median (IQR)	29,7 (10,4;61,3)	10,4 (1,9;20,5)	61,3 (42,1;100,5)	< 0,001
Betablocker		N (%)	15 (11 %)	12 (18 %)	3 (4 %)	0,013
Statine		N (%)	46 (34 %)	22 (32 %)	24 (35 %)	n.s.
Levosimendan		N (%)	2 (1,5 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	n.s.
Immunglobulin		N (%)	22 (16 %)	15 (22 %)	7 (10 %)	n.s.
Beatmung						
Beatmet: ja		N (%)	109 (80 %)	45 (65 %)	64 (94 %)	< 0,000
Beatmungsdauer	[h]	Median (IQR)	177 (73;311)	192 (41;358)	151 (75;304)	n.s.
Spitzenbeatmungsdruck	[mbar]	Median (IQR)	25 (22;28)	25 (22;27)	25 (22;29)	n.s.
Atemzugvolumen / kgKG [ml/kg PBW]	[ml/kg PBW]	Median (IQR)	6,25 (5,23;7,57)	6,57 (5,67;7,96)	6,17 (4,97;7,22)	n.s.
Hämodynamik (Tag 1)						
PICCO-Messung		N (%)	98 (72 %)	53 (77 %)	45 (66 %)	n.s.
Herzfrequenz	[1/min]	Median (IQR)	102 (86;115)	99 (76;115)	105 (89;118)	n.s.
Arterieller Mitteldruck	[mmHg]	Median (IQR)	72 (64;80)	75 (67;83)	71 (63;77)	0,023
Rechtsatrialer Druck	[mmHg]	Median (IQR)	14 (10;19)	13 (10;17)	14 (11;19)	n.s.
Schlagvolumen	[ml]	Median (IQR)	58 (43;82)	69 (46;89)	55 (40;71)	0,008
Herzzeitvolumen	[l/min]	Median (IQR)	5,5 (4,3;7,6)	6,0 (4,6;8,2)	5,17 (3,97;7,10)	0,039
Herzindex	[l/min/m <sup>2</sup> ]	Median (IQR)	2,77 (2,20;3,70)	2,91 (2,40;4,20)	2,50 (2,20;3,60)	n.s.
Cardiac Power Output	[W]	Median (IQR)	0,93 (0,64;1,23)	1,04 (0,75;1,36)	0,81 (0,59;1,10)	0,010
Cardiac Power Index	[W/m <sup>2</sup> ]	Median (IQR)	0,44 (0,33;0,62)	0,53 (0,36;0,67)	0,40 (0,32;0,55)	0,017
Systemisch-vaskulärer Widerstand	[dyn*s*cm-5]	Median (IQR)	818 (586;1097)	818 (567;1097)	816 (636;1073)	n.s.
Systemisch-vaskulärer Widerstands-Index	[dyn*s*cm-5]	Median (IQR)	1560 (1117;2101)	1586 (1090;2170)	1470 (1180;2070)	n.s.
Pulmonalarterieller Mitteldruck	[mmHg]	Median (IQR)	35 (26;44)	38 (30;40)	31 (26;52)	n.s.
Pulmonalarterieller Gefäßwiderstand	[dyn*s*cm-5]	Median (IQR)	206 (146;344)	206 (150;226)	221 (146;364)	n.s.

Pulmonalarterieller Gefäßwiderstandsindex	[dyn*s*cm-5]	Median (IQR)	400 (289;682)	412 (357;546)	378 (258;746)	n.s.
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	[mmHg]	Median (IQR)	20 (15;27)	22 (17;26)	19 (14;28)	n.s.
Global Enddiastolischer Volumenindex	[ml/m2]	Median (IQR)	746 (601;889)	726 (594;869)	794 (642;905)	n.s.
Intrathorakaler Blutvolumenindex	[ml/m2]	Median (IQR)	937 (751;1111)	929 (748;1088)	960 (771;1131)	n.s.
Extravaskulärer Lungenwasserindex	[l/m2]	Median (IQR)	10,3 (8,0;13,4)	8,9 (7,2;12,0)	11,5 (8,3;13,9)	0,033
Körpertemperatur	[°C]	Median (IQR)	36,9 (36,1;37,6)	37,2 (36,5;37,7)	36,6 (35,9;37,4)	0,016
Labor (Tag 1)						
Laktat	[mmol/l]	Median (IQR)	2,1 (1,4;3,9)	1,7 (1,1;2,8)	2,7 (1,8;5,2)	< 0,001
Troponin	[ng/ml]	Median (IQR)	0,21 (0,07;1,12)	0,14 (0,05;0,78)	0,33 (0,09;2,16)	n.s.
B-type natriuretisches Peptid bei ITS-Aufnahme	[pg/ml]	Median (IQR)	589 (260;1349)	576 (276;1100)	663 (242;1506)	n.s.
Kreatinkinase	[µmol/l*s]	Median (IQR)	2,85 (1,07;9,80)	3,55 (0,96;7,45)	2,61 (1,12;15,44)	n.s.
C-reaktives Protein	[mg/l]	Median (IQR)	204 (92;289)	186 (85;272)	230 (118;296)	n.s.
Procalcitonin	[ng/ml]	Median (IQR)	4,01 (1,61;16,91)	4,26 (1,45;10,83)	3,91 (1,64;23,96)	n.s.
Leukozyten	[GPT/l]	Median (IQR)	14,1 (9,4;22,1)	14,5 (10,1;22,8)	13,8 (9,1;20,9)	n.s.
Hämoglobin	[mmol/l]	Median (IQR)	6,3 (5,5;7,3)	6,2 (5,3;7,3)	6,4 (5,6;7,4)	n.s.
Hämatokrit	[%]	Median (IQR)	30 (27;35)	30 (26;35)	31 (28;36)	n.s.
International normalized ratio	[ratio]	Median (IQR)	1,32 (1,17;1,81)	1,20 (1,14;1,52)	1,43 (1,19;1,85)	0,009
Kreatinin	[umol/l]	Median (IQR)	171 (111;247)	168 (127;251)	173 (104;246)	n.s.
Glomeruläre Filtrationsrate	[ml/min]	Median (IQR)	31 (21,23;53,07)	32,1 (20,1;45,7)	30,2 (21,7;54,8)	n.s.

IQR = "Interquartile Range", KS = Katecholaminscore, ACP = "Afterload-related Cardiac Performance", APACHE = Acute Physiology and Chronic Evaluation, SAPS-II = "Simplified Acute Physiology Score", SOFA = "Sequential Organ Failure Assessment"

Abbildung 4 zeigt den medianen ACP für die Katecholamin-Score Subgruppen mit Box für 25 %- und 75 %-Perzentile sowie Box-Whisker-Plot für Minimum und Maximum, Ausreißer separat. Das primäre Zielkriterium, der ACP-Score, war bei Patienten der HD-KS Gruppe signifikant niedriger als bei Patienten der LD-KS Gruppe (70 % (61;79) vs. 78 % (65;91),  $p = 0,002$ ).

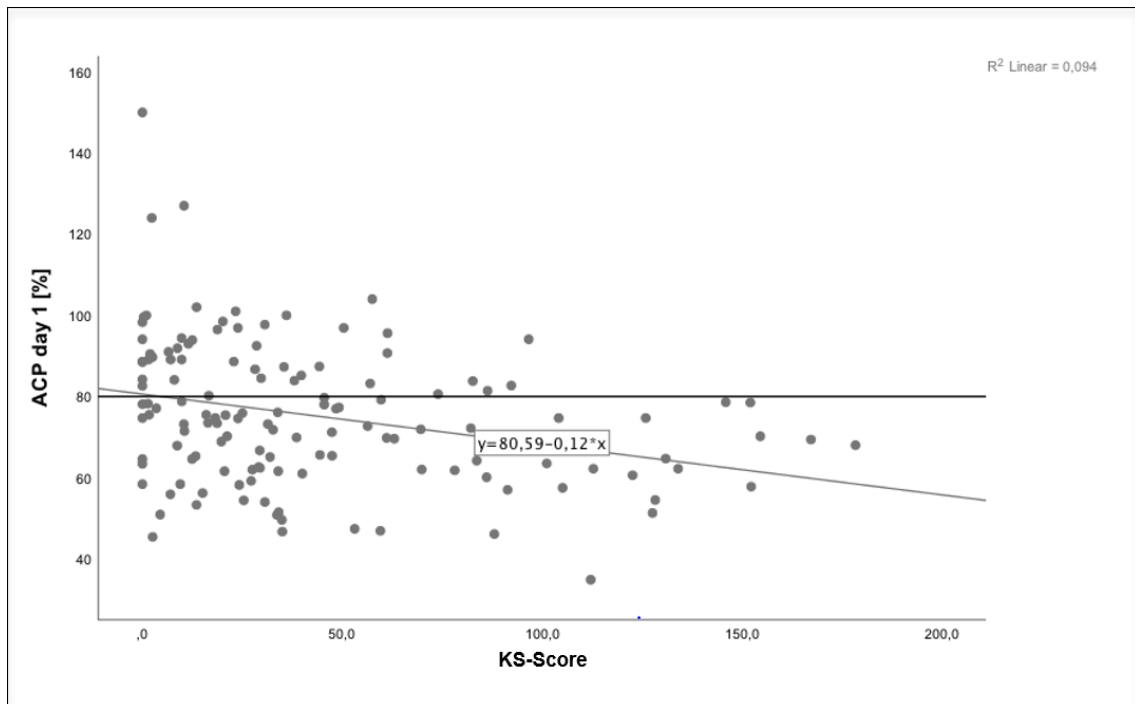




**Abbildung 4:** Box-Plot Diagramm: ACP-Score [%] in den beiden KS-Gruppen (KS > 30; KS ≤ 30) an Tag 1.

#### 4.2 Zusammenhänge zwischen ACP-Score und Katecholamin-Score

Es zeigte sich eine schwache, aber signifikante inverse Korrelation zwischen dem Katecholamin-Score und dem ACP-Score in der Frühphase der Sepsis an Tag 1 im Gesamtkollektiv ( $r = -0,316$ , ( $p < 0,001$ ); vgl. Abbildung 5). Ein höherer Bedarf an Katecholaminen an Tag 1 der Datenerhebung ging mit einer signifikant niedrigeren nachlastbezogenen Herzleistung (ACP) einher.

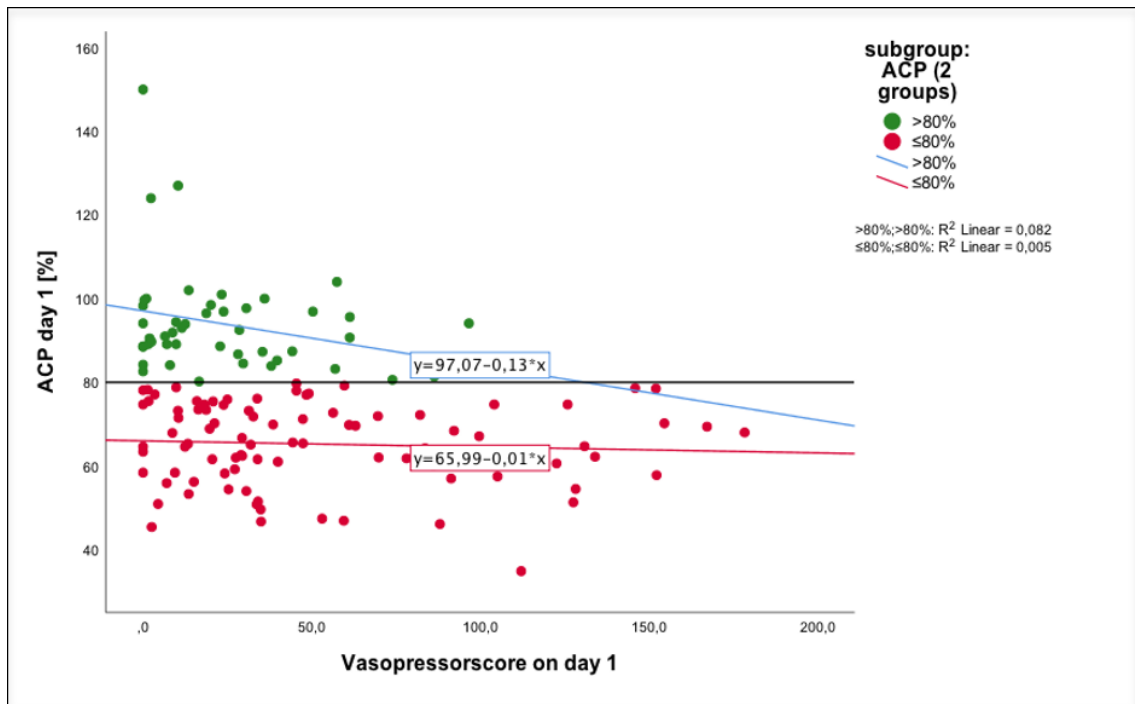


R<sup>2</sup> = Bestimmtheitsmaß, n = 137

**Abbildung 5:** Korrelation von ACP-Score und KS-Score im Gesamtkollektiv

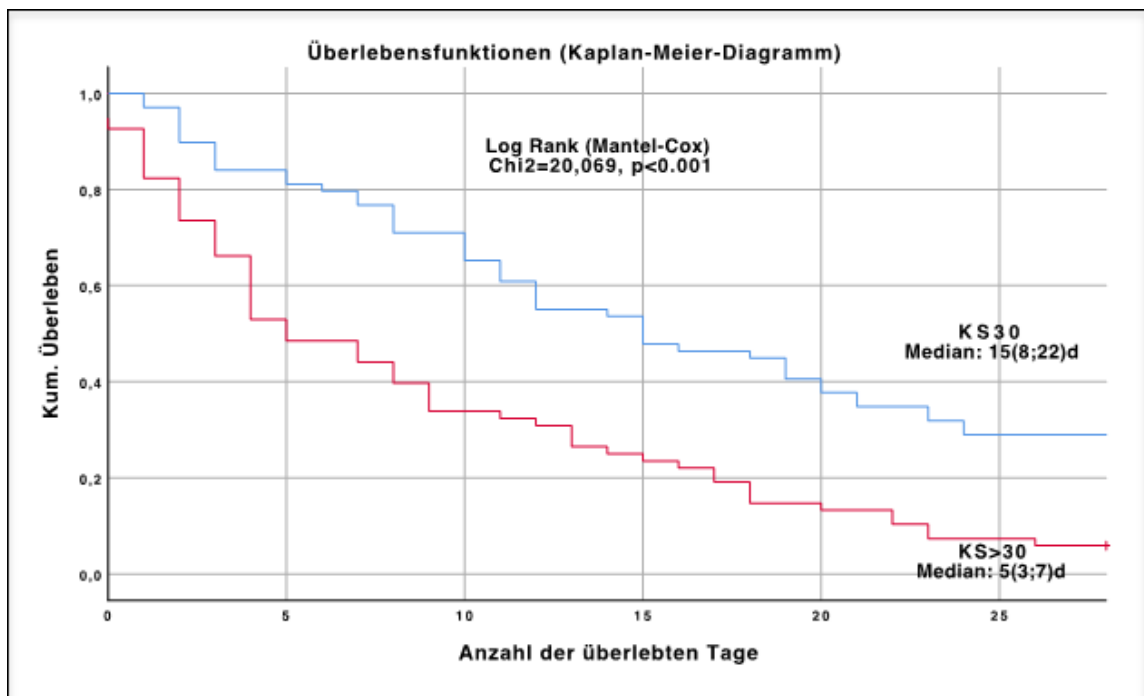
Bei einer nach ACP-Subgruppen separierten Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen KS und ACP-Score zeigte sich nur in der Subgruppe der Patienten mit erhaltenem ACP eine inverse (nicht-signifikante) Korrelation mit dem KS (vgl. Abbildung 6). Bei Patienten mit erhaltener nachlastbezogener Herzleistung ging ein Anstieg der Katecholamintherapie mit einer abfallenden Tendenz des ACP-Scores einher, jedoch ohne signifikanten Zusammenhang.

Weiter erfolgte eine Überlebenszeitanalyse der beiden Subgruppen HD-KS und LD-KS nach Kaplan-Meier über 28 Tage (vgl. Abbildung 7). Hier zeigte sich, dass Patienten der LD-KS Gruppe eine im Median längere Überlebenszeit hatten als Patienten der HD-KS Gruppe (LD-KS: 15 Tage vs. HD-KS: 5 Tage, Log-Rank  $p < 0,001$ ).



$R^2$  = Bestimmtheitsmaß, n = 137

**Abbildung 6:** Korrelation von ACP-Score an Tag 1 und KS-Score an Tag 1 im Gesamtkollektiv unterteilt in ACP-Subgruppen.



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier-Überlebensfunktion Tag 28 für KS-Score Subgruppen

### 4.3 Potenzielle Einflussfaktoren auf den ACP am Tag 1

Von allen erhobenen, metrischen Parametern korrelierten weiterhin nur die in der folgenden Tabelle 8 dargestellten Parameter signifikant mit dem ACP an Tag 1.

Potenzielle Einflussfaktoren des ACP-Scores stellten nach inhaltlicher Bewertung Alter, Körpertemperatur, Body-Mass-Index (BMI), Hämoglobin und Hämatokrit dar und flossen in die weitere Analyse ein. Hingegen wurden die Hämodynamik-Parameter Schlagvolumen (SV), HF, MAD, RAP von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da es sich dabei um Parameter handelte, aus denen der ACP berechnet wurde und folglich eine Korrelation mit sowie Einfluss auf den ACP zu erwarten gewesen wäre, jedoch schon Ausdruck im ACP-Wert selbst findet.

**Tabelle 8:** Korrelation metrischer Parameter mit dem ACP-Score an Tag 1

Parameter an Tag 1	n	Median (IQR)	r	p
ACP-Score [%]	137	75 (62;87)	1,00	-
Cardiac Power Output [W]	137	0,93 (0,64;1,23)	0,870	0,000
Cardiac Power Index [W/m <sup>2</sup> ]	137	0,44 (0,33;0,62)	0,823	0,000
Herzzeitvolumen [l/min]	137	5,5 (4,3;7,6)	0,783	0,000
Herzindex [l/min/m <sup>2</sup> ]	136	2,77 (2,20;3,70)	0,744	0,000
Schlagvolumen [ml]	137	58 (43;82)	0,615	0,000
Arterieller Mitteldruck [mmHg]	137	72 (64;80)	0,553	0,000
Cardiac Function Index [1/min]	45	0,0 (0,0;0,0)	0,374	0,011
Atemzugvolumen [ml]	111	412 (337;485)	0,342	0,000
Intrathorakales Blutvolumen [ml/m <sup>2</sup> ]	95	937 (751;1111)	0,313	0,002
Globaler enddiastolischer Volumenindex [ml/m <sup>2</sup> ]	95	746 (601;889)	0,297	0,003
Tage auf ITS	137	8 (3;15)	0,277	0,001
Tage im KH	137	10 (4;21)	0,235	0,006
Tage Überlebt	137	10 (4;21)	0,235	0,006
Body Mass Index [Kg/m <sup>2</sup> ]	137	27,3 (24,5;31,1)	0,220	0,010
Körpertemperatur [°C]	135	36,9 (36,1;37,6)	0,220	0,010
Krankenhaus-Outcome	137		0,204	0,017
Atemzugvolumen / kgKG [ml/kg PBW]	111	6,25 (5,23;7,57)	0,193	0,042
Herzfrequenz [1/min]	137	102 (86;115)	0,173	0,043
Pulmonalvaskulärer Widerstand	38	206 (146;344)	-0,470	0,003
Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex	38	400 (289;682)	-0,365	0,024
Systemisch vaskulärer Widerstand	137	818 (586;1097)	-0,344	0,000
Katecholamin-Score	137	29,7 (10,4;61,3)	-0,316	0,000
Systemisch vaskulärer Widerstandsindex	136	1560 (1117;2101)	-0,297	0,000
Alter (Jahre)	137	65 (58;76)	-0,279	0,001
B-type natriuretisches Peptid [pg/ml]	124	589 (260;1349)	-0,257	0,004
Laktat [mmol/l]	137	2,1 (1,4;3,9)	-0,228	0,007
Hämoglobin [mmol/l]	137	6,3 (5,5;7,3)	-0,216	0,011
International normalized Ratio	137	1,32 (1,17;1,81)	-0,204	0,017
Hämatokrit [%]	137	30 (27;35)	-0,196	0,022
Rechts-atrialer Druck [mmHg]	124	14 (10;19)	-0,192	0,032
SAPS-II-Score	137	68 (59;80)	-0,16	0,055
APACHE-II-Score	137	33 (27;37)	-0,17	0,053

r = Korrelationskoeffizient der Spearman-Rangkorrelation, p = Signifikanz, n = Patientenzahl, Kardialer Funktionsindex (CFI = HZV\*1000/GEDV)

Die o.g. potenziellen Einflussfaktoren (Alter, Körpertemperatur, BMI, Hämoglobin und Hämatokrit) wurden gemeinsam mit dem KS als unabhängige Parameter in einer schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse zur Vorhersage des ACP am ersten Tag auf signifikanten Einfluss geprüft. Dabei stellten sich nur der KS (p = 0,001) und das Alter (p = 0,016) als signifikante Einflussfaktoren heraus, und der ACP des ersten Tages lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:

$$ACP = 97,459 - 0,113 \times KS - 0,262 \times \text{Alter}.$$

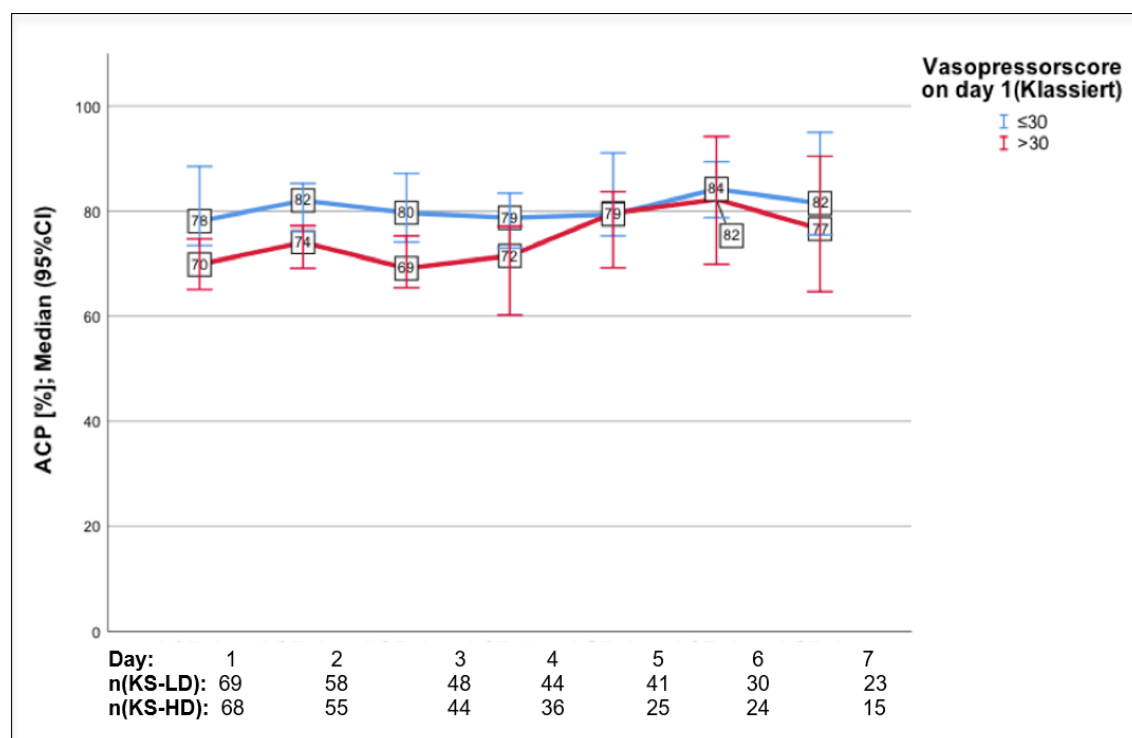
**Tabelle 9:** Koeffiziententabelle der multiplen linearen Regressionsanalyse

Variable	Regressionskoeffizient	95 %-Konfidenzintervall		Sig.
		Untergrenze	Obergrenze	
Konstante	97,459	83,442	111,477	0,000
Katecholaminscore	-0,113	-0,179	-0,047	0,001
Alter (Jahre)	-0,262	-0,475	-0,050	0,016

#### 4.4 ACP im zeitlichen Verlauf und potenzielle Einflussfaktoren

Die Abbildung 8 zeigt den zeitlichen Verlauf der medianen ACP-Werte in der jeweiligen KS-Gruppe (KS > 30 und KS ≤ 30) von Beginn der Datenerhebung an Tag 1 bis Tag 7. Bis zum vierten Tag war der mediane ACP der Patienten der Hochdosis-Gruppe niedriger als in der Niedrigdosis-Gruppe.

Beide KS-Score Gruppen zeigten schließlich am Tag 7 im Median höhere ACP-Werte als zu Beginn der Datenerhebung.



Fallausschluss Variable für Variable, n = 137 (KS > 30/KS ≤ 30)

**Abbildung 8:** Zeitlicher Verlauf des medianen ACP-Scores über 7 Tage in den Katecholamin Score Gruppen (KS > 30 und KS ≤ 30 mit Darstellung der Fallzahlen).

#### **4.5 Einflussfaktoren auf den zeitlichen Verlauf des ACP (Tag 1 – Tag 4)**

In einer univariaten Varianzanalyse als allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (Tag 1 und Tag 4) zeigte sich, dass weder die im Kapitel 4.3 eruierten, potentiellen Einflussfaktoren noch die KS-Gruppe den ACP-Verlauf von Tag 1 zu Tag 4 signifikant beeinflussten (Alter:  $p = 0,382$ , BMI:  $p = 0,564$ ; Körpertemperatur:  $p = 0,082$ ; Katecholamin-Score:  $p = 0,766$ ; Hk:  $p = 0,766$ ; Hb:  $p = 0,965$ ; (alle P-Werte nach Greenhouse-Geisser, Mauchly-Test zur Überprüfung der Daten auf Sphärizität)).

## 5 Diskussion

Die vorliegende Dissertationsarbeit zeigte, dass der Großteil der Patienten mit Sepsis (62 %) einen CI im Normbereich oder höher haben ( $CI \geq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ). Im Median waren weder der Herzindex noch das Herzzeitvolumen bei dem hier untersuchten Kollektiv eingeschränkt (vgl. Tabelle 7).

Setzt man durch Kalkulation des ACP das Herzzeitvolumen zur kardialen Nachlast in Relation, demaskiert sich allerdings bei den meisten Patienten mit Sepsis (65%) ein pathologischer Wert ( $ACP \leq 80\%$ ) und damit eine funktionelle septische Kardiomyopathie. Die Inzidenz der septischen Kardiomyopathie ist somit unerwartet hoch und wird durch alleinige Betrachtung der üblichen Hämodynamikparameter CI oder CO unterschätzt. Der ACP-Score könnte daher zur weiteren Etablierung der septischen Kardiomyopathie als Krankheitsentität beitragen. Weiter wurde anhand dieser Studie deutlich, dass eine Hochdosis-Katecholamintherapie mit einer signifikant höheren Krankheitsschwere, schlechteren Herzleistung und ungünstigeren Prognose der Patienten mit Sepsis assoziiert war. Je höher der Katecholaminbedarf am ersten Tag, desto niedriger war die nachlastbezogene Herzleistung, quantifiziert durch den ACP. Übliche, invasiv erhobene Hämodynamikparameter unterschieden sich zwischen HD-KS- und LD-KS-Patienten nicht, mit Ausnahme von CPO und CPI (vgl. Tabelle 7). Neben dem Katecholamin-Score konnte in weiteren Analyseschritten das Alter als zweiter signifikanter Einflussfaktor auf den ACP am 1. Tag definiert werden und es kann schließlich postuliert werden, dass das Ausmaß der septischen Kardiomyopathie mit zunehmendem Patientenalter und Hochdosis-Katecholamintherapie in der Frühphase der Sepsis zunimmt. Die sepsisbedingte Herzfunktionseinschränkung schien zudem temporärer Natur, da sich im Verlauf der ersten Woche in beiden Gruppen der ACP tendenziell verbesserte (vgl. Abbildung 8), allerdings konnte unter den erhobenen Parametern kein signifikanter Einflussfaktor auf den zeitlichen Verlauf des ACP eruiert werden, auch nicht der KS (vgl. Abschnitt 4.5).

### 5.1 Prävalenzen und Letalität der Sepsis/septischen Kardiomyopathie

Die Problematik einer sepsisinduzierten myokardialen Funktionseinschränkung wurde bereits in den 90er Jahren von Parrillo und seinem Team beschrieben (Parrillo et al. 1985; Parrillo 1989). Ein großer Informationsgewinn bezogen auf die pathophysiologischen Mechanismen, die bei der Entstehung einer solchen sekundären Form der Kardiomyopathie ablaufen, konnte seitdem verzeichnet werden (vgl. Abschnitt 1.1 bis 1.2). Jedoch besteht bei der Quantifizierung der eigentlichen myokardialen Funktionseinschränkung trotz moderner hämodynamischer und

echokardiographischer Messmethoden bis dato keine Einigkeit, und somit variieren die Prävalenzen dieses Krankheitsbildes je nach diagnostischem Vorgehen.

Mit der Entwicklung des ACP-Scores hat die Arbeitsgruppe um Werdan et al. bereits 2011 gezeigt, dass es einen Parameter gibt, der das Ausmaß der Herzfunktions-einschränkung bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem MODS besser quantifiziert als übliche Hämodynamikparameter wie CO, CI oder CPI (Werdan et al. 2011a). Wilhelm et al. konnten 2013 diesen Zusammenhang untermauern und nachweisen, dass der ACP-Score ein sinnvolles Instrument darstellt, um die sepsisinduzierte Kardiomyopathie bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis im klinischen Alltag quantitativ zu beschreiben (Wilhelm et al. 2013). Mit Bestimmung des ACP-Scores konnte in der vorliegenden Dissertation eine Prävalenz der septischen Kardiomyopathie ( $ACP \leq 80 \%$ ) von 65 % bei Patienten mit Sepsis verzeichnet werden. Verglichen mit anderen Publikationen sind hier folgende Unterschiede aufgefallen: 210 Patienten mit Sepsis oder septischem Schock wurden in der Studie von Sato et al. untersucht. Die Diagnosestellung einer septischen Kardiomyopathie basierte hier auf der transthorakalen Echokardiographie (reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von  $< 50\%$ ). Hier wurde eine Prävalenz von 13.8 % ermittelt sowie eine Krankenhaussterblichkeit von 24 % (Sato et al. 2016). Endo et al. haben 2013 in einer prospektiven multizentrischen Studie 93 invasiv beatmete Patienten mit schwerem ARDS/akuter Lungenschädigung im Rahmen einer Sepsis auf das Vorhandensein einer septischen Kardiomyopathie untersucht. Diagnostisches Kriterium war auch hier eine reduzierte LVEF  $< 50 \%$  in der transthorakalen Echokardiographie. Die Prävalenz der septischen Kardiomyopathie betrug hier 25 % (Endo et al. 2013).

Bei Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse lässt sich festhalten, dass mit Bestimmung des ACP-Scores eine höhere Prävalenz der septischen Kardiomyopathie ermitteln werden konnte, als bis dato durch die üblichen diagnostischen Verfahren wie der transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie und Messung erweiterter Hämodynamikparameter. Zwar zeigten auch die genannten Studien echokardiographisch eine deutliche Einschränkung der kardialen Auswurfleistung, jedoch treten pathologische Veränderungen wie Hypo- oder Dyskinesien sowie diastolische Relaxationsstörungen bei diesem Krankheitsbild in der Echokardiographie in der Regel erst in fortgeschrittenem Krankheitsstadium auf. Zudem besteht eine Abhängigkeit der LVEF sowohl von dem enddiastolischen Füllungsvolumen als auch von der kardialen Nachlast (Beesley et al. 2018).

Bei Betrachtung der Sterblichkeit wurde in dieser Untersuchung deutlich, dass Patienten der Niedrigdosis-Katecholamingruppe einen signifikanten Überlebensvorteil



zeigten, sowohl was die ITS- als auch die Krankenhaussterblichkeit betraf. Zu berücksichtigen war hier allerdings auch die Tatsache der unterschiedlichen Krankheitschwere beider Gruppen mit höherer Letalität des septischen Schocks bei Patienten in der Hochdosis-Katecholamingruppe. Demnach zeigte sich in der HD-KS Gruppe eine Krankenhaussterblichkeit von 63 % vs. 39 % in der LD-KS Gruppe. Mit einer Krankenhaussterblichkeit von 51 % und einem medianen Überleben von 10 Tagen im Gesamtkollektiv aller in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde deutlich, dass das Krankheitsbild der Sepsis auch trotz heutiger modernster diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten nach wie vor mit einer sehr hohen Sterblichkeit assoziiert ist. Die Zahlen der vorliegenden Dissertation deckten sich mit den Zahlen der Sept-Net-Studie von 2007. Engel et al. haben hier in einer großen prospektiven Multicenterstudie an 310 deutschen Kliniken insgesamt 3.877 Patienten auf das Vorhandensein einer Sepsis untersucht, mit der Hauptfragestellung der Prävalenz und Mortalität. Die Krankenhaus-Letalität betrug hier 55 % bei Patienten mit schwerer Sepsis (Engel et al. 2007).

Zusammenfassend bedarf es in näherer Zukunft neuer Ansätze, wie beispielsweise der Bestimmung des ACP-Scores, um die vorhandenen und etablierten Hämodynamikparameter für jeden Patienten korrekt interpretieren und eine frühzeitige Diagnosesicherung gewährleisten zu können. Inwieweit das Therapieregime bei Sepsis und sepsisinduzierter Kardiomyopathie sowie eine frühere therapeutische Intervention unmittelbar nach Diagnosestellung den Verlauf des ACP-Scores und die Prognose der septischen Kardiomyopathie beeinflusst, wäre in weiteren Untersuchungen zu klären.

Therapeutische Bemühungen zur kardialen Kontraktilitätssteigerung bei Sepsis und septischem Schock existieren bereits. In der Metaanalyse von Zangrillo et al. wurden an einem Patientenkollektiv von 246 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in insgesamt sieben Studien Mortalität sowie u.a. Laktat-Level, CI und Noradrenalin-Dosierungen verglichen. In der Levosimendan-Gruppe konnte eine signifikante Mortalitätsreduktion verzeichnet werden. Weiter hatten diese Patienten signifikant niedrige Laktatspiegel sowie verbesserte CI-Werte. Signifikante Unterschiede bezogen auf MAD oder der Noradrenalin-Dosierung konnten in dieser Metaanalyse nicht verzeichnet werden (Zangrillo et al. 2015).

Die Gabe von Levosimendan bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock (Definition entsprechend der ACP-Studie) konnte weder eine Verbesserung des Multiorganversagens (bemessen an einer Verbesserung des SOFA-Scores) noch eine

Mortalitätsverbesserung aufzeigen. Die Patienten wiesen zwar einen eingeschränkten Herzindex auf (median 2,7 l/min/m<sup>2</sup> in der Levosimendan-Gruppe bzw. median 3,3 l/min/m<sup>2</sup> in der Placebogruppe), jedoch hätte eine Fokussierung auf Patienten mit eingeschränktem ACP in der LeoPARDS-Studie die septische Kardiomyopathie in größerem Umfang und früherem Krankheitsstadium berücksichtigen und damit die Levosimendan-Behandlung auf die Patienten mit septischer Kardiomyopathie fokussieren können (vgl. LeoPARDS-Trial mit 516 Patienten) (Gordon et al. 2016).

## **5.2 Einfluss der Katecholamine und weiterer Faktoren auf den ACP**

Da die kreislaufunterstützende Therapie mit Katecholaminen einen wesentlichen Baustein in einer adäquaten Sepsistherapie darstellt und direkten Einfluss auf den peripheren Gefäßwiderstand und die Inotropie hat, war von Interesse, ob die Höhe der Katecholamindosierung die prognostische Aussagekraft des ACP und das Outcome der Patienten beeinflusst.

Bei Patienten mit kardiogenem Schock empfiehlt die Europäische Herzinsuffizienz-Leitlinie eine Noradrenalin-Dosierung von 0,2 – 1,0 µg/kgKG/min in der Initialphase, um eine effektive Steigerung des arteriellen Mitteldrucks zu erzielen (Ponikowski et al. 2016). Eine explizite Obergrenze der Noradrenalin-Dosis, ab welcher eher die Neben- und Wechselwirkungen überwiegen und keine Outcomeverbesserung der Patienten erreicht werden kann, ist jedoch bis dato trotz zahlreicher Studien zu dieser Thematik nicht eindeutig formuliert worden (Werdan et al. 2020). Allerdings ist je nach Literaturangabe bekannt, dass ab einer Dosierung von >1µg/kgKG/min mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose und einem rapiden Anstieg der Mortalität zu rechnen ist (Werdan et al. 2020; Kastrup et al. 2013; Martin et al. 2015).

Martin et al. haben in einer retrospektiven Beobachtungsstudie 324 Patienten mit septischem Schock untersucht und mit einer Noradrenalin-Dosierung von >1µg/kgKG/min einen Cut-off Wert definieren können, der mit einer ITS-Mortalität > 90 % assoziiert war sowie eine signifikant höhere 90-Tage Mortalität zeigte.

Die Arbeitsgruppe um Kastrup et al. beschrieb in diesem Zusammenhang eine geringere Sterblichkeit bei kurzzeitiger Hochdosis-Katecholamintherapie bei Therapiebeginn im Vergleich zu einer signifikant höheren Sterblichkeit bei forciert-prolongierten Katecholamingaben im Therapieverlauf.

Eine Dosierung von Noradrenalin > 1µg/kgKG/min oder Adrenalin > 0.4µg/kgKG/min für länger als fünf Stunden war in dieser Untersuchung mit einer signifikanten Prognoseverschlechterung assoziiert (Kastrup et al. 2013). Auch die Arbeitsgruppe um Auchet et al. bestätigte diesen Sachverhalt und dokumentierte eine höhere Mortalität

bei prolongierter Katecholamintherapie bei Patienten mit septischem Schock (Auchet et al. 2017). Dieser Zusammenhang ist für jeden Patienten individuell zu betrachten. Das Ansprechen peripherer Katecholaminrezeptoren ist – wie einleitend beschrieben – unter anderem abhängig vom Schweregrad der Sepsis und dem Ausmaß der systemischen Inflammation (vgl. Abschnitt 1.2).

Wie bereits in Abschnitt 3.1 beschrieben, erfolgte in dieser Studie die Anwendung eines Katecholamin-Scores, basierend auf dem bereits bestehenden Vasopressor-Score nach Zuppa et al. (Zuppa et al. 2004). Der Katecholamin-Score ermöglichte es, Vasopressoren und Inotropika mittels eines einzigen Wertes zu betrachten und zu vergleichen. Da Inotropika wie Dobutamin und Vasopressoren wie Noradrenalin nicht eine rein selektive Wirkung auf ihre Zielrezeptoren ausüben und somit sowohl in entsprechender Dosierung eine periphere vasokonstriktorische als auch positiv-inotrope Wirkung zeigen, berücksichtigte die Verwendung des Katecholamin-Scores beide Eigenschaften und machte so eine bessere Vergleichbarkeit möglich. Des Weiteren hätte ein alternatives Vorgehen mit einer Gruppenunterteilung des Patientenkollektivs in Vasopressoren und Inotropika eine deutliche Ungleichheit der Patientenzahlen zur Folge gehabt, da im untersuchten Kollektiv unter einer leitliniengerechten Therapie der Vasopressor Noradrenalin, das mit Abstand am häufigsten eingesetzte Katecholamin war.

Mit Einteilung beider Gruppen ( $KS > 30$  und  $KS \leq 30$ ) über und unter dem Median konnte eine ausgeglichene Fallzahl in den beiden Katecholamin-Score Gruppen erreicht werden. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigten, dass es eine schwache, aber hoch signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Katecholamin-Scores und dem Ausmaß der septischen Kardiomyopathie (gemessen am ACP-Score bei Therapiebeginn an Tag eins) in dem untersuchten Patientenkollektiv gab. Die nachlastbezogene Herzleistung unmittelbar bei Therapiebeginn zeigte sich bei Patienten mit einer Hochdosis-Katecholamintherapie signifikant niedriger (vgl. Abschnitt 4.2). Bei diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass der Katecholaminbedarf mit zunehmender Vasoplegie und daraus resultierendem Abfall des MAD ansteigt.

Um den Einfluss der Katecholamintherapie auf den ACP-Score korrekt interpretieren zu können, ist die Rezeptor-Selektivität der angewendeten Katecholamine zu berücksichtigen. Zum einen führte die positiv-inotrope Wirkung der Katecholamine durch Interaktion mit myokardialen  $\beta$ - Adrenorezeptoren zu einem Anstieg des ACP-Scores, zum anderen kam es durch Aktivierung der peripheren  $\alpha$ -Rezeptoren der Gefäßmuskelzellen zu einer Vasokonstriktion und somit zum Anstieg der kardialen

Nachlast. Somit spiegelte der am Tag eins erhobene ACP-Wert bereits einen Parameter unter therapeutischer Beeinflussung durch Katecholamine wider.

Weiter haben wir bei der Untersuchung des zeitlichen Verlaufs des ACP über sieben Tage festgestellt, dass beide KS-Score Gruppen schließlich am Tag sieben im Median höhere ACP-Werte als zu Beginn der Datenerhebung zeigten (vgl. Abbildung 8). Im Verlauf dieser siebentägigen Frühphase der Sepsis sanken die Fallzahlen durch Tod und Verlegung. Überlebende beider Gruppen schienen in der Lage zu sein, den ACP im Verlauf zu steigern. Unsere Analysen ergaben, dass der KS auf diesen zeitlichen Verlauf keinen Einfluss hatte. Die Steigerung des ACP im zeitlichen Verlauf bei Überlebenden ist mit einer Reversibilität der septischen Kardiomyopathie zu erklären, welche bereits in der Literatur mit folgenden pathophysiologischen Prozessen in Verbindung gebracht worden ist. Sie basiert unter anderem auf einer so genannten „Winterstarre“ des Myokards, einem adaptiven Prozess, der im Rahmen von Hypoxie und Ischämie eintritt. Experimentelle Studien mit Tiermodellen beweisen hier neben einer verminderten Herzleistung, gemessen an CO und SV, eine erhöhte Aktivität von myokardialen Glucosetransportern-4 und somit eine verstärkte Glucoseaufnahme der Kardiomyozyten. Diese erleichtert den Ablauf der anaeroben Glykolyse. Weiter kann postuliert werden, dass eine inadäquate Gewebepfusion in der Sepsis nicht primär allein ausschlaggebend ist. Viel mehr steht der Ablauf der Sauerstoffutilisation durch die zelluläre Atmung der Mitochondrien im Vordergrund (Fink 2002; Levy et al. 2005).

Diese Zusammenhänge legten nahe, dass diese Patienten trotz der Krankheitsschwere in der Lage waren, ihre Herzleistung auf vielen myokardialen Ebenen zu adaptieren. Das Ausmaß der systolischen und diastolischen Dysfunktion, sowie die durch Endotoxine vermittelte Interaktion mit den Schrittmacherzellen mit resultierender inadäquater Herzfrequenzstarre schien hier reversibel (Krishnagopalan et al. 2002; Werdan et al. 2009). Cariou et al. beschrieb in diesem Zusammenhang ein initial vermindertes Ansprechen adrenerger Rezeptoren in den ersten fünf Tagen nach Diagnosestellung bei Patienten mit septischem Schock. Diese verminderte Rezeptoraktivität persistierte in dieser Untersuchung für mindestens fünf Tage und zeigte sich im weiteren Verlauf nach zehn Tagen reversibel. Zu bedenken war hier allerdings die geringe Fallzahl von  $n = 10$  sowie der Einschluss von Patienten, die ausschließlich Dobutamin erhielten (Cariou et al. 2008).

Weiter könnte in der LD-KS-Gruppe die Ansprechbarkeit der peripheren  $\alpha$ -Rezeptoren der Gefäßmuskelzellen besser erhalten sein, was an der geringeren Krankheitsschwere abzuleiten war. Zwar hatten Patienten mit einer Niedrigdosis-Katecholamintherapie einen im Median signifikant höheren arteriellen Mitteldruck, mit

einem MAD > 65 mmHg erreichten allerdings auch Patienten mit einer Hochdosis-Katecholamintherapie einen suffizienten peripheren Perfusionsdruck, welcher vor allem für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Nierenfunktion sowie ausreichenden zerebralen Perfusion entscheidend ist. Bei dem akuten Verlauf der septischen Kardiomyopathie handelt es sich in der Regel um eine reversible Schädigung bzw. Funktionseinschränkung des Herzens (Krishnagopalan et al. 2002; Werdan et al. 2016), was sich auch im hier untersuchten Kollektiv zeigte. Dieser Aspekt erklärte unserem Verständnis nach den Anstieg des medianen ACP-Scores im Verlauf über sieben Tage (vgl. Abbildung 8).

Der ACP-Score zeigte sich hier als ein prognostischer Parameter, welcher durch Änderungen der Katecholamindosen und somit auch direkte Beeinflussung des peripheren Gefäßwiderstandes im Therapieverlauf nicht beeinflusst wurde. Entscheidend sind hier vor allem Messwiederholungen bei Therapiebeginn und im Therapieverlauf, um den Therapieerfolg bzw. mögliche Tendenzen frühzeitig erkennen zu können.

Neben dem Katecholamin-Score als signifikanter Einflussfaktor auf den ACP-Score bei Therapiebeginn ergaben sich weitere Patientenparameter, die eine statistisch signifikante Korrelation mit dem ACP-Score zeigten (vgl. Tabelle 8), von denen wegen ihrer inhaltlichen Relevanz Alter, Körpertemperatur, BMI sowie die Laborparameter Hb und Hkt weiter untersucht wurden. Das Patientenalter ( $r = -0,279$ ;  $p = 0,001$ ) zeigte sich hier zusammen mit dem Katecholaminscore ( $r = -0,316$ ;  $p < 0,001$ ) als Parameter mit signifikantem Einfluss auf den ACP-Score bei Therapiebeginn an Tag eins (vgl. Tabelle 8).

$$ACP = 97,459 - 0,113 \times KS - 0,262 \times \text{Alter}.$$

Dieser Sachverhalt traf allerdings nur für den ACP-Score an Tag eins der Datenerhebung zu. Die Dynamik des ACP-Scores über die Zeit von Tag eins zu Tag vier wurde auch hier durch den Katecholaminscore oder das Patientenalter nicht beeinflusst (vgl. Abschnitt 4.5.).

Die Arbeitsgruppe um Sato et al. hat 2016 eine Studie veröffentlicht, in der ein jüngeres Patientenalter als Risikofaktor für die Entstehung der sepsisinduzierten Kardiomyopathie zu werten sei (Sato et al. 2016). Dies ließ sich in den vorliegenden Ergebnissen dieser Dissertation nicht bestätigen (vgl. Tabelle 8).

Dass das Patientenalter jedoch ein unabhängiger Risikofaktor für die Sterblichkeit bei Patienten mit Sepsis ist und die Tatsache, dass das Ausmaß der septischen Kardiomyopathie mit steigendem Patientenalter zunimmt, wird allerdings umso

deutlicher, wenn man die körperlichen Veränderungen im Alter betrachtet. Hier sind unter anderem neben dem vermehrten Auftreten von Co-Morbiditäten wie Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus oder einer Herzinsuffizienz, eine herabgesetzte Funktion des endokrinen Systems sowie verminderte Immunabwehr mit zunehmendem Lebensalter zu nennen (Opal et al. 2005; Martin et al. 2006; Nasa et al. 2012). In diesem Zusammenhang stellt das „Persistent Inflammation-Immunsuppression and Catabolism Syndrome (PICS)“ bei zunehmendem Alter eine entscheidende und prognosebestimmende Rolle dar und ist maßgeblich an der Entstehung einer chronischen „Critical illness“ beteiligt. Es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen persistierend-systemischer Inflammation und antiinflammatorischer Immunantwort mit Freisetzung von vor allem Interleukin IL-6 und IL-8, sowie eine gesteigerte Myelopoese (Hawkins et al. 2018). In Tiermodellen konnte neben der Freisetzung funktioneller Abwehrzellen eine zunehmende Expression myeloider Suppressorzellen festgestellt werden (Brudecki et al. 2012).

Kardiale Alterung resultiert unter anderem aus einer zunehmenden atrialen und ventrikulären Strukturänderung. Neben – unter anderem – einer zunehmenden linksventrikulären konzentrischen Hypertrophie mit vermindertem ventrikulärem Füllungsvolumen, imponiert eine links-atriale Dilatation, welche im Verlauf das Auftreten von Vorhofflimmern und einer diastolischen Herzinsuffizienz begünstigt. Störungen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems mit verminderter Funktion der Schrittmacherzellen sowie der sinuatrialen oder atrioventrikulären Leitungsbahnen führen zu einer Einschränkung der chronotropen Kompetenz und im Verlauf zu einer vermehrten systolischen und diastolischen Dysfunktion (Chiao & Rabinovitch 2015; Katz & Rolett 2016; Steenman & Lande 2017).

Neben den strukturellen Veränderungen ergeben sich auch eine zunehmend verminderte Rezeptordichte  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren (Ferrara et al. 2014), die im Verlauf zu einer deutlich vermehrten kompensatorischen Katecholaminausschüttung führt. Durch chronische Aktivierung myokardialer  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren kann es zu einer verstärkten Freisetzung mitochondrialer reaktiver Sauerstoffverbindungen kommen, welche das Herz und die Signalkaskaden weiter schädigen (Dai et al. 2012; Ferrara et al. 2014). Weiter zeigt sich eine kompensatorisch erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), die einen wesentlichen Einfluss auf die myocytären Umbauprozesse im Sinne des kardialen Remodelings hat (Keller & Howlett 2016). Demnach ist es nicht verwunderlich, dass derartige Veränderungen die Kompensationsmechanismen im Rahmen der Sepsis/des septischen Schocks und/oder des septischen MODS herabsetzen und das Ausmaß der septischen

Kardiomyopathie mit zunehmendem Alter aggraviert wird. Es stellt folglich einen wesentlichen Einflussfaktor für das Outcome dar. Die Host-Faktoren im aktuellen Verständnis der Pathogenese der Sepsis sind im Alter prognostisch ungünstig ausgeprägt.

Bei weiterer Betrachtung der in Tabelle 8 dargestellten Korrelationen ausgewählter Parameter mit dem ACP-Score ergaben sich unter anderem hoch-signifikante Korrelationen zwischen der Höhe der Laktatkonzentration ( $p = 0,007$ ) und der Höhe des BNP ( $p = 0,004$ ) mit dem ACP-Score an Tag eins. Auch zwischen den Katecholamin-Score Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede in der Laktatkonzentration mit deutlichen erhöhten Laktatwerten in der Hochdosisgruppe (vgl. Tabelle 7). Wie einleitend beschrieben, ist die Laktatkonzentration ein Surrogat-Parameter in der Evaluation des Erfolgs der Volumensubstitution sowie bei der Beurteilung einer bestehenden Gewebehypoperfusion/Gewebehypoxie (Rhodes et al. 2017). Als sehr einfach zu erhebender kostengünstiger Parameter der bettseitigen laborchemischen Routine, korreliert eine erhöhte Laktatkonzentration bei Sepsis/septischen Schock sowohl mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer als auch einer signifikant erhöhten Krankenhausmortalität (Dadeh & Wuthisuthimethawee 2016; Bou Chebl et al. 2017; Liu et al. 2019). Inwieweit die Höhe der Katecholamindosis die Höhe der Laktatkonzentration beeinflusst, ist nicht abschließend geklärt. Beurton et al. belegte in einem Tierversuch mit Schweinemodellen eine signifikant verbesserte kardiale Funktion sowie eine signifikante Reduktion der Laktatkonzentration mit Verbesserung der Gewebepfusion bei der alleinigen Therapie mit Noradrenalin bei Vorliegen eines kardiogenen Schocks (Beurton et al. 2016). Andererseits bleibt die Frage, ob eine zunehmende Vasokonstriktion bei steigender Katecholamindosis nicht auch bei prolongierter Katecholamintherapie eine Minderperfusion mit Gewebehypoxie herbeiführen kann, was einen Anstieg der Laktatkonzentration zur Folge hat und somit das Outcome wesentlich beeinflusst.

Diese teils unspezifischen aber sehr einfach zu bestimmenden Laborparameter sollten bei der Diagnosefindung und Therapieplanung keinesfalls unterschätzt werden. Die signifikante Korrelation zwischen der Konzentration des BNP und dem ACP-Score an Tag eins spiegelte das Ausmaß der systolischen/ diastolischen Dysfunktion wider. Im Rahmen dieser Dissertation erfolgte die Dokumentation des BNP einmalig bei Aufnahme auf die Intensivstation. Die Höhe des BNP unterschied sich in dieser Untersuchung zwar nicht signifikant zwischen den Katecholamin-Score Gruppen,

jedoch war sie in beiden Gruppen deutlich erhöht (LD-KS: 576 pg/ml vs. HD-KS: 663 pg/ml;  $p = 0,589$ ).

Dass die Höhe des initialen BNP mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer sowie erhöhten Krankenhausmortalität bei Patienten mit Sepsis verbunden ist, hat die Arbeitsgruppe um Singh et al. in einer retrospektiven Studie 2017 untersucht. Hier wurde ein cut-off-Wert von BNP bei Aufnahme in die Notaufnahme  $> 500$  pg/ml mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit assoziiert (Singh et al. 2017). Patienten mit steigendem Laktat in den initialen 24h, also Therapie Non-Responder, wurden ausgeschlossen. Erneute Kontrollen im Therapieverlauf wären auch hier sicher sinnvoll, um neben dem Verlauf des ACP-Scores die myokardiale Dysfunktion quantifizieren zu können.

Zhang et al. beschrieb ebenfalls eine signifikant erhöhte Krankenhausmortalität bei initial erhöhten BNP-Werten. Weiter ergab sich hier eine signifikante Korrelation des  $\Delta$ BNP und der Volumenbilanz im Verlauf von drei Tagen (Spearman's Rangkorrelation = 0.63,  $p < 0.01$ ). Eine übermäßige Volumentherapie in der Initialphase bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis ergab eine verminderte myokardiale Funktion und einen schlechteren Outcome in der Folge (Zhang et al. 2012). Des Weiteren zeigen aktuelle Arbeiten, dass die Höhe des inaktiven Signalpeptids – das NT-proBNP – auch einen prognostischen Wert bezogen auf die physischen Einschränkungen sechs bis zwölf Monate nach Überleben einer Sepsis hat. In dieser Studie hatten demnach Patienten mit erhöhtem NT-proBNP 24 Stunden nach Diagnose einer Sepsis einen deutlich verminderten Muskelkraftgrad und herabgesetzte Körperfunktion im Langzeitergebnis im Zeitraum von zwölf Monaten (Custodero et al. 2019).

### **5.3 Der ACP-Score: Diagnostischer und prognostischer Parameter in der Frühphase der Sepsis**

In der vorliegenden Studie wurde versucht, mit Tag eins der Datenerhebung die Frühphase der Sepsis zu erfassen, mit dem Ziel, so dass das Ausmaß bzw. die Entwicklung der myokardialen Funktionseinschränkung von Beginn an im zeitlichen Verlauf über sieben Tage beschreiben zu können. Bei isolierter Betrachtung von CI, CPI oder dem HZV zu Beginn der Datenerhebung waren hier zunächst keine pathologischen Abweichungen zu erkennen und somit wäre ohne die Bestimmung des ACP-Scores die Diagnosestellung einer septischen Kardiomyopathie zumindest zu diesem Zeitpunkt der Sepsis nicht möglich gewesen. 66 % der Patienten mit Hochdosis-Katecholamintherapie zeigten nach aktueller Sepsis-3-Definition (Singer et al. 2016) das klinische Bild eines septischen Schocks bei Aufnahme in die Studie (vs.



36 % der Patienten in der LD-KS Gruppe,  $p < 0,001$ ) und hatten bei Betrachtung von APACHE II-, SOFA- und SAPS-Score eine höhere Krankheitsschwere als Patienten mit einer Niedrigdosis-Katecholamintherapie.

Der anzustrebende Zielparameter (MAD 65-75 mmHg) bei der Therapie des septischen Schocks (Rhodes et al. 2017) unterschied sich in den vorliegenden Ergebnissen zwischen den Katecholamin-Score Gruppen zwar signifikant (LD-KS: 75 mmHg vs. HD-KS: 71 mmHg  $p = 0,023$ ), jedoch entsprach er entweder den genannten angestrebten Zielwerten oder lag darüber. Gleiches wurde auch bei Betrachtung des CI deutlich (LD-KS: 2,91 l/min/m<sup>2</sup> vs. HD-KS: 2,50 l/min/m<sup>2</sup>,  $p = 0,088$ ). Dies zeigte, dass die genannten Parameter in dem untersuchten Patientenkollektiv das Ausmaß der myokardialen Funktionseinschränkung in der Frühphase der Sepsis zwischen den Katecholamin-Score Gruppen scheinbar nicht suffizient widerspiegeln und weniger gut geeignet sind, die Diagnose einer sepsisinduzierten Kardiomyopathie zu untermauern oder eine prognostische Aussagekraft treffen zu können. Der ACP war hier bei HD-KS-Patienten signifikant niedriger als bei LD-KS-Patienten (78 % vs. 70 %,  $p = 0,002$ ). Trotz scheinbar normaler Herzzeitvolumina von im Median 5,5 l/min, ermöglichte der ACP-Score eine myokardiale Funktionseinschränkung bei Sepsis zu demaskieren und war mit 75 % im hier untersuchten Gesamt-Patientenkollektiv pathologisch erniedrigt. Auch hier wurde erneut deutlich, dass die kompensatorische Steigerung des Herzzeitvolumens bei Sepsis in dem untersuchten Patientenkollektiv als nicht ausreichend erschien. Somit erhärtete sich der Verdacht, dass sowohl das „konventionelle“ erweiterte Hämodynamikmonitoring (CO, CI) als auch die visuelle Darstellung mittels Echokardiographie (vgl. Abschnitt 5.1) eine sepsisinduzierte Dysfunktion des Herzens in der Frühphase nicht adäquat widerspiegeln. Der ACP vermag diese diagnostische Lücke vom Zeitpunkt des Auftretens einer septischen Kardiomyopathie bis zum Sichtbarwerden morphologischer Korrelate in der Echokardiographie zu schließen.

Die gewonnenen Ergebnisse spiegelten zunächst den Sachverhalt wider, den Wilhelm et al. 2013 bereits im Rahmen der „ProFs“-Studie (PROgnose der Frühen Sepsis) herausgefunden haben. Dort zeigten sich keine signifikanten Unterschiede von CI oder CPI zwischen Verstorbenen und Überlebenden zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Lediglich der ACP-Score erwies sich hier als Parameter, der signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität demaskierte (Wilhelm et al. 2013). Verstorbene Patienten hatten hier einen signifikant niedrigeren ACP-Wert (66,9 % vs. 88,9 %,  $p < 0,05$ ). Hierbei handelte es sich allerdings um Patienten mit rein ambulant erworbener Sepsis. Ein geringer Teil zeigte in diesem Kollektiv das Bild eines

septischen Schocks. Die Datenerhebung erfolgte zum Zeitpunkt des Erstkontaktes sowie nach 24 und 72 Stunden, wohingegen in der vorliegenden Studie eine tägliche Datenerfassung über sieben Tage erfolgte. Auch in Bezug auf die Messmethodik ließen sich Unterschiede festhalten. Neben der Anwendung eines invasiven Hämodynamikmonitorings (PICCO, Vigileo, PAK) erfolgte in der „ProFs“-Studie bei 58 % eine transthorakale Bioimpedanzanalyse (Task-Force) als nicht-invasives Messverfahren. Die vorliegende Studie verzeichnete zudem ein Patientenkollektiv mit deutlich höherer Krankheitsschwere, gemessen an APACHE-II- und SOFA-Score.

Chen et al. hat sich in einer retrospektiven Studie ebenfalls der Frage der prognostischen Aussagekraft des ACP-Scores bei Patienten mit septischem Schock gewidmet. In dieser Studie konnte eine starke lineare Korrelation zwischen ACP und CI, CPI erfasst werden. Die Bestimmung allerdings des ACP zwölf Stunden nach Diagnosestellung Septischer Schock, hatte in dieser Studie eine signifikant bessere Aussagekraft, bezogen auf die 28-Tage Mortalität als mit Bestimmung von CI und CPI. In dem Patientenkollektiv ergab sich ein ACP-Cut-Off  $< 68,78$  % als unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben nach 28 Tagen (Chen et al. 2021).

Die Datenerhebung in dieser Dissertation erfolgte in der Frühphase bzw. unmittelbar nach Diagnosestellung der Sepsis. Bei Fortschreiten der Erkrankung wäre zu erwarten, dass auch die Parameter CI und CPI im Verlauf abnehmen und die myokardiale Funktionseinschränkung besser abbilden. Jedoch sind die in den ersten Stunden nach Diagnosestellung Sepsis, septischer Schock und/oder septisches MODS ergriffenen therapeutischen Maßnahmen entscheidend für die weitere Prognose und den Outcome der Patienten. So ist beispielsweise eine adäquate Steigerung des arteriellen Mitteldrucks auf mindestens 65 mmHg innerhalb der ersten 24 Stunden notwendig, um das Auftreten einer akuten Nierenschädigung zu reduzieren oder sogar zu verhindern, wodurch die Prognose wesentlich beeinflusst wird (Badin et al. 2011; Lesur et al. 2018). Demnach ist es essenziell, das Ausmaß der myokardialen Funktionseinschränkung so früh wie möglich zu detektieren und zu quantifizieren.

Die Beurteilung der longitudinalen Ventrikelfunktion schien in aktuellen Studien ein sinnvolles und einfaches Instrument mit guter prognostischer Aussagekraft bei Patienten mit sepsisinduzierter myokardialer Dysfunktion zu sein. Als signifikanter Prädiktor der Krankenhausmortalität ergab sich hier die Kombination aus der „mitral annular plane systolic excursion“ und APACHE II (Havalдар 2018). Zu berücksichtigen ist hier jedoch, dass die Diagnostik der Echokardiographie abhängig von dem Ausbildungsstand und somit der Erfahrung des Untersuchers ist und somit eine hohe Untersucherabhängigkeit zu erwarten ist.

Der Messvorgang zur Ermittlung der notwendigen Hämodynamikparameter, aus welchen sich der ACP-Score errechnen lässt, scheint hier als sehr gering fehleranfällig und im täglichen Routinebetrieb relativ einfach in der Handhabung, wenn auch gleich in der Vergangenheit über eine relevante Inter-Observer-Variabilität in der praktischen Durchführung und Interpretation des PAK berichtet wurde (Huygh 2016; Squara 2002; Gnaegi 1997). Es soll hier jedoch nicht der Eindruck erweckt werden, die Echokardiographie rücke durch Bestimmung des ACP-Scores in den Hintergrund. Vielmehr sollen sich diese beiden Methoden bei der Beurteilung der sepsisinduzierten Kardiomyopathie, wenn möglich ergänzen.

Martin et al. haben sich 2019 ebenfalls intensiv der Problematik einer zielführenden Diagnostik und Therapie der septischen Kardiomyopathie gewidmet. Als echokardiographische Technik mit entsprechender Aussagekraft erwies sich hier die Strain-Analyse und das Speckle-Treacking Verfahren (Martin et al. 2019). Sie erlaubt eine Objektivierung der globalen und linksventrikulären Funktion durch Erfassung komplexer myokardialer Gewebedeformationen im Sinne einer Verkürzung und Verdickung des Myokards während der Systole (Pavlopoulos & Nihoyannopoulos 2008). Ein multimodales Konzept aus Speckle-Treacking und Bestimmung des ACP-Scores erwies sich für Martin et al. als sinnvolles Instrument zur Diagnostik der septischen Kardiomyopathie (Martin et al. 2019).

#### **5.4 Ausblick**

Der Anteil der Herzschädigung in der Sepsis – die septische Kardiomyopathie – ist unter Zuhilfenahme des ACP-Scores mit 65 % deutlich höher als zum gegenwertigen Zeitpunkt angenommen und bestimmt maßgeblich die Prognose der Patienten. Neben der Etablierung einer zielführenden und standardisierten Diagnostik der septischen Kardiomyopathie stellt die Planung einer therapeutischen Strategie die moderne Intensivmedizin vor eine weitere Herausforderung.

Das Krankheitsbild der septischen Kardiomyopathie ist Folge einer systemischen Inflammation als Reaktion auf eine Infektion, meist eines anderen Organs. Nach Diagnose ist eine kausale Therapie stets das Ziel. Hierzu zählen neben einer antiinfektiven Medikation invasive und operative Verfahren (Ibrahim et al. 2000; Werdan et al. 2016).

Das frühzeitige Eindämmen der systemischen Inflammation und somit die Suppression der myokardialen Noxe sollen die Entstehung der septischen Kardiomyopathie, wenn möglich verhindern, bzw. das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion reduzieren. In aktuellen Arbeiten wurden durch neuere Ansätze wie der extrakorporalen Cytokin-

Elimination mit CytoSorb eine signifikante Reduktion des Katecholaminbedarfs bei Patienten mit septischem Schock beschrieben (Hawchar et al. 2019). Eine Verbesserung der 28-Tage Überlebensrate konnte durch die Anwendung von CytoSorb ebenfalls verzeichnet werden (Brouwer et al. 2019). Trotzdem werden weiterhin Therapien erforderlich sein, um temporär versagende Organsysteme zu unterstützen und Zeit zu gewinnen, bis die kausale Therapie greift. Dazu zählen eine Stabilisierung der Hämodynamik durch eine adäquate Volumen- und Katecholamintherapie (Romero-Bermejo et al. 2011) gestützt auf die Therapieempfehlung der Surviving Sepsis Campaign (Rhodes et al. 2017).

Nach einer suffizienten Volumentherapie ist Noradrenalin zum gegenwärtigen Zeitpunkt das Katecholamin der ersten Wahl. Bei genauerer Betrachtung der Studien, die zu dieser Empfehlung führten und unter Berücksichtigung der hier dargelegten Ergebnisse ist eine Erweiterung der Sichtweise zu diskutieren. In der Metaanalyse von Avni et al. fanden 32 randomisierte Fallkontrollstudien Berücksichtigung mit der Frage nach der Effektivität von Vasopressoren in der Therapie des septischen Schocks. Hier konnte insgesamt zwar eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität für die Therapie mit Noradrenalin festgestellt werden, bei Vergleich der Vasopressoren untereinander wurde hingegen keine signifikante Reduktion der Mortalität für Noradrenalin gegenüber Adrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin/Terlipressin beschrieben. In der VASST-Studie von Russell et al. konnte in einer als „milder septischer Schock“ definierten Gruppe (definiert als Noradrenalin-Dosis: 5-14 µg/min) eine signifikant geringere 90-Tage Mortalität in der Vasopressin-Gruppe ( $p = 0.04$ ) festgestellt werden (Russell et al. 2008).

Der Trend jedoch einer Reduktion der Mortalität sowie das geringere Nebenwirkungsprofil mit seltenerem Auftreten von Herzrhythmusstörungen spricht für den Vasopressor Noradrenalin (Avni et al. 2015). De Backer et al. hat in der SOAP II-Studie Dopamin und Noradrenalin unter anderem in Hinblick auf Mortalität sowie dem Auftreten unerwünschter Wirkungen verglichen. Hier konnten zwar keine signifikanten Unterschiede in der 28 Tage Mortalität verzeichnet werden, in der Subgruppe der Patienten mit kardiogenem Schock ergab sich allerdings eine signifikant höhere Mortalität in der Dopamin-Gruppe. Weiter zeigte sich hier ein vermehrtes Auftreten von Herzrhythmusstörungen (De Backer et al. 2010).

Dennoch bedarf es weiterer Studien mit heterogeneren Patientengruppen (sogenannte „real life Kohorten“ wie der hier untersuchten) sowie Studien, die hier den Effekt nicht-adrenerger Substanzen berücksichtigen, um schlussendlich eine klare Empfehlung treffen zu können (Avni et al. 2015). Eine zusätzliche niedrigdosierte Vasopressin-

Therapie in einer Dosierung von 0.03 U/min kann beispielsweise zu einer Reduktion der Noradrenalinosis und somit Reduktion möglicher unerwünschter Wirkungen führen und eine Verbesserung der Nierenfunktion begünstigen (Patel et al. 2002).

Bei nachweislich persistierend-inadäquater Auswurfleistung mit peripherer Minderperfusion, trotz adäquater Volumentherapie und ausreichendem linksventrikulärem Füllungsvolumen, kann der Einsatz des überwiegend positiv-inotrop wirkenden Katecholamins Dobutamin in Erwägung gezogen werden (Annane et al. 2007; Rhodes et al. 2017). Zwei große prospektive Studien bei kritisch Kranken mit Sepsis konnten darlegen, dass die Anwendung von Dobutamin und somit das Bestreben das Herzzeitvolumen auf „supranormale Werte“ anzuheben, keine Verbesserung des Überlebens zur Folge hat (Hayes et al. 1994; Hollenberg et al. 2004; Annane et al. 2007). Inkonklusiv wird diese Aussage allerdings bei Betrachtung älterer Studien, in denen durch Steigerung der Herzindizes auf 6 l/min/m<sup>2</sup> und somit verbessertes Sauerstoffangebot am Zielorgan eine Reduktion der Krankenhausmortalität bei Patienten mit septischem Schock erzielt werden konnte (Tuchschmidt et al. 1992). Bei Verknüpfung dieser Thesen und Therapieempfehlungen mit der vorliegenden Studie wird allerdings deutlich, dass es einer detaillierteren Patientenselektion bedarf, um eine individuelle und zielführende Therapie einzuschlagen. Mit Bestimmung des ACP kann eine solche Selektion vereinfacht werden, indem er belegen kann, dass ein kompensatorisch erhöhtes Herzzeitvolumen auf eben solche supranormalen Werte zu dem jeweils gegebenen SVR bei Patienten mit Sepsis nicht ausreichend ist. Eine solche Patientenselektion führt zu der Annahme, dass es einer Novellierung der als „normal“ oder „supranormal“ verstandenen Werte bedarf. Patienten mit septischer Kardiomyopathie profitieren womöglich von denen als teilweise unwirksam und nicht empfohlenen Therapien, dies gilt es in weiteren Untersuchungen zu prüfen.

Weiter sollten als Therapieziele der septischen Kardiomyopathie nicht nur eine adäquate Blutdrucksteigerung, sondern ein Anheben des ACP-Scores auf > 80 % berücksichtigt werden. Unnötige Dosissteigerungen von Katecholaminen über einen ACP > 80 % sollten vermieden werden, sie beeinflussen die Prognose negativ bei Überwiegen der Nebenwirkungen. Choi et al. hat sich in einer retrospektiven und prospektiven Multicenterstudie unter anderem der prognostischen Bedeutung des Vasopressoren-Scores in Bezug auf die Sterblichkeit gewidmet. Auch hier war ein hoher Vasopressoren-Score mit einer signifikant höheren Krankenhaus- sowie Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock assoziiert (Choi et al. 2021).

Ein weiterer Therapieansatz, der jedoch aktuell keine Leitlinienempfehlung darstellt, kann hier der Einsatz des Kalzium-Sensitizers Levosimendan sein. In experimentellen Studien konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass Levosimendan die systolische und diastolische Funktion bei Patienten mit septischem Schock durch positive Inotropie und Lusitropie verbessern konnte (Pinto et al. 2008; Fang & Dong 2014; Pierrakos et al. 2014). Gordon et al. hat 2016 in einer Multicenterstudie mit 516 Patienten jedoch gezeigt, dass der Einsatz von Levosimendan bei nicht weiter spezifisch ausgewählten Patienten mit septischem Schock weder das Auftreten schwerer Organdysfunktionen noch die Mortalität signifikant senken konnte (Gordon et al. 2016). Kritisch gesehen wird weiterhin, dass in dieser Studie Patienten mit Levosimendan-Therapie zur baseline einen im median niedrigeren Herzindex aufwiesen als Patienten der Placebo-Gruppe. Über den HZV-steigernden Effekt der Levosimendatherapie wurden keine Aussagen getroffen.

Bei Patienten mit ARDS und septischem Schock hingegen konnte die Therapie mit Levosimendan eine akute rechtsventrikuläre Volumenbelastung reduzieren und hat so zur Verbesserung der myokardialen Auswurfleistung mit Steigerung des CI beigetragen (Morelli et al. 2006). In einem kleinen Patientenkollektiv von 28 Patienten mit sepsisinduzierter myokardialer Dysfunktion, bei denen eine Verbesserung des Herzzeitvolumens mit Dobutamin nicht erreicht werden konnte, zeigte Levosimendan eine Verbesserung der Hämodynamik und stellte sich als suffiziente Alternative heraus (Morelli et al. 2005). Somit stellt sich auch hier die Frage, ob eine differenzierte Patientenselektion zu anderen Therapieempfehlungen führen kann, in denen der Einsatz des Kalzium-Sensitizers in Zukunft durchaus Berücksichtigung findet.

Weiter kann eine Ökonomisierung mit summarischer Steigerung des HZV durch eine Reduktion der Herzfrequenz erzielt werden. Patienten mit Sepsis oder septischem Schock weisen häufig eine inadäquat gesteigerte Herzfrequenz auf, welche im Verlauf das Auftreten einer Myokardischämie durch gesteigerten Sauerstoffverbrauch und verringerte Koronarperfusion begünstigen kann (Parker et al. 1987). Die Verwendung des selektiven  $\beta_1$ -Blockers Esmolol hat gezeigt, dass es möglich ist durch eine Herzfrequenzreduktion  $< 95/\text{min}$  den Noradrenalinbedarf zu senken, ohne die kardiale Auswurfleistung oder Mikrozirkulation negativ zu beeinträchtigen (Morelli et al. 2013). Dennoch sind hier weitere Untersuchungen notwendig, um eine suffiziente Aussage bezüglich einer Prognoseverbesserung durch die Therapie mit  $\beta$ -Blockern treffen zu können.

Eine weitere, jedoch sehr invasive und aktuell noch kontrovers diskutierte Möglichkeit, um ein akutes kardiogenes Versagen aufzufangen, ist der Einsatz eines

extrakorporalen Unterstützungssysteme ECLS („extracorporeal life support system“). Bei Kindern mit therapierefraktärem septischem Schock konnte mehrfach gezeigt werden, dass durch die Anwendung eines ECLS eine deutlich verbesserte Überlebensrate erzielt werden konnte (MacLaren et al. 2011; Sivarajan et al. 2013).

Ein kleines Patientenkollektiv (n = 14), welches im Rahmen einer bakteriellen Infektion mit septischem Schock ein kardiales therapierefraktäres Pumpversagen entwickelte, zeigte durch passagere Unterstützung einer V-A-ECMO (venoatriale extrakorporalen Membranoxygenierung) ein zufriedenstellendes Ergebnis. 71 % der Patienten konnten erfolgreich von der ECMO-Therapie entwöhnt werden, mit suffizienter LVEF im Langzeitergebnis nach im Median 13 Monaten (Bréchet et al. 2013).

Allerdings finden sich weitere Studien, in denen kein Überlebensvorteil durch die Anwendung einer ECMO-Therapie bei Patienten mit therapierefraktärem septischem Schock verzeichnet werden konnte (Huang et al. 2013; Park et al. 2015). Daher stellt die ECMO-Therapie zwar aktuell keine generelle Empfehlung dar, sie bleibt dennoch eine mögliche letzte Alternative, die im Individualfall auch mit einer Outcomeverbesserung einhergehen kann (Riera et al. 2019).

## **5.5 Methodenkritik und Limitationen der Studie**

Die vorliegende Dissertation hat einige Limitationen, auf die im Folgenden expliziter eingegangen werden soll.

Zunächst ist anzumerken, dass die Gesamtfallzahl n = 137 nicht der ursprünglich notwendigen Kalkulation des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik entspricht, welche ursprünglich bei n = 229 lag. Grund hierfür war, wie einleitend beschrieben, eine Umstellung laborchemischer Messmethoden für die beiden Parameter BNP und Troponin-I, welche im weiteren Verlauf zu einer Verzerrung der Ergebnisse hätte führen können.

Ein multizentrisch durchgeführter Ansatz in näherer Zukunft wäre sicher hilfreich, um einerseits ein größeres und regional unterschiedlicheres Patientenkollektiv erfassen zu können und andererseits, um die klinische Relevanz des ACP-Scores auch außerhalb einer einzigen Klinik verstärkt hervorzuheben und etablieren zu können.

Weiter kann festgehalten werden, dass die Datenerhebung in dieser Studie ausschließlich auf einer internistischen Intensivstation erfolgte. Demnach wurden Patienten mit primär-internistischem Fokus eingeschlossen. Das lässt die Frage offen, inwieweit die vorliegenden Ergebnisse auf kritisch Kranke im perioperativen Umfeld angewandt werden können. Eine Separation des Patientenkollektivs im Anschluss der

Datenerhebung in Hinblick auf das beteiligte Organsystem erfolgte nicht. Es wäre davon auszugehen, dass beispielsweise eine schwere kardiale Grunderkrankung den Verlauf der septischen Kardiomyopathie und die Sterblichkeit nachhaltig beeinflussen könnte.

Bezüglich der Datenerhebung sowie der Durchführung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings wurde versucht, das Patientenkollektiv in der Frühphase der Sepsis zu erfassen. Der Zeitpunkt des Studienbeginns wurde auf den Beginn des erweiterten invasiven hämodynamischen Monitorings abgestellt. Dies deckte sich in einigen Fällen nicht mit dem Beginn des ITS-Aufenthaltes (Abweichung um  $2,8 \pm 5,6$  Tage). Andererseits stimmte dieser Zeitpunkt mit der ärztlichen Einschätzung einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und folglich mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der Überwachung überein. Jeder Patient hat eine Vorgeschichte vor dem Beginn des ITS-Aufenthaltes und vor dem Beginn des hämodynamischen Monitorings, die individuell ist und vielen Einflüssen unterliegt. Insofern ist die Aufnahme auf eine ITS ebenso wie der Beginn des hämodynamischen Monitorings als eine ärztlich getroffene, sehr individuelle Entscheidung zu sehen und stellt weniger eine Limitation als eine Besonderheit dar. Es wurden genau definierte, zu überprüfende Hypothesen festgelegt, woraufhin eine gezielt Datenerhebung erfolgt.

Des Weiteren waren zum Einschluss in diese Studie und zur Diagnosefindung der Sepsis die Diagnosekriterien der zu diesem Zeitpunkt gültigen Kriterien der Surviving Sepsis Campaign Voraussetzung (Dellinger et al. 2013). Aufgrund mangelnder Spezifität der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Sepsis-Definition wurde 2016 ein überarbeitetes Konzept zur Definition der Sepsis entwickelt, welche ein größeres Augenmerk auf das Ausmaß der Organdysfunktion zu legen vermag (Singer 2016). Inwieweit sich die Anwendung dieser überarbeiteten Sepsis-Definition in Hinblick auf das hier inkludierte Patientenkollektiv und die Aussagekraft des ACP-Scores unterscheidet, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

In dieser Studie wurden zwei unterschiedliche Methoden verwendet, um die notwendigen Hämodynamikparameter erheben zu können. Dies kann als potentielle Limitation der Studie angesehen werden. In diesem Zusammenhang konnte festgestellt werden, dass der ACP-Score eine prognostische Aussage in Bezug auf die Krankenhausletalität bei Intensivpatienten mit schwerer Sepsis treffen kann, wenn die Messung der Hämodynamikparameter mit dem PiCCO-System erfolgte. Ergänzend wären hier echokardiographische Visualisierungen der kardialen Pumpfunktion sicher sinnvoll und hilfreich, um die myokardiale Einschränkung zu objektivieren.



Welche Art des Hämodynamikmonitorings zum Einsatz kam, oblag in der vorliegenden Studie allein der Entscheidung der Intensivmediziner. Ein vorher in dieser Studie festgelegtes Kriterium, welcher Patient welche Art der Messmethode erhielt gab es nicht. Daraus kann postuliert werden, dass die Auswahl der Messmethode sowohl Abhängig von der Erfahrung als auch den eventuell persönlichen Vorzügen des Arztes war. Weiter können infrastrukturelle Gegebenheiten der Intensivstation in Hinblick auf Geräteanzahl- oder Verfügbarkeit ebenfalls eine Rolle gespielt haben.

## 6 Zusammenfassung

Das Krankheitsbild der Sepsis ist zur heutigen Zeit trotz modernster intensivmedizinischer Ausstattung nach wie vor ein weitverbreitetes Problem und fast unverändert mit einer ausgesprochen hohen Mortalität vergesellschaftet. Ein hohes Lebensalter kann, wie in dieser Dissertation und weiteren Publikationen beschrieben, nicht nur die Entstehung septischer Krankheitsbilder begünstigen, sondern beeinflusst durch herabgesetzte Kompensationsmechanismen auch nachhaltig den Outcome.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Beteiligung des Herzkreislaufsystems im Sinne einer sepsisinduzierten Kardiomyopathie genauer beleuchtet. Die primäre Fragestellung bestand in der Beeinflussung der prognostischen Aussagekraft des ACP-Scores durch die kreislaufunterstützende Therapie mit Katecholaminen. Weiter war das Ziel, den Verlauf der septischen Kardiomyopathie unter Berücksichtigung der Katecholamindosis genauer zu evaluieren. In einem nächsten Analyseschritt sollten weitere mögliche Einflussfaktoren auf den ACP-Score geprüft werden.

Dazu wurde das Gesamtkollektiv kritisch kranker Patienten mit Sepsis sowie invasiver Hämodynamik untersucht und anhand des Katecholamin-Scores in 2 gleich starke Gruppen (HD-KS und LD-KS) unterteilt und beschrieben. Als primäres Zielkriterium der Studie war der ACP-Score bei Patienten der HD-KS Gruppe signifikant niedriger als in der LD-KS Gruppe ((70 % (61;79) vs. 78 % (65;91),  $p = 0,002$ ). Die Krankenhaussterblichkeit des Gesamtkollektivs betrug 51 %. In der HD-KS Gruppe war sowohl die ITS- als auch die Krankenhaussterblichkeit signifikant höher als in LD-KS Gruppe.

Weiter konnte festgestellt werden, dass ein höherer Katecholaminbedarf an Tag eins der Datenerhebung und somit in der Frühphase der Sepsis mit einer signifikant niedrigeren nachlastbezogenen Herzleistung (ACP) einherging ( $r = -0,316$ , ( $p < 0,001$ )). Neben dem Katecholamin-Score wurden weitere potentielle Einflussfaktoren auf den ACP-Score am ersten Tag auf signifikanten Einfluss geprüft. Hier konnte das Alter ( $p = 0,016$ ) als zweiter signifikanter Einflussfaktor definiert werden und es konnte folgender Zusammenhang aufgestellt werden:

$$ACP = 97,459 - 0,113 \times KS - 0,262 \text{ Alter.}$$

Somit wurde bewiesen, dass das Ausmaß der sepsisinduzierten Kardiomyopathie ( $ACP \leq 80$  %) mit zunehmendem Patientenalter und Hochdosis-Katecholamintherapie in der Frühphase der Sepsis/des septischen Schocks zunimmt. In einer Varianzanalyse als lineares Modell mit Messwiederholungen (Tag eins und Tag vier) zeigte sich, dass weder die potenziellen Einflussfaktoren und erhobenen Parameter

noch der Katecholamin-Score den ACP-Verlauf von Tag eins zu Tag vier signifikant beeinflussten. Der ACP demaskiert eine septische Kardiomyopathie über das Maß der bloßen HZV-Beurteilung hinaus und kann die sepsisbedingte, kardiale Funktionseinschränkung quantifizieren.

Die Prävalenz dieser sekundären Form der Kardiomyopathie wird durch fehlenden Konsens über eindeutige diagnostische Kriterien unterschätzt. Moderne hämodynamische und echokardiographische Messmethoden liefern eine Vielzahl hilfreicher Parameter, jedoch besteht in den Fachgesellschaften keine Einigkeit darüber, wie die genannten Möglichkeiten und Parameter das Ausmaß der eigentlichen myokardialen Funktionseinschränkung im Rahmen der Sepsis valide und reproduzierbar beschreiben können (vgl. Abschnitt 5.3).

Ärzte und Ärztinnen sind nur in der Lage, durch rasche und korrekte Diagnosefindung eine therapeutische Intervention einzuschlagen. Der ACP-Score soll helfen, die Schwierigkeiten der Diagnostik der septischen Kardiomyopathie zu reduzieren. Welche therapeutische Konsequenz eine frühere Diagnosefindung hat, wäre sicherlich ein interessanter Ansatz weiterer Untersuchungen. Hier bedarf es in naher Zukunft weiterer klinischer Prüfungen, bei adäquater Patientenselektion.

## Literaturverzeichnis

- Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., Martin C., Goodman S., Artigas A. et al. 2002. Epidemiology Of Sepsis And Infection In ICU Patients From An International Multicentre Cohort Study. *Intensive Care Med* 28: 108-121.
- Ali M.H. & Schumacker P.T. 2002. Endothelial Responses To Mechanical Stress: Where Is The Mechanosensor? *Crit Care Med* 30: 198-206.
- Angus D.C. & Van Der Poll T. 2013. Severe Sepsis And Septic Shock. *N Engl J Med* 369: 840-851.
- Annane D., Vignon P., Renault A., Bollaert P.E., Charpentier C., Martin C. et al. 2007. Norepinephrine Plus Dobutamine Versus Epinephrine Alone For Management Of Septic Shock: A Randomised Trial. *Lancet* 370: 676-684.
- Auchet T., Regnier M.A., Girerd N. & Levy B. 2017. Outcome Of Patients With Septic Shock And High-Dose Vasopressor Therapy. *Ann Intensive Care* 7: 1-9.
- Avni T., Lador A., Lev S., Leibovici L., Paul M. & Grossman A. 2015. Vasopressors For The Treatment Of Septic Shock: Systematic Review And Meta-Analysis. *Plos One* 10: 1-17.
- Badin J., Boulain T., Ehrmann S., Skarzynski M., Bretagnol A., Buret J. et al. 2011. Relation Between Mean Arterial Pressure And Renal Function In The Early Phase Of Shock: A Prospective, Explorative Cohort Study. *Crit Care* 15: R135.
- Beesley S.J., Weber G., Sarge T., Nikravan S., Grissom C.K., Lanspa M.J. et al. 2018. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med* 46: 625-634.
- Bellomo R. & Giantomasso D.D. 2001. Noradrenaline And The Kidney: Friends Or Foes. *Crit Care* 5: 294-298.
- Beurton A., Ducrocq N., Auchet T., Joineau-Groubatch F., Falanga A., Kimmoun A. et al. 2016. Beneficial Effects Of Norepinephrine Alone On Cardiovascular Function And Tissue Oxygenation In A Pig Model Of Cardiogenic Shock. *Shock* 46: 214-218.
- Blanco J., Muriel-Bombín A., Sagredo V., Taboada F., Gandía F., Tamayo L. et al. 2008. Incidence, Organ Dysfunction And Mortality In Severe Sepsis: A Spanish Multicentre Study. *Crit Care* 12: R158.
- Bone R.C. 1996. Sir Isaac Newton, Sepsis, Sirs, And Cars. *Crit Care Med* 24: 1125-1128.
- Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A. et al. 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 Journal* 101: 1644-1655.

- Bou Chebl R., El Khuri C., Shami A., Rajha E., Faris N., Bachir R. et al. 2017. Serum Lactate Is An Independent Predictor Of Hospital Mortality In Critically Ill Patients In The Emergency Department: A Retrospective Study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25: 69.
- Bréchet N., Luyt C.E., Schmidt M., Leprince P., Trouillet J.L., Léger P. et al. 2013. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support For Refractory Cardiovascular Dysfunction During Severe Bacterial Septic Shock. *Crit Care Med* 41: 1616-1626.
- Brouwer W.P., Duran S., Kuijper M. & Ince C. 2019. Hemoadsorption With Cytosorb Shows A Decreased Observed Versus Expected 28-Day All-Cause Mortality In Icu Patients With Septic Shock: A Propensity-Score-Weighted Retrospective Study. *Crit Care* 23: 317.
- Brudecki L., Ferguson D.A., McCall C.E. & El Gazzar M. 2012. Myeloid-Derived Suppressor Cells Evolve During Sepsis And Can Enhance Or Attenuate The Systemic Inflammatory Response. *Infect Immun* 80: 2026-2034.
- Bucher M., Hobbhahn J. & Kurtz A. 2001a. Nitric Oxide-Dependent Down-Regulation Of Angiotensin II Type 2 Receptors During Experimental Sepsis. *Crit Care Med* 29: 1750-1755.
- Bucher M., Ittner K.P., Hobbhahn J., Taeger K. & Kurtz A. 2001b. Downregulation Of Angiotensin II Type 1 Receptors During Sepsis. *Hypertension* 38: 177-182.
- Burgdorff A.M., Bucher M. & Schumann J. 2018. Vasoplegia In Patients With Sepsis And Septic Shock: Pathways And Mechanisms. *J Int Med Res* 46: 1303-1310.
- Bürger A., Benicke M., Deten A. & Zimmer H.G. 2001. Catecholamines Stimulate Interleukin-6 Synthesis In Rat Cardiac Fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281: 14-21.
- Bylund D.B. 1992. Subtypes Of Alpha 1- And Alpha 2-Adrenergic Receptors. *Faseb J* 6: 832-839.
- Cassidy S.C., McGovern J.J., Chan D.P. & Allen H.D. 1997. Effects Of Commonly Used Adrenergic Agonists On Left Ventricular Function And Systemic Vascular Resistance In Young Piglets. *Am Heart J* 133: 174-183.
- Cariou A., Pinsky M.R., Monchi M., Laurent I., Vinsonneau C., Chiche J.D., et al. 2008. Is Myocardial Adrenergic Responsiveness Depressed In Human With Septic Shock?. *Intensive Care Med* 34, 917–922.
- Chen, W.Y., Zhang, Z.H., Tao, L.L., Xu, Q., Wei, X., & Chen, M.S. 2021. Afterload-Related Cardiac Performance Identifies Cardiac Impairment And Associates With Outcome In Patients With Septic Shock: A Retrospective Cohort Study. *Journal Of Intensive Care*, 9(1), 33.
- Chiao Y.A. & Rabinovitch P.S. 2015. The Aging Heart. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5: 1-15.

- Choi K.H., Yang J.H., Park T.K, Lee J.M., Song Y.B., Hahn J-Y. et al. 2021. Differential Prognostic Implications Of Vasoactive Inotropic Score For Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock According To Use Of Mechanical Circulatory Support. *Crit Care Med.* 49(5):770-780.
- Cotter G., Moshkovitz Y., Kaluski E., Milo O., Nobikov Y., Schneeweiss A. et al. 2003. The Role Of Cardiac Power And Systemic Vascular Resistance In The Pathophysiology And Diagnosis Of Patients With Acute Congestive Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 5: 443-451.
- Cottis R., Magee N. & Higgins D.J. 2003. Haemodynamic Monitoring With Pulse-Induced Contour Cardiac Output (PicCO) In Critical Care. *Intensive Crit Care Nurs* 19: 301-307.
- Court O., Kumar A., Parrillo J.E. & Kumar A. 2002. Clinical Review: Myocardial Depression In Sepsis And Septic Shock. *Crit Care* 6: 500-508.
- Custodero C., Wu Q., Ghita G.L., Anton S.D., Brakenridge S.C., Brumback B.A. et al. 2019. Prognostic Value Of Nt-Probnp Levels In The Acute Phase Of Sepsis On Lower Long-Term Physical Function And Muscle Strength In Sepsis Survivors. *Crit Care* 23: 230.
- Dadeh A.A. & Wuthisuthimethawee P. 2016. Serum Lactate Levels As A Prognostic Predictor Of Septic Shock In Emergency Department Patients With Systemic Inflammatory Response Syndrome (Sirs) At Songklanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 99: 913-918.
- Dai D.F., Chen T., Johnson S.C., Szeto H. & Rabinovitch P.S. 2012. Cardiac Aging: From Molecular Mechanisms To Significance In Human Health And Disease. *Antioxid Redox Signal* 16: 1492-1526.
- De Backer D., Biston P., Devriendt J., Madl C., Chochrad D., Aldecoa C., et al. SOAP II Investigators. 2010. Comparison Of Dopamine And Norepinephrine In The Treatment Of Shock. *N Engl J Med.* 362: 779-789.
- De Backer D., Aldecoa C., Njimi H. & Vincent J.L. 2012. Dopamine Versus Norepinephrine In The Treatment Of Septic Shock: A Meta-Analysis. *Crit Care Med* 40: 725-730.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M. et al. 2013. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management Of Severe Sepsis And Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 41: 580-637.
- Desjars P., Pinaud M., Potel G., Tasseau F. & Touze M.D. 1987. A Reappraisal Of Norepinephrine Therapy In Human Septic Shock. *Crit Care Med* 15: 134-137.
- Duke G.J., Briedis J.H. & Weaver R.A. 1994. Renal Support In Critically Ill Patients: Low-Dose Dopamine Or Low-Dose Dobutamine. *Crit Care Med* 22: 1919-1925.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P. et al. 2007. Classification Of The Cardiomyopathies: A Position Statement From The European Society Of Cardiology Working Group On Myocardial And Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 29: 270-276.

- Endo T., Kushimoto S., Yamanouchi S., Sakamoto T., Ishikura H., Kitazawa Y. et al. 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. *J Intensive Care* 1: 1-8.
- Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Brunkhorst R., Gerlach H., Grond S. et al. 2007. Epidemiology Of Sepsis In Germany: Results From A National Prospective Multicenter Study. *Intensive Care Med* 33: 606-618.
- Fang M. & Dong S. 2014. Effects Of Levosimendan On Hemodynamics And Cardiac Function In Patients With Septic Shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 26: 692-696.
- Ferrara N., Komici K., Corbi G., Pagano G., Furgi G., Rengo C. et al. 2014. B-Adrenergic Receptor Responsiveness In Aging Heart And Clinical Implications. *Front Physiol* 4: 1-10.
- Ferreira F.L., Bota D.P., Bross A., Mélot C. & Vincent J.L. 2001. Serial Evaluation Of The Sofa Score To Predict Outcome In Critically Ill Patients. *Jama* 286: 1754-1758.
- Fink M.P. 2002. Bench-To-Bedside Review: Cytopathic Hypoxia. *Crit Care* 6: 491-499.
- Fishel R.S., Are C. & Barbul A. 2003. Vessel Injury And Capillary Leak. *Crit Care Med* 31: 502-511.
- Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al: Vasoactive-Inotropic Score As A Predictor Of Morbidity And Mortality In Infants After Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:234–238
- Gassanov N., Caglayan E., Nia A., Erdmann E. & Er F. 2011. Hemodynamic Monitoring In The Intensive Care Unit: Pulmonary Artery Catheter Versus Picco. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 136: 843-846.
- Gnaegi A, Feihl F, Perret C. 1997. Intensive Care Physicians' Insufficient Knowledge Of Right-Heart Catheterization At The Bedside: Time To Act? *Crit Care Med* 25: 213-220.
- Godin P.J., Fleisher L.A., Eidsath A., Vandivier R.W., Preas H.L., Banks S.M. et al. 1996. Experimental Human Endotoxemia Increases Cardiac Regularity: Results From A Prospective, Randomized, Crossover Trial. *Crit Care Med* 24: 1117-1124.
- Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M., Mcauley D.F., Orme R.M., Santhakumaran S. et al. 2016. Levosimendan For The Prevention Of Acute Organ Dysfunction In Sepsis. *N Engl J Med* 375: 1638-1648.
- Haileselassie B., Su E., Pozios I., Niño D.F., Liu H., Lu D.Y. et al. 2017. Myocardial Oxidative Stress Correlates With Left Ventricular Dysfunction On Strain Echocardiography In A Rodent Model Of Sepsis. *Intensive Care Med Exp* 5: 1-14.
- Havaladar A.A. 2018. Evaluation Of Sepsis Induced Cardiac Dysfunction As A Predictor Of Mortality. *Cardiovasc Ultrasound* 16: 1-7.

- Hawchar F., László I., Öveges N., Trásy D., Ondrik Z. & Molnar Z. 2019. Extracorporeal Cytokine Adsorption In Septic Shock: A Proof Of Concept Randomized, Controlled Pilot Study. *J Crit Care* 49: 172-178.
- Hawkins R.B., Raymond S.L., Stortz J.A., Horiguchi H., Brakenridge S.C., Gardner A. et al. 2018. Chronic Critical Illness And The Persistent Inflammation, Immunosuppression, And Catabolism Syndrome. *Front Immunol* 9: 1-9.
- Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H., Palazzo M., Hinds C.J. & Watson D. 1994. Elevation Of Systemic Oxygen Delivery In The Treatment Of Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 330: 1717-1722.
- Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., Estenssoro E., Dubin A., Hurtado J., et al. 2019. Effect Of A Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 321: 654–664
- Hollenberg S.M., Ahrens T.S., Annane D., Astiz M.E., Chalfin D.B., Dasta J.F. et al. 2004. Practice Parameters For Hemodynamic Support Of Sepsis In Adult Patients: 2004 Update. *Crit Care Med* 32: 1928-1948.
- Huang C.T., Tsai Y.J., Tsai P.R. & Ko W.J. 2013. Extracorporeal Membrane Oxygenation Resuscitation In Adult Patients With Refractory Septic Shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146: 1041-1046.
- Huygh J., Peeters Y., Bernards J., Malbrain ML.2016. Hemodynamic Monitoring In The Critically Ill: An Overview Of Current Cardiac Output Monitoring Methods. *F1000 Res.*: 1-9.
- Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. & Kollef M.H. 2000. The Influence Of Inadequate Antimicrobial Treatment Of Bloodstream Infections On Patient Outcomes In The Icu Setting. *Chest* 118: 146-155.
- Janssens U., Jung C., Hennersdorf M., Ferrari M., Fuhrmann J., Buerke M. et al. 2016. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologie* 10: 149-169.
- Kastrup M., Braun J., Kaffarnik M., Von Dossow-Hanfstingl V., Ahlborn R., Wernecke K.D. et al. 2013. Catecholamine Dosing And Survival In Adult Intensive Care Unit Patients. *World J Surg* 37: 766-773.
- Katz A.M. & Rolett E.L. 2016. Heart Failure: When Form Fails To Follow Function. *Eur Heart J* 37: 449-454.
- Kaukonen K.M., Bailey M., Pilcher D., Cooper D.J. & Bellomo R. 2015. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria In Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 372: 1629-1638.
- Keller K.M. & Howlett S.E. 2016. Sex Differences In The Biology And Pathology Of The Aging Heart. *Can J Cardiol* 32: 1065-1073.
- Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. & Zimmerman J.E. 1985. Apache II: A Severity Of Disease Classification System. *Crit Care Med* 13: 818-829.



- Krishnagopalan S., Kumar A., Parrillo J.E. & Kumar A. 2002. Myocardial Dysfunction In The Patient With Sepsis. *Curr Opin Crit Care* 8: 376-388.
- Kumar A., Brar R., Wang P., Dee L., Skorupa G., Khadour F. et al. 1999. Role Of Nitric Oxide And Cgmp In Human Septic Serum-Induced Depression Of Cardiac Myocyte Contractility. *Am J Physiol* 276: 265-276.
- Kumar A., Krieger A., Symeonides S., Kumar A. & Parrillo J.E. 2001. Myocardial Dysfunction In Septic Shock: Part II. Role Of Cytokines And Nitric Oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15: 485-511.
- Kumar A., Thota V., Dee L., Olson J., Uretz E. & Parrillo J.E. 1996. Tumor Necrosis Factor Alpha And Interleukin 1Beta Are Responsible For In Vitro Myocardial Cell Depression Induced By Human Septic Shock Serum. *J Exp Med* 183: 949-958.
- Landesberg G., Gilon D., Meroz Y., Georgieva M., Levin P.D., Goodman S. et al. 2012. Diastolic Dysfunction And Mortality In Severe Sepsis And Septic Shock. *Eur Heart J* 33: 895-903.
- Le Gall J.R., Lemeshow S. & Saulnier F. 1993. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based On A European/North American Multicenter Study. *Jama* 270: 2957-2963.
- Ledoux D., Astiz M.E., Carpati C.M. & Rackow E.C. 2000. Effects Of Perfusion Pressure On Tissue Perfusion In Septic Shock. *Crit Care Med* 28: 2729-2732.
- Lee S.M. & An W.S. 2016. New Clinical Criteria For Septic Shock: Serum Lactate Level As New Emerging Vital Sign. *J Thorac Dis* 8: 1388-1390.
- Lesur O., Delile E., Asfar P. & Radermacher P. 2018. Hemodynamic Support In The Early Phase Of Septic Shock: A Review Of Challenges And Unanswered Questions. *Ann Intensive Care* 8: 1-12.
- Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D. et al. 2003. 2001 Sccm/Esicm/Accp/Ats/Sis International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29: 530-538.
- Levy R.J., Piel D.A., Acton P.D., Zhou R., Ferrari V.A., Karp J.S. et al. 2005. Evidence Of Myocardial Hibernation In The Septic Heart. *Crit Care Med* 33: 2752-2756.
- Liu Z., Meng Z., Li Y., Zhao J., Wu S., Gou S. et al. 2019. Prognostic Accuracy Of The Serum Lactate Level, The Sofa Score And The Qsofa Score For Mortality Among Adults With Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 27: 1-10.
- Mackenzie I.M. 2001. The Haemodynamics Of Human Septic Shock. *Anaesthesia* 56: 130-144.
- Maclaren G., Butt W., Best D. & Donath S. 2011. Central Extracorporeal Membrane Oxygenation For Refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med* 12: 133-136.
- Marik P.E. & Cavallazzi R. 2013. Does The Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis And A Plea For Some Common Sense. *Crit Care Med* 41: 1774-1781.

- Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D. et al. 2006. Contemporary Definitions And Classification Of The Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From The Council On Clinical Cardiology, Heart Failure And Transplantation Committee; Quality Of Care And Outcomes Research And Functional Genomics And Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; And Council On Epidemiology And Prevention. *Circulation* 113: 1807-1816.
- Martin C., Eon B., Saux P., Aknin P. & Gouin F. 1990. Renal Effects Of Norepinephrine Used To Treat Septic Shock Patients. *Crit Care Med* 18: 282-285.
- Martin C., Medam S., Antonini F., Alingrin J., Haddam M., Hammad E. et al. 2015. Norepinephrine: Not Too Much, Too Long. *Shock* 44: 305-309.
- Martin C., Viviani X., Leone M. & Thirion X. 2000. Effect Of Norepinephrine On The Outcome Of Septic Shock. *Crit Care Med* 28: 2758-2765.
- Martin G.S., Mannino D.M. & Moss M. 2006. The Effect Of Age On The Development And Outcome Of Adult Sepsis. *Crit Care Med* 34: 15-21.
- Martin L., Derwall M., Al Zoubi S., Zechendorf E., Reuter D.A., Thiemermann C. et al. 2019. The Septic Heart: Current Understanding Of Molecular Mechanisms And Clinical Implications. *Chest* 155: 427-437.
- Mehta Y. & Arora D. 2014. Newer Methods Of Cardiac Output Monitoring. *World Journal Of Cardiology* 6: 1022-1029.
- Morelli A., De Castro S., Teboul J.L., Singer M., Rocco M., Conti G. et al. 2005. Effects Of Levosimendan On Systemic And Regional Hemodynamics In Septic Myocardial Depression. *Intensive Care Med* 31: 638-644.
- Morelli A., Donati A., Ertmer C., Rehberg S., Kampmeier T., Orecchioni A. et al. 2013. Microvascular Effects Of Heart Rate Control With Esmolol In Patients With Septic Shock: A Pilot Study. *Crit Care Med* 41: 2162-2168.
- Morelli A., Teboul J.L., Maggiore S.M., Vieillard-Baron A., Rocco M., Conti G. et al. 2006. Effects Of Levosimendan On Right Ventricular Afterload In Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Study. *Crit Care Med* 34: 2287-2293.
- Müller-Werdan U., Reithmann C., Werdan K. 1996. Cytokines And The Heart; Molecular Mechanisms Of Septic Cardiomyopathy. New York. New York: Chapman & Hall.
- Müller-Werdan U., Engelmann H. & Werdan K. 1998. Cardiodepression By Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Eur Cytokine Netw* 9: 689-691.
- Müller-Werdan U. & Werdan K. 2000. Immune Modulation By Catecholamines--A Potential Mechanism Of Cytokine Release In Heart Failure? *Herz* 25: 271-273.
- Müller-Werdan U., Buerke M., Christoph A., Flieger R.R., Heinroth K., Herklotz A. et al. 2006. Septische Kardiomyopathie. *Intensivmed* 43: 486-497.
- Müller-Werdan U. & Werdan K. 2003. Endorganschäden bei Entzündung und Sepsis. *Der Internist* 44: 864-872.

- Nasa P., Juneja D. & Singh O. 2012. Severe Sepsis And Septic Shock In The Elderly: An Overview. *World J Crit Care Med* 1: 23-30.
- Nyström P.O. 1998. The Systemic Inflammatory Response Syndrome: Definitions And Aetiology. *J Antimicrob Chemother* 41: 1-7.
- Opal S.M., Girard T.D. & Ely E.W. 2005. The Immunopathogenesis Of Sepsis In Elderly Patients. *Clin Infect Dis* 41: 504-512.
- Park T.K., Yang J.H., Jeon K., Choi S.H., Choi J.H., Gwon H.C. et al. 2015. Extracorporeal Membrane Oxygenation For Refractory Septic Shock In Adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 47: 68-74.
- Parker M.M., McCarthy K.E., Ognibene F.P. & Parrillo J.E. 1990. Right Ventricular Dysfunction And Dilatation, Similar To Left Ventricular Changes, Characterize The Cardiac Depression Of Septic Shock In Humans. *Chest* 97: 126-131.
- Parker M.M., Shelhamer J.H., Bacharach S.L., Green M.V., Natanson C., Frederick T.M. et al. 1984. Profound But Reversible Myocardial Depression In Patients With Septic Shock. *Ann Intern Med* 100: 483-490.
- Parker M.M., Shelhamer J.H., Natanson C., Alling D.W. & Parrillo J.E. 1987. Serial Cardiovascular Variables In Survivors And Nonsurvivors Of Human Septic Shock: Heart Rate As An Early Predictor Of Prognosis. *Crit Care Med* 15: 923-929.
- Parrillo J.E. 1989. The Cardiovascular Pathophysiology Of Sepsis. *Annu Rev Med* 40: 469-485.
- Parrillo J.E., Burch C., Shelhamer J.H., Parker M.M., 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. *J Clin Invest* 76: 1539-1553.
- Parrillo J.E., Parker M.M., Natanson C., Suffredini A.F., Danner R.L., Cunnion R.E. et al. 1990. Septic Shock In Humans. Advances In The Understanding Of Pathogenesis, Cardiovascular Dysfunction, And Therapy. *Ann Intern Med* 113: 227-242.
- Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A. & Walley K.R. 2002. Beneficial Effects Of Short-Term Vasopressin Infusion During Severe Septic Shock. *Anesthesiology* 96: 576-582.
- Pavlopoulos H. & Nihoyannopoulos P. 2008. Strain And Strain Rate Deformation Parameters: From Tissue Doppler To 2D Speckle Tracking. *Int J Cardiovasc Imaging* 24: 479-491.
- Pierrakos C., Velissaris D., Franchi F., Muzzi L., Karanikolas M. & Scolletta S. 2014. Levosimendan In Critical Illness: A Literature Review. *J Clin Med Res* 6: 75-85.
- Pilz G., Käab S., Kreuzer E. & Werdan K. 1994. Evaluation Of Definitions And Parameters For Sepsis Assessment In Patients After Cardiac Surgery. *Infection* 22: 8-17

- Pilz G. & Werdan K. 1990. Cardiovascular Parameters And Scoring Systems In The Evaluation Of Response To Therapy In Sepsis And Septic Shock. *Infection* 18: 253-262.
- Pilz G. & Werdan K. 1998. Scores für Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen. *Internist (Berl)* 39: 502-508.
- Pinto B.B., Rehberg S., Ertmer C. & Westphal M. 2008. Role Of Levosimendan In Sepsis And Septic Shock. *Curr Opin Anaesthesiol* 21: 168-177.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016. ESC Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Acute And Chronic Heart Failure: The Task Force For The Diagnosis And Treatment Of Acute And Chronic Heart Failure Of The European Society Of Cardiology (ESC) Developed With The Special Contribution Of The Heart Failure Association (HFA) Of The ESC. *Eur Heart J.* 37:2129-2200.
- Reinhart K., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Bardutzky J., Dimpfle C.E., Forst H. et al. (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 D.A., Felbinger T.W., Kilger E., Schmidt C., Lamm P. & Goetz A.E. 2002. Optimizing Fluid Therapy In Mechanically Ventilated Patients After Cardiac Surgery By On-Line Monitoring Of Left Ventricular Stroke Volume Variations. Comparison With Aortic Systolic Pressure Variations. *Br J Anaesth* 88: 124-126.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R. et al. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines For Management Of Sepsis And Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304-377.
- Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J. et al. 1996. Report Of The 1995 World Health Organization/International Society And Federation Of Cardiology Task Force On The Definition And Classification Of Cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841-842.
- Riera J., Argudo E., Ruiz-Rodríguez J.C. & Ferrer R. 2019. Extracorporeal Membrane Oxygenation For Adults With Refractory Septic Shock. *Asaio J* 65: 760-768.
- Rogers J. & Fuller H.D. 1994. Use Of Daily Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (Apache) II Scores To Predict Individual Patient Survival Rate. *Crit Care Med* 22: 1402-1405.
- Romero-Bermejo F.J., Ruiz-Bailen M., Gil-Cebrian J. & Huertos-Ranchal M.J. 2011. Sepsis-Induced Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev* 7: 163-183.
- Rossi M.A., Celes M.R., Prado C.M. & Saggioro F.P. 2007. Myocardial Structural Changes In Long-Term Human Severe Sepsis/Septic Shock May Be Responsible For Cardiac Dysfunction. *Shock* 27: 10-18.
- Russell J.A., Walley K.R., Singer J., Gordon A.C., Hébert P.C., Cooper D.J. et al. 2008. Vasopressin Versus Norepinephrine Infusion In Patients With Septic Shock. *N Engl J Med* 358: 877-87.

- Sato R., Kuriyama A., Takada T., Nasu M. & Luthe S.K. 2016. Prevalence And Risk Factors Of Sepsis-Induced Cardiomyopathy: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 95: 1-5.
- Schmidt H., Saworski J., Werdan K. & Müller-Werdan U. 2007. Decreased Beating Rate Variability Of Spontaneously Contracting Cardiomyocytes After Co-Incubation With Endotoxin. *J Endotoxin Res* 13: 339-342.
- Schmitz W., Eschenhagen T., Mende U., Müller F.U. & Scholz H. 1991. The Role Of Alpha 1-Adrenergic And Muscarinic Receptors In Cardiac Function. *Eur Heart J* 12: 83-87.
- Schummer W. 2009. Central Venous Pressure. Validity, Informative Value And Correct Measurement. *Anaesthesist* 58: 499-505.
- Schwartz H., Müller-Werdan U., Prondzinsky R., Werdan K. & Buerke M. 2004. Katecholamine im Kardiogenen Schock: Hilfreich, nutzlos oder gefährlich? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 129: 1925-1930.
- Singer M. 2016. The New Sepsis Consensus Definitions (Sepsis-3): The Good, The Not-So-Bad, And The Actually-Quite-Pretty. *Intensive Care Med* 42: 2027-2029.
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. 2016. The Third International Consensus Definitions For Sepsis And Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 315: 801-810.
- Singh H., Ramai D., Patel H., Iskandir M., Sachdev S., Rai R. et al. 2017. B-Type Natriuretic Peptide: A Predictor For Mortality, Intensive Care Unit Length Of Stay, And Hospital Length Of Stay In Patients With Resolving Sepsis. *Cardiol Res* 8: 271-275.
- Sivarajan V.B., Almodovar M.C., Rodefeld M.D. & Laussen P.C. 2013. Pediatric Extracorporeal Life Support In Specialized Situations. *Pediatr Crit Care Med* 14: S51-61.
- Skeberdis V.A. 2004. Structure And Function Of Beta3-Adrenergic Receptors. *Medicina (Kaunas)* 40: 407-413.
- Squara P, Bennett D, Perret C. 2002. Pulmonary Artery Catheter: Does The Problem Lie In The Users? *Chest*. 121: 2009-2015.
- Steenman M. & Lande G. 2017. Cardiac Aging And Heart Disease In Humans. *Biophys Rev* 9: 131-137.
- Strosberg A.D. 1993. Structure, Function, And Regulation Of Adrenergic Receptors. *Protein Sci* 2: 1198-1209.
- Swan H.J., Ganz W., Forrester J., Marcus H., Diamond G. & Chonette D. 1970. Catheterization Of The Heart In Man With Use Of A Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *N Engl J Med* 283: 447-451.
- Tsuneyoshi I., Kanmura Y. & Yoshimura N. 1996. Nitric Oxide As A Mediator Of Reduced Arterial Responsiveness In Septic Patients. *Crit Care Med* 24: 1083-1086.

- Tuchschmidt J., Fried J., Astiz M. & Rackow E. 1992. Elevation Of Cardiac Output And Oxygen Delivery Improves Outcome In Septic Shock. *Chest* 102: 216-220.
- Valentin A., Ferdinande P. & Esicm W.G.O.Q.I. 2011. Recommendations On Basic Requirements For Intensive Care Units: Structural And Organizational Aspects. *Intensive Care Med* 37: 1575-1587.
- Vincent J.L., De Mendonca A., Cantraine F., Moreno R., Takala J., Suter P.M. et al. 1998. Use Of The Sofa Score To Assess The Incidence Of Organ Dysfunction/Failure In Intensive Care Units: Results Of A Multicenter, Prospective Study. Working Group On "Sepsis-Related Problems" Of The European Society Of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26: 1793-1800.
- Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H. Et Al. 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 Med* 22: 707-710.
- Vincent J.L., Van Der Linden P., Domb M., Blečić S., Azimi G. & Bernard A. 1987. Dopamine Compared With Dobutamine In Experimental Septic Shock: Relevance To Fluid Administration. *Anesth Analg* 66: 565-571.
- Wallukat G. 2002. The Beta-Adrenergic Receptors. *Herz* 27: 683-690.
- Werdan K. 2001. Pathophysiology Of Septic Shock And Multiple Organ Dysfunction Syndrome And Various Therapeutic Approaches With Special Emphasis On Immunoglobulins. *Ther Apher* 5: 115-122.
- Werdan K., Hettwer S., Bubel S., Oelke A., Hoke R.S., Wimmer R. et al. 2009. Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie. *Internist (Berl)* 50: 799-809, 802.
- Werdan K., Nuding S. & Müller-Werdan U. 2015. Potential Pathophysiological Mechanisms In Septic Cardiomyopathy: An Overview. *Frontiers In Myocardia* 1: 3-40.
- Werdan K., Oelke A., Hettwer S., Nuding S., Bubel S., Hoke R. et al. 2011a. Septic Cardiomyopathy: Hemodynamic Quantification, Occurrence, And Prognostic Implications. *Clin Res Cardiol* 100: 661-668.
- Werdan K., Boeken U., Briegel M.J., Buerke M., Geppert A., Janssens U. et al. 2020. Kurzversion der 2. Auflage der deutsch-österreichischen S3-Leitlinie "Infarktbedingter Kardiogener Schock-Diagnose, Monitoring und Therapie". *Kardiologe* 14: 364-39
- Werdan K., Schmidt H., Ebel H., Zorn-Pauly K., Koidl B., Hoke R.S. et al. 2009. Impaired Regulation Of Cardiac Function In Sepsis, SIRS, And MODS. *Can J Physiol Pharmacol* 87: 266-274.
- Werdan K., Schuster H.-P., Müller-Werdan U. 2005. Sepsis und MODS. Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg: Springer.: 317-324. 4. Auflage

- Werdan K., U. Müller-Werdan & H.-P. Schuster 2016. Sepsis und MODS. Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg: Springer 18-35; 40-60; 76-83; 102-114; 132-143; 180-194; 280-292 5. Auflage.
- Wilhelm J., Hettwer S., Hammer D., Schürmann M., Christoph A., Amoury M. et al. 2012. Outcome Prediction Using Clinical Scores And Biomarkers In Patients With Presumed Severe Infection In The Emergency Department. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107: 558-563.
- Wilhelm J., Hettwer S., Schuermann M., Bagger S., Gerhardt F., Mundt S. et al. 2013. Severity Of Cardiac Impairment In The Early Stage Of Community-Acquired Sepsis Determines Worse Prognosis. *Clin Res Cardiol* 102: 735-744.
- Zangrillo A., Putz A., Monaco F., Oriani A., Frau G., De Luca M., et al. 2015. Levosimendan Reduces Mortality In Patients With Severe Sepsis And Septic Shock: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. *Journal Of Critical Care* 30: 908-913
- Zhang Z, Zhang Z, Xue Y, Xu X, Ni H. 2012. Prognostic Value Of B-type Natriuretic Peptide (BNP) And Its Potential Role In Guiding Fluid Therapy In Critically Ill Septic Patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*;20: 1-7.
- Zorn-Pauly K., Pelzmann B., Lang P., Maechler H., Schmidt H., Ebel H. et al. 2007. Endotoxin Impairs The Human Pacemaker Current If. *Shock Pap*: 655-661.
- Zuppa A.F., Nadkarni V., Davis L., Adamson P.C., Helfaer M.A., Elliott M.R. et al. 2004. The Effect Of A Thyroid Hormone Infusion On Vasopressor Support In Critically Ill Children With Cessation Of Neurologic Function. *Critical Care Medicine* 32: 2318-2322.
- Zwissler B. & Briegel J. 1998. Right Ventricular Catheter. *Current Opinion In Critical Care* 4: 177-183.

## Thesen

1. Patienten mit Sepsis und der Notwendigkeit eines erweiterten invasiven hämodynamischen Monitorings hatten in unserer Studie eine Krankenhaussterblichkeit von 51 % und überlebten im Median zehn Tage. Die Prävalenz der septischen Kardiomyopathie, definiert als ACP-Score  $\leq 80$  %, lag in der vorliegenden Studiengruppe bei 65 %.
2. Der ACP ermöglicht, trotz scheinbar normaler Herzzeitvolumina von median 5,5 l/min eine myokardiale Funktionseinschränkung bei Sepsis zu demaskieren und ist mit ACP = 75 % im hier untersuchten Gesamt-Patientenkollektiv der Patienten mit Sepsis/septischem Schock pathologisch erniedrigt.
3. Im Krankenhaus verstorbene Patienten hatten im Median mit 69 % einen signifikant niedrigeren ACP-Wert an Tag 1 als Überlebende mit 78 % ( $p = 0,022$ ).
4. Das Ausmaß der myokardialen Funktionseinschränkung in der Frühphase der Sepsis/des septischen Schocks wird im untersuchten Patientenkollektiv durch Erhebung von CI, CO und dem MAD im Vergleich zum ACP-Score nicht ausreichend widerspiegelt. Der ACP-Score erweist sich hier als aussagekräftiger Parameter zur Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie.
5. Verglichen mit einer Niedrigdosis- Katecholamintherapie haben Patienten mit Hochdosis- Katecholamintherapie in der Sepsis eine signifikant höhere Krankheitsschwere (APACHE II, SOFA, SAPS), schlechtere Herzleistung (MAD, SV, HZV, CPO, CPI) und eine schlechtere Prognose (ITS- Sterblichkeit, Krankenhaussterblichkeit).
6. Je höher der Katecholaminbedarf am ersten Tag, desto niedriger war die nachlastbezogene Herzleistung, quantifiziert durch den ACP. Dieser Zusammenhang wurde im Wesentlichen getragen durch Patienten mit noch erhaltener nachlastbezogener Herzleistung (ACP  $> 80$  %), wohingegen bei Patienten mit bereits am ersten Tag eingeschränkter nachlastbezogener Herzleistung (ACP  $\leq 80$ %) keine Korrelation zu erkennen war.
7. Der ACP ist ein robuster Parameter zur Abschätzung der nachlastbezogenen Herzleistung. Auf den ACP des ersten Tages der Erfassung hämodynamischer Parameter bei Sepsis hatten lediglich der Katecholaminscore und das Patientenalter signifikanten Einfluss entsprechend folgender Formel:

$$ACP = 97,459 - 0,113 \times KS - 0,262 \times \text{Alter}.$$



8. Der Verlauf des ACP über 7 Tage wurde durch keinen in dieser Untersuchung erfassten Parameter signifikant beeinflusst.

### **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Die Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden stets eingehalten und es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt. Die inhaltlich oder wörtlich entnommenen Stellen wurden als solche kenntlich gemacht.

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

Hamburg, Dezember 2021

Moritz Brockmann

### **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

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

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

Hamburg, Dezember 2021

Moritz Brockmann

## **Danksagung**

Im Folgenden möchte ich allen Personen meinen Dank aussprechen, die bei der Erstellung der vorliegenden Dissertationsarbeit in unterschiedlichster Weise mitgewirkt haben.

Ich danke Herrn Prof. Karl Werdan für das entgegengebrachte Vertrauen und die stets ausgezeichnete Betreuung, ohne die ein Anfertigen dieser Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen wäre – einen ganz herzlichen Dank.

Herrn. Dr. med. Sebastian Nuding möchte ich an dieser Stelle ebenfalls meinen allerherzlichsten Dank für die produktive, geduldige und ausgesprochen kollegiale Betreuung aussprechen.

Weiter gilt Herrn Philipp Kriebel ein besonders großes Dankeschön. Konstruktiv, kollegial und nicht zuletzt freundschaftlich erfolgte die Zusammenarbeit.

Ich möchte mich darüber hinaus bei meiner Familie sowie meiner Partnerin Viki Gottenströter bedanken – Motivation, konstruktive Kritik und Ideen sowie Geduld begleiteten nicht nur den Abschnitts, des Studiums sondern den gesamten Schaffensprozess bis zur Vollendung dieser Dissertationsarbeit.

Ein letzter Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, sowie den Angehörigen. Ohne sie wäre diese Studie nicht zu realisieren gewesen.