

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
der Martin - Luther - Universität Halle - Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. K. Werdan)



**„Septische und SIRS - Kardiomyopathie –  
Quantifizierung des Schweregrades, Häufigkeit und Prognose:  
Ergebnisse einer prospektiven Studie“**

Dissertation

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

vorgelegt

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

von Anja Oelke, geb. Herklotz  
geboren am 10. Juli 1973 in Dresden

Gutachter:

1. Prof. Dr. K. Werdan
2. Prof. Dr. M. Quintel (Göttingen)

Verteidigungsdatum: 13.10.2008

**urn:nbn:de:gbv:3-000015158**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000015158>]

gewidmet meinen Eltern Christian und Steffie Herklotz

## Referat und bibliographische Beschreibung

Bisher ist die Diagnosestellung der septischen Kardiomyopathie häufig durch Normierung der Referenzwerte der Herzfunktionsparameter auf die Nachlast Herzgesunder von  $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$  erschwert. Es wurde ein mathematisch-statistisches Modell entwickelt, um eine „Normkurve“ für die Herzfunktionsparameter auch bei septisch bedingter niedriger Nachlast (z.B.  $300 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ ) zur Verfügung zu stellen. Mittels dieser auf den systemischen Gefäßwiderstand (SVR) bezogenen kardialen Leistungsparametern ist eine prospektive monozentrische Studie zur Untersuchung der Häufigkeit der Kardiomyopathie und Vaskulopathie bei Sepsis und SIRS durchgeführt worden. Über den Zeitraum eines Jahres (04/1998 – 03/1999) wurden täglich alle Patienten einer internistischen Intensiv- und Notaufnahmestation (N=524) hinsichtlich des Schweregrades ihrer Erkrankung und des Vorhandenseins einer Sepsis durch Berechnung von Scores untersucht (APACHE II – Score [37], Sepsis-Score nach Elebute & Stoner [23], APACHE III-, SAPS II – und SOFA –Score). Zur Erhebung der erforderlichen Daten und zur Berechnung der Scores wurde ein für den täglichen Routine-Einsatz auf der Intensivstation geeignetes Software-Programm auf der Basis einer Datenbank entwickelt.

Von 153 MODS- Patienten wurden 39 als septische (S-MODS) mit APACHE II-  $\geq 20$  und ELEBUTE -  $\geq 12$  und 47 als nichtseptische Patienten (NS-MODS) (APACHE II-  $\geq 20$  und ELEBUTE - Score  $< 12$ ) identifiziert. Bei 67 Patienten kam es im zeitlichen Verlauf zum Wechsel von septischen und nichtseptischen Phasen (S-/NS-MODS). Bei den S- MODS- Patienten fand sich eine Letalität von 59% im Vergleich zu einer Letalität von 14,9% bei den NS- MODS- Patienten. Die S-/NS-MODS-Patienten zeigten eine Letalität von 46,0%.

Die Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie wurde anhand der invasiv gemessenen Parameter „Herzzeitvolumen“ (CO) und „Herzindex“ (CI) und in Bezugstellung dieser Werte zum systemischen Gefäßwiderstand („systemic vascular resistance“, SVR) als Nachlast-Indikator ermittelt. Bei einem erheblichen Anteil (83,3%) der Patienten mit S-MODS läßt sich eine Funktionseinschränkung des Herzens (septische Kardiomyopathie) nachweisen, wobei 41,7% einen mittleren ( $\text{CO}_{\text{SVR rel}} 60 - 80 \% \text{ der Norm}$ ), 37,5% einen hohen ( $\text{CO}_{\text{SVR rel}} 40 - 60 \% \text{ der Norm}$ ) und 4,2% dieser Patienten einen sehr hohen Schweregrad ( $\text{CO}_{\text{SVR rel}} < 40 \% \text{ der Norm}$ ) zeigten. Nur 4 Patienten mit S-MODS hatten keine septische Kardiomyopathie.

**Fazit:** Die Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie ist höher als bisher angenommen, wird oft unterschätzt und erst demaskiert, wenn man bei der Bewertung der Herzfunktionsparameter CO und CI die Nachlast mitberücksichtigt.

Oelke, Anja: Septische und SIRS - Kardiomyopathie – Häufigkeit, Quantifizierung und Prognose. Ergebnisse einer prospektiven Studie.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 69 Seiten, 21 Abbildungen, 16 Tabellen, 2008

## Inhaltsverzeichnis

|               |   |           |
|---------------|---|-----------|
| <b>1.</b>     | <b><u>Einleitung</u></b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1.</b>   | <b>Sepsis und systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom<br/>(„Systemic Inflammatory Response Syndrome“, SIRS)</b>                  | <b>1</b>  |
| <b>1.1.1.</b> | <b>Definitionen</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1.1.2.</b> | <b>Pathogenese von Sepsis und „Systemic inflammatory response<br/>syndrome“</b>   | <b>2</b>  |
| <b>1.2.</b>   | <b>Die septische Kardiomyopathie</b>  | <b>3</b>  |
| <b>1.2.1.</b> | <b>Historie</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1.2.2.</b> | <b>Definition</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1.2.3.</b> | <b>Pathogenese</b>  | <b>5</b>  |
| <b>1.2.4.</b> | <b>Monitoring der septischen Herz- Kreislaufinsuffizienz</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1.3.</b>   | <b>Das Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS)</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1.3.1.</b> | <b>Definition</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1.3.2.</b> | <b>Pathogenese</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1.4.</b>   | <b>Score -Systeme zur Quantifizierung des Schweregrads der Sepsis<br/>und des septischen Multi-Organ-Dysfunktions-Syndroms (MODS)</b> | <b>8</b>  |
| <b>1.5.</b>   | <b>Die Störung der Organinteraktion bei kritisch Kranken</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2.</b>     | <b><u>Zielstellung</u></b>  | <b>10</b> |
| <b>3.</b>     | <b><u>Patienten und Methodik</u></b>  | <b>11</b> |
| <b>3.1.</b>   | <b>Patientenauswahl und Patientenkollektive</b>   | <b>11</b> |
| <b>3.2.</b>   | <b>Datenerfassung</b>   | <b>12</b> |
| <b>3.3.</b>   | <b>Score –Berechnung und Datenauswertung</b>  | <b>19</b> |
| <b>3.4.</b>   | <b>Statistische Analyse</b>   | <b>21</b> |
| <b>4.</b>     | <b><u>Ergebnisse</u></b>  | <b>22</b> |
| <b>4.1.</b>   | <b>Patientencharakterisierung</b>   | <b>22</b> |
| <b>4.1.1.</b> | <b>Gesamtkollektiv</b>  | <b>22</b> |
| <b>4.1.2.</b> | <b>Septisches Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (S-MODS)</b>   | <b>22</b> |
| <b>4.1.3.</b> | <b>Nichtseptisches Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (NS-MODS)</b>   | <b>27</b> |
| <b>4.1.4.</b> | <b>Aufnahme –Diagnosen</b>  | <b>31</b> |
| <b>4.1.5.</b> | <b>Todesursachen</b>  | <b>32</b> |

|        |   |           |
|--------|---|-----------|
| 4.2.   | <b>Entwicklung eines Modells zur Berechnung des Nachlast (systemischer Gefäßwiderstand, SVR)-bezogenen Herzzeitvolumens/ cardiac output (CO-SVRrel)</b>   | 33        |
| 4.2.1. | <b>Hämodynamik bei der septischen und SIRS – Kardiomyopathie</b>  | 33        |
| 4.2.2. | <b>Quantifizierung der septischen und SIRS – Kardiomyopathie</b>  | 34        |
| 4.2.3. | <b>Statistisches Modell</b>   | 34        |
| 4.2.4. | <b>Praktisches Vorgehen</b>   | 37        |
| 4.3.   | <b>Krankheitsschwere (MODS, Sepsis) bei überlebenden und versterbenden Patienten im Verlauf</b>   | 39        |
| 4.3.1. | <b>Septisches Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (S-MODS)</b>   | 39        |
| 4.3.2. | <b>Nichtseptisches Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (NS-MODS)</b>   | 41        |
| 4.4.   | <b>Die Abhängigkeit der hämodynamischen Parameter vom Schweregrad der Erkrankung und der Sepsis bei Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS</b> | 41        |
| 4.4.1. | <b>Septisches Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (S-MODS)</b>   | 41        |
| 4.4.2. | <b>Nichtseptisches Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (NS-MODS)</b>   | 44        |
| 4.4.3. | <b>Patienten mit S-MODS ohne kardiale Vorerkrankungen, akutem Koronarsyndrom oder kardiogenem Schock</b>  | 44        |
| 4.4.4. | <b>Patienten mit S-MODS mit kardialen Vorerkrankungen, akutem Koronarsyndrom und kardiogenem Schock</b>   | 46        |
| 4.4.5. | <b>MODS -Patienten mit kardiogenem Schock</b>   | 47        |
| 4.5.   | <b>Die Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie</b>  | 48        |
| 5.     | <b><u>Diskussion</u></b>  | <b>53</b> |
| 5.1.   | <b>Nachweis und Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie</b>  | 53        |
| 5.2.   | <b>Vergleich mit anderen Verfahren der Diagnostik und Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie</b>  | 54        |
| 5.3.   | <b>Methodik</b>   | 55        |
| 5.4.   | <b>Häufigkeit und Prognose der quantifizierten septischen Kardiomyopathie</b>   | 56        |

|    |                             |    |
|----|-----------------------------|----|
| 6. | <u>Zusammenfassung</u>      | 58 |
| 7. | <u>Literaturverzeichnis</u> | 59 |
| 8. | <u>Thesen</u>               | 69 |
| 9. | <u>Publikationen</u>        |    |

Anhang

Lebenslauf

Eidesstattliche Erklärung

Danksagung

## Abkürzungen und Symbole

|                       |  |
|-----------------------|--|
| ACCP/SCCM             | “American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine” |
| APACHE II             | “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II”                      |
| APACHE III            | “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III”                     |
| ARDS                  | “Acute respiratory distress syndrome”                                    |
| BSA                   | “Body surface area”  |
| Ca <sup>2+</sup>      | Kalzium-Ionen  |
| CARS                  | “Compensatory antagonistic response syndrome”                            |
| CDF                   | Kardiodepressiver Faktor   |
| cGMP                  | Zyklisches Guanosinmonophosphat  |
| CI                    | “Cardiac Index” (Herzindex)  |
| CI <sub>SVRrel</sub>  | “Cardiac Index”- SVR bezogen (“related”)                                 |
| CK, CK-MB             | Kreatinkinase, - “muscle- brain type”                                    |
| CO                    | “Cardiac Output” (Herzzeitvolumen)                                       |
| CO <sub>SVRrel</sub>  | “Cardiac Output”- SVR (“related”)  |
| COPD                  | Chronische obstruktive Lungenerkrankung                                  |
| CRP                   | C-reaktives Protein  |
| DBP                   | “Diastolic blood pressure” (Diastolischer Blutdruck)                     |
| GI                    | Gastrointestinal   |
| HF                    | Herzfrequenz   |
| HI                    | Herzindex  |
| HI <sub>SVRrel</sub>  | Gefäßwiderstands-bezogener Herzindex                                     |
| HZV                   | Herzzeitvolumen  |
| HZV <sub>SVRrel</sub> | Gefäßwiderstands-bezogenes Herzzeitvolumen                               |
| IL                    | Interleukin  |
| iNOs                  | induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase                                   |
| LVSWI                 | Linksventrikulärer Schlagarbeitsindex                                    |
| MAP                   | “Mean arterial pressure“ (Mittlerer arterieller Druck)                   |
| MARS                  | “Mixed antagonistic response syndrome“                                   |
| MDS                   | “Myocardial depressant substance“  |
| MODS                  | Multiorgan- Dysfunktions-Syndrom   |
| MW                    | Mittelwert   |
| NO                    | Stickstoffmonoxid  |
| NS-MODS               | Nichtseptisches MODS   |
| p                     | Signifikanz  |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| PAPsystol, diastol, mean (m) | “Pulmonary artery pressure” (Pulmonal- arterieller Druck systolisch, diastolisch, mittlerer) |
| PCWP                         | “Pulmocapillary wedge pressure” (Pulmonal- kapillärer Verschluss- Druck)                     |
| Pkt                          | Punkt  |
| PVR                          | “Pulmonal vascular resistance“ (Peripherer Gefäßwiderstand)                                  |
| r                            | Korrelationskoeffizient  |
| ROC                          | “Receiver operating characteristics”   |
| RVSWI                        | “Right Ventricular Stroke Work Index” (Rechts-ventrikulärer Gefäßwiderstand)                 |
| SAPS II                      | “Simplified Acute Physiology Score II”   |
| SBP                          | “Systolic blood pressure” (Systolischer Blutdruck)   |
| SD                           | Standardabweichung   |
| SIRS                         | “Systemic inflammatory response syndrome”  |
| S-MODS                       | Septisches MODS  |
| SOFA                         | “Sepsis-related organ failure assessment score”  |
| SV                           | Schlagvolumen  |
| SVR                          | “Systemic vascular resistance“ (Systemischer Gefäßwiderstand)                                |
| SVRel                        | “Systemic vascular resistance-related “ (Systemischer Gefäßwiderstands-bezogen)              |
| TNF- $\alpha$                | Tumornekrose- Faktor- $\alpha$   |
| ZVD                          | Zentralvenöser Druck   |



## 1. Einleitung

### 1.1. Sepsis und Systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom (“Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS))

#### 1.1.1. Definitionen

Bei einer Inzidenz für eine schwere Sepsis mit ca. 750 000 Fällen in den USA versterben davon 215 000 Patienten jährlich [4;21].

Das facettenreiche klinische Bild der Sepsis kann die Diagnosestellung schwieriger gestalten als erwartet. In noch stärkerem Maße trifft dies für das systemische Inflammationsreaktions-syndrom (SIRS) nichtinfektiöser Genese zu [51].

Durch das ACCP/SCCM Consensus Conference Committee wurden 1992 präzierte Sepsis- und SIRS -Definitionen eingeführt [10; 56], die jedoch im klinischen Alltag aufgrund der geringen Spezifität nur in eingeschränktem Maße anwendbar sind [92]. Zur Einschätzung des Schweregrads und zur Verlaufsbeurteilung sind sie überhaupt nicht geeignet [51].

**SIRS:** „systemic inflammatory response syndrome“, „systemisches Entzündungsreaktions-syndrom“;

Akute entzündliche Allgemeinreaktion des Körpers unabhängig von der auslösenden Ursache.

Systemisch– entzündliche Reaktion auf verschiedene schwere klinische Insulte, charakterisiert durch 2 oder mehr der folgenden Symptome:

- Körpertemperatur > 38,0°C oder < 36,0°C
- Herzfrequenz > 90/min
- Atemfrequenz > 20/min oder  $\text{paCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Leukozyten > 12000/mm<sup>3</sup> oder < 4000/mm<sup>3</sup>, oder > 10% unreife (stabförmige) Formen

**Sepsis:** systemische Reaktion auf eine Infektion, charakterisiert durch 2 oder mehr der folgenden, durch die Infektion hervorgerufenen Symptome: wie bei SIRS.

Im internationalen klinischen Sprachgebrauch entsprechen „severe sepsis“ und „severe SIRS“ dem im deutschsprachigen Raum gängigen Begriff der intensivpflichtigen Sepsis [52].

**Schwere Sepsis:** Sepsis, assoziiert mit Organdysfunktion, Minderperfusion oder Hypotonie. Minderdurchblutung und Durchblutungsstörungen können beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Laktatazidose, Oligurie, oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage.

**Septischer Schock:** Sepsisinduzierter Schock mit Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution, einhergehend mit Hypoperfusionszeichen oder Organdysfunktionszeichen, letztere können beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Laktatazidose, Azidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage. Dem Stadium des septischen Schocks werden auch Patienten zugeordnet, die mit inotropen oder vasokonstriktiven Substanzen nicht mehr hypotensiv sind, aber dennoch Zeichen der Hypotension oder Organdysfunktion aufweisen.

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz im Dezember 2001 [42] mit Teilnehmern aus Europa und Nordamerika wurden die 1992 publizierten Definitionen für SIRS und Sepsis erneut überarbeitet und erweitert. Wie die Konferenz im Abschlussbericht feststellte, haben die bisher veröffentlichten Diagnose– Kriterien für das SIRS eine zu hohe Sensitivität und zu niedrige Spezifität. Die Liste möglicher Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion als Antwort auf eine Infektion wurde ergänzt durch u.a.:

- Hämodynamische Instabilität
- Arterielle Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
- Oligurie
- Koagulopathie
- Hyperbilirubinämie

Ein wichtiges Ergebnis dieser Konferenz ist die Entwicklung eines Staging -Systems für die Sepsis (**PIRO**) ähnlich dem TNM-System zur Klassifizierung maligner Tumoren.

Die Patienten werden auf der Basis ihrer **Prädisposition**, Vorhandensein eines **Insults** (im Fall einer Sepsis), Art und Schweregrad der Immunantwort (host response) und Ausmaß der gleichzeitigen **Organdysfunktion** stratifiziert. Dieses System wird allerdings als rudimentär eingeschätzt und muss vor dem Routine-Einsatz in der klinischen Praxis noch weiter angepasst werden [42].

### 1.1.2. Pathogenese von Sepsis und SIRS

Bereits im Jahre 1914 vertrat Schottmüller die Meinung, dass nicht eingeschwemmte Bakterien, sondern deren Toxine als Verursacher der Sepsissymptomatik anzusehen sind [79].

Eine meist bakterielle Organinfektion stellt den Ausgangspunkt einer Kaskade dar, die mit der systemischen Einschwemmung von Bakterientoxinen beginnt und sich in einer Aktivierung von Mediatorzellen (z.B. Granulozyten, Makrophagen) mit konsekutiver Freisetzung von Mediatoren fortsetzt und in dem toxin- und mediatorbedingten Multiorganversagen mit häufig letalem Ausgang endet [64; 95]. Nicht nur infektiöse, sondern auch nichtinfektiöse

Stimuli, wie z.B. Traumata, hypovolämischer Schock, Pankreatitis, Operation und extrakorporale Zirkulation, wie bei einer koronaren Bypass-Operation, können solche Abwehrkaskaden auslösen [94].

Diese Stimuli führen ebenso zur Freisetzung von Zytokinen durch die Mediatorzellen, wobei der Tumor- Nekrose- Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) - dem die Rolle als zentraler Mediator der natürlichen Immunantwort zugeschrieben wird [52] - und Interleukin 1 (IL 1) als proinflammatorische Zytokine bezeichnet werden. Sie führen zum Anstieg von Interleukin 6 (IL 6) mit nachfolgender Steigerung der Synthese der Akut- Phase- Proteine in der Leber. Dieser kaskadenartige Ablauf verschiedener Mediatorsysteme mündet in einer generellen endothelialen Entzündung [9; 4].

Die Immunantwort des Körpers auf eine Infektion dient der Zerstörung der Bakterien und deren Toxinen, schädigt aber auch aufgrund der aggressiven Eigenschaften der Zytokine die Organe, mit der Folge der Entwicklung eines MODS mit hoher Letalität [94; 30].

Bei Kardiomyozyten in Zellkultur wurde die Hemmung der Atmungskette durch Zytokine und NO, selbst wenn genügend Sauerstoff vorhanden ist, beobachtet [102].

Diese Abwehrkaskade ist ein sehr sinnvolles System und dient der Abwehr und Zerstörung von Mikroben und der Inaktivierung von Toxinen, kann aber in einer überschießenden Reaktion auch die Organe des betroffenen Patienten schädigen und zu einer Systemerkrankung unter dem klinischen Erscheinungsbild der Sepsis führen. Neben den proinflammatorischen Zytokinen wirken aber auch antiinflammatorische Zytokine, wie das Interleukin 10 (IL 10), welche die eskalierende Entzündungsreaktion eindämmen. [52]. Diese antagonistische Reaktion wird als „compensatory antagonistic response syndrome“ (CARS) bezeichnet. Bei günstiger Prognose für einen Patienten laufen SIRS als proinflammatorische und CARS als antiinflammatorische Reaktion in einem ausbalancierten Verhältnis nebeneinander ab. Man spricht dabei vom sogenannten „mixed antagonistic response“ (MARS). Aus einer Imbalance von SIRS und CARS resultieren die verschiedenen Formen der Sepsis, des septischen Schocks und des MODS [94].

## **1.2. Die septische Kardiomyopathie**

### **1.2.1. Historie**

Parrillo et al konnten erstmals 1985 einen zirkulierenden „myocardial depressant factor“ im Plasma von Patienten mit Sepsis und septischem Schock nachweisen, der in vitro zu einer myokardialen Beeinträchtigung führte [62].

Seit dieser Zeit wurden noch weitere sogenannte kardiodepressive Faktoren gefunden, aber bisher gelang es nicht, ihre Struktur aufzuklären. Die daraus resultierenden Zweifel an der Existenz dieser Faktoren übertrugen sich auch auf die durch sie hervorgerufene Myokard-

depression [96]. Diese Skepsis ist heute nicht mehr angebracht, da sowohl für die folgenden Bakterientoxine als auch für die primären, sekundären und finalen Mediatoren der infektiös oder nichtinfektiös initiierten Abwehrkaskade deren kardiodepressive Wirkung nachgewiesen werden konnte: Endotoxin, Pseudomonas -Exotoxin A, TNF  $\alpha$ , IL 1, Stickoxid, reaktive Sauerstoffverbindungen [48; 21; 60].

Durch die im Kap. 1.1.2. beschriebene Mediator- vermittelte Abwehrreaktion wird auch das Herz in seiner Struktur und Funktion geschädigt [95]. Vor allem die Arbeitsgruppe um Parrillo konnte in den achtziger Jahren die in der Sepsis auftretende Myokarddepression klinisch überzeugend belegen [63]. Die kardiale Pumpfunktion ist allerdings nicht offensichtlich eingeschränkt, d.h. scheinbar im Vergleich zu der des Gesunden nicht wesentlich erniedrigt sondern sogar erhöht [94; 95; 96; 98], bedingt durch die drastische toxische Vasodilatation mit massiver Nachlastsenkung für das Herz.

Der septische Schock ist charakterisiert durch einen Blutdruckabfall infolge einer ausgeprägten Vasodilatation mit Erniedrigung des systemischen Gefäßwiderstands bis auf 30% der Norm [95; 64; 24; 88; 31; 22; 27; 63]. Ein gesundes Herz kann diese Nachlastsenkung mit einer Steigerung des Herzzeitvolumens auf 20 l/min partiell kompensieren. In der Sepsis wird allerdings eine so weitgehende Kompensation mit Anstieg des HZV auf das Zwei – bis Dreifache der Norm nur selten gesehen, v.a. nicht bei protrahierten Verläufen. [95; 96]. Auch Parrillo et al vertraten bereits Anfang der achtziger Jahre die Meinung, dass die Hypotension beim septischen Schock aus dem nicht ausreichenden Anstieg des Herzzeitvolumens bei gleichzeitig erniedrigtem SVR resultiert [64; 63; 87; 54].

Die meist inadäquate Steigerung der kardialen Pumpleistung erklärt sich aus einer potentiell reversiblen, multifaktoriellen Herzschädigung in der Sepsis [96].

Die septische Kardiomyopathie ist außerdem durch eine Vergrößerung und Zunahme der Compliance des Herzens mit Abnahme der rechts- und linksventrikulären Auswurfraction sowie globalen und regionalen Kontraktionsstörungen charakterisiert [36; 88; 59; 60; 31; 22]. Durch die Weitstellung der Koronararterien erhöht sich der koronare Blutfluss [96; 64].

Als **Charakteristika der akuten septischen Kardiomyopathie** sind zu nennen [49; 88; 97; 99; 24]:

a) Bezogen auf den erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand sind der Herzindex, der links- und rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex sowie die links- und rechtsventrikuläre Auswurfraction nur inadäquat gesteigert oder sogar erniedrigt.

b) Es kommt zu regionalen und globalen Kontraktionsstörungen mit ggf. erheblicher Dilatation des Herzens und Zunahme der Ventrikelcompliance, verbunden mit Kontraktions- und Relaxationsstörungen.

- c) Außerdem erweitern sich die Koronarien, was zu einem Blutdruck-bezogenen hohen Koronarfluss führt.
- d) Aus einer pulmonalen Hypertonie bei einem ARDS kann ggf. eine rechtsventrikuläre Dysfunktion resultieren.
- e) Die septische Kardiomyopathie ist des weiteren durch eine superponierte hypoxische Herzschiidigung, insbesondere bei koronarer Herzkrankheit, potentielle Reversibilitiit der Funktionseinschrinkung und Herzschiidigung, Störung des Herzstoffwechsels, autonome Dysfunktion (Herzfrequenzvariabilitiit) und Rhythmusstörangen gekennzeichnet.

### 1.2.2. Definition

Den Begriff der „akuten septischen Kardiomyopathie“ prägte H.-P. Schuster [84] für die Herzfunktionseinschrinkung in der Sepsis als sekundäre Form der Kardiomyopathie im Rahmen der Systemerkrankung Sepsis.

Auf der Grundlage der vorgenannten Erkenntnisse wurde eine allgemeine Definition für den Begriff der **akuten septischen Kardiomyopathie** abgeleitet:

„Reversible Myokardschiidigung im Rahmen der Sepsis mit der Folge einer im Verhältnis zum systemischen Gefäßwiderstand verminderten Pumpfunktion des Herzens“ [51].

### 1.2.3. Pathogenese

Jedes parenchymatöse Organ einschließlic des Herzens kann durch eine septische Ganzkörperreaktion geschädigt werden [74].

Wie im Kap. 1.1.2. beschrieben, führen infektiöse und nichtinfektiöse Stimuli zur Aktivierung einer negativ inotropen Kaskade, die auch als „Endotoxin-NO-cGMP-Kaskade“ bezeichnet wird [50].

Stimulierte Mediatorzellen bewirken die systemische und myokardiale Freisetzung von  $\text{TNF}\alpha$  und  $\text{IL}1\beta$ , die einzeln oder in Kombination die Bildung von iNOS im Herzen induzieren. Das produzierte NO aktiviert die lösliche Guanylatzyklase der Kardiomyozyten. Daraus resultiert ein Anstieg des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP), welches zur Hemmung des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms in die Zellen oder über eine Desensibilisierung der Myofilamente gegenüber  $\text{Ca}^{2+}$  zur Kardiodepression führt [50; 74]. Zahlreiche weitere Studien bestätigen die Bedeutung der Zytokine, v.a.  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL } 1\beta$  und  $\text{IL } 6$  [28; 59; 31; 19; 15; 56].

Als Ursachen der durch eine systemische Entzündungsreaktion hervorgerufenen Myokarddepression werden mehrere gestörte Signalwege diskutiert [95]:

1. Beeinträchtigung des  $\beta_1$ -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-Systems durch:

- Katecholamine

Ein Anstieg der Plasmakatecholaminspiegel in der Sepsis und im septischen Schock führt zur Abschwächung der positiv inotropen Wirkung endogener und exogen applizierter Katecholamine durch übermäßige Stimulation des  $\beta_1$ -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-Systems. Es kommt zur Abnahme der  $\beta_1$ -Adrenozeptoren und Zunahme der inhibitorisch wirkenden G-Proteine, um die Herzmuskelzellen vor einer drohenden Katecholaminschädigung zu schützen. Daraus resultiert eine partielle, potentiell reversible Katecholaminrefraktärität.

- Bakterientoxine

Endotoxine gramnegativer Bakterien führen mediatorvermittelt zu einer Myokarddepression.

Pseudomonas-Exotoxin-A beeinträchtigt das  $\beta_1$ -Adrenozeptor-Adenylatcyclase-System durch Hemmung der proteinsyntheseabhängigen Neubildung von  $\beta_1$ -Adrenozeptoren in der Phase der Erholung des Myokards.

- Sepsismediatoren

Aus aktivierten neutrophilen Granulozyten freigesetzte reaktive Sauerstoffverbindungen, TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$  u.a. Mediatoren wirken durch Dysregulation des  $\beta_1$ -Adrenozeptor-Adenylatcyclase-Systems mit verminderter Ansprechbarkeit des Herzens auf endogen und exogen applizierte Katecholamine kardiodepressiv.

2. Kalziumkanalblockade durch cardiodepressiven Faktor (CDF)

- Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten, dass sich die reversiblen negativ inotropen und chronotropen Effekte des CDF durch eine Blockade des Kalziumeinstroms in die Zellen erklären lassen [48]

- Die "myocardial depressant substance (MDS)" im Plasma septischer Patienten konnte als Kombination von TNF- $\alpha$  und IL 1 $\beta$  identifiziert werden [96; 87]

3. Metabolisch bedingte Beeinträchtigung der Myokardfunktion [95]

- Verschiebung der Substratutilisation von Glucose, Ketonen und freien Fettsäuren zu Lactat

- Nutzung von myokardeigenen, leicht erschöpflichen Reservesubstraten (z.B. Glykogen)

- Trotz erhöhten Koronarflusses geringe myokardiale Sauerstoffaufnahme als Folge einer Sauerstoffextraktions- oder Sauerstoffverwertungsstörung

Die Mediator-kaskade der Sepsis führt aber nicht nur zu einer Myokarddepression, sondern auch zu einer ausgeprägten Vasodilatation als Folge einer zunächst noch reversiblen Gefäßschädigung mit Zerstörung der Gefäßstruktur und Flüssigkeitsaustritt ins Interstitium mit Ödembildung. Außerdem kommt es zur Schädigung der Vasotonusregulation. Damit verbunden ist eine schlechte Ansprechbarkeit auf Vasopressoren und Veränderungen der regionalen Organdurchblutung [95].

#### **1.2.4. Monitoring der septischen Herz- Kreislaufinsuffizienz**

Bei Patienten mit septischem Schock ist eine frühzeitige Diagnose und Schweregradeinschätzung der septischen Herz-Kreislaufinsuffizienz Voraussetzung für eine wirksame Therapie [51].

Die notwendigen hämodynamischen Daten werden mittels intraarterieller Druckmessung und Thermodilutionsmessung über einen Pulmonalkatheter gewonnen [9; 55; 102].

Dieses Vorgehen ist nach Meinung einer Konsensuskonferenz für kritisch Kranke mit Sepsis indiziert [51;73]. Das Pulmonalkathetermonitoring hat allerdings nicht Eingang in die nationalen und internationalen Sepsis-Leitlinien gefunden.

### **1.3. Das Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS)**

#### **1.3.1. Definition**

**MOV:** Infolge einer systemischen Entzündung kommt es zu einer graduell unterschiedlichen Dysfunktion von Organen, wobei als Multiorganversagen das gleichzeitige oder in kurzem zeitlichem Abstand auftretenden Versagen von 2 oder mehr vitalen Organsystemen bezeichnet wird [5].

**MODS:** Zunächst entwickeln sich Zeichen einer Organinsuffizienz, welche in ein Organversagen münden kann. Als Organdysfunktion wird die insuffiziente Leistung eines Organs bezeichnet. Das Zusammentreffen von Insuffizienzen mehrere Organe umfasst das MODS [51]. Beim MODS ist die Organfunktion der Akutkranken dermaßen geändert, dass die Homöostase ohne Intervention nicht mehr aufrechterhalten werden kann.

#### **1.3.2. Pathogenese**

Die häufigste Ursache für die Entwicklung des MODS ist die bakterielle Sepsis, deren Pathogenese in Kap. 1.1.2. erläutert wurde. Wenn ein septischer Prozess weiter fortschreitet, kann es im Krankheitsverlauf zu Organfunktionsstörungen in der Initialphase bis hin zum multiplen Organversagen in der Endphase kommen [51].

#### **1.4. Score-Systeme zur Quantifizierung des Schweregrads der Sepsis und des septischen MODS**

In den letzten drei Jahrzehnten sind eine Reihe von Score-Systemen entwickelt worden, die bei der Diagnosestellung, Schweregradeinschätzung und der Verlaufsbeurteilung der Sepsis und des septisch bedingten Multiorgan- Dysfunktions- Syndroms hilfreich sind.

Der APACHE-Score, 1981 von Knaus et al eingeführt, repräsentierte den ersten Versuch einen kritisch kranken Patienten zu scoren. Die Zahl der gemessenen Variablen, die Limitierung der Möglichkeit zur Messung einzelner Parameter im Rahmen der täglichen Routine auf der Intensivstation und Fehler bei der Validierung einzelner Variablen führten zu einer geringen Akzeptanz dieses Scores. Der SAPS-Score, 1984 eingeführt, identifizierte über statistische Analysen 13 Variablen, die zur Prognoseabschätzung am besten geeignet waren. Diese Parameter wurden mehrfach in Studien validiert. Das 1985 vorgestellte APACHE II-Scoresystem [37] beinhaltet 12 Variablen und hat bisher eine sehr breite Akzeptanz erreicht. Beim modifiziertem, seit 1991 eingesetzten APACHE III-Score sind einzelne Parameter und Diagnose-Gruppen ergänzt sowie chronische Vorerkrankungen stärker bewertet worden. Das SAPS-System wurde weiter verfeinert und als SAPS II- 1993 und Weiterentwicklung als SAPS III- Score 2003 wiedereingeführt [46, 90].

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden folgende Scores berechnet: APACHE II-, APACHE III-, SAPS II-, SOFA - und Sepsis -Score nach Elebute und Stoner [23; 32; 37; 38; 41; 71; 90].

In zahlreichen Studien wurde die Korrelation der Score-Höhe mit dem Schweregrad der Sepsis bzw. des MODS nachgewiesen. Die Scoresysteme eignen sich somit als Marker des Morbiditätsverlaufs [68]. Zudem konnten mehrere Studien für bestimmte Score-Systeme deren prognostische Relevanz als Mortalitäts-Prädiktoren zeigen: [ 2; 6; 7; 8; 14; 15; 38; 65; 66; 67; 81; 93]. Der auf die Prognoseeinschätzung abzielende Einsatz von Scores ist aber dadurch limitiert, dass eine Aussage zum Letalitätsrisiko nur für Patientengruppen, nicht aber für den individuellen Patienten möglich ist [68].

Wegen der guten Praktikabilität im klinischen Alltag bieten sich v.a. der Sepsis-Score nach Elebute und Stoner und der APACHE II- sowie der SAPS II-Score zur Bestimmung des Schweregrads der Sepsis bzw. der Erkrankung an [9; 51].

Nach Untersuchungen an chirurgischen Patienten wird das Vorhandensein einer Sepsis durch einen Elebute-Score-Wert von  $\geq 12$  mit einer Spezifität von 99,6% und Sensitivität von 92,6% definiert [70; 71]. Auch für internistische Sepsispatienten konnte dieser Cut-off-Wert bestätigt werden [69,71].

Der APACHE II-Score ist hinsichtlich der prognostischen Relevanz in unselektierten, aber auch in ausgewählten Patientenkollektiven und bei Patienten mit Sepsis-bedingtem MODS validiert [71]. Dieser Score ist von einer Konsensuskonferenz ausdrücklich zur Schweregrad-



quantifizierung bei Sepsisstudien empfohlen worden [57].

Durch die serielle Bestimmung des APACHE II- und Elabute-Scores ist die Verlaufsbeurteilung des Sepsis- und MODS- Schweregrads bei Sepsis-bedingtem MODS möglich. Dabei zeigen Sepsispatienten, die auf die Therapie ansprechen, einen raschen Anstieg des SVR (Responder: Anstieg des SVR von  $> 160 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  von Tag 0 auf Tag 4, Letalität 27%). Sepsispatienten, die nicht auf die Therapie ansprechen (Nonresponder), haben keine wesentliche Änderung des erniedrigten SVR mit einer höheren Letalität von 77,0%. Der Anstieg des SVR korreliert mit der Besserung des MODS (Abfall des APACHE II -Scores) [51; 69].

Der SAPS II-Score [41] hat laut einer Studie [81] auch für kardiologische Patienten eine vergleichbare Aussagekraft wie für Intensivpatienten mit nichtkardiologischen Erkrankungen. Von der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft wurde der SOFA-Score (sepsis-related organ failure assessment score) entwickelt [90]. Es handelt sich um einen im klinischen Alltag leicht praktikablen Score, der ebenfalls der Quantifizierung des Schweregrads des Sepsis bedingten MODS und als Verlaufsparemeter dient [25].

### **1.5. Die Störung der Organinteraktion bei kritisch Kranken**

Bei Patienten mit MODS findet sich häufig eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität als Ausdruck einer Dysbalance von Sympathikus- und Parasympathikusaktivität. Diese autonome Dysfunktion geht mit einer erhöhten Letalität einher. Es kommt während des septischen Prozesses nicht nur zur isolierten Organdysfunktion, sondern auch zu einer Störung der neural- humoral vermittelten Organinteraktion, die ebenfalls die Ausprägung des MODS beeinflusst [51].

Godin und Buchman entwickelten 1996 eine Hypothese zur Entstehung des MODS [14]. Sie betrachteten die menschlichen Organe als Oszillatoren, die durch neuronale, humorale und Zytokinkomponenten miteinander kommunizieren. Die systemische Entzündungsreaktion führt zur Störung dieser Kommunikation mit Isolierung der Organe. Man spricht von einer Entkopplung der biologischen Oszillatoren [77; 78].

Godin et al konnten in prospektiven Studien zeigen, dass es unter dem Einfluss von Endotoxinen, also auch bei septischen Prozessen zur Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität kommt [26].

## **2. Zielstellung**

Die Diagnosestellung der septischen Kardiomyopathie ist häufig dadurch erschwert, dass die Referenzwerte der Herzfunktionsparameter auf die Nachlast Herzgesunder von  $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$  normiert sind. Normalwerte für erniedrigte systemische Gefäßwiderstände, wie sie bei der Sepsis gefunden werden (z.B.  $300 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ ), sind bisher noch nicht etabliert [96; 94; 49].

Ziel dieser Arbeit ist es, das Ausmaß der Funktionseinschränkung der septischen und SIRS-Kardiomyopathie durch eine Nachlast-bezogene Darstellung zu quantifizieren. Dazu sollen bei Patienten mit definiertem septischem und SIRS-MODS invasiv die Herzfunktionsparameter gemessen und diese in Beziehung zum systemischen Gefäßwiderstand gesetzt werden. Dieses soll anhand einer "Normkurve" erfolgen, welche mit einem mathematisch-statistischen Modell die gemessenen Herzfunktionsparameter mit dem zugehörigen systemischen Gefäßwiderstand verknüpft. Mit den auf diese Weise berechneten Nachlast-(SVR)-bezogenen kardialen Leistungsparametern werden Häufigkeit, Prognoserelevanz und individueller Verlauf der septischen Kardiomyopathie anhand eines Score-definierten Patientenkollektivs ermittelt.

Zur Erhebung der erforderlichen Daten und Berechnung der Scores wird ein für den täglichen Routine-Einsatz auf der Intensivstation geeignetes Software-Programm auf der Basis einer Datenbank entwickelt.

### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1. Patientenauswahl und Patientenkollektive**

Über den Zeitraum eines Jahres, von April 1998 bis März 1999, wurden täglich alle Patienten einer Intensiv- und Notaufnahmestation (N=524) hinsichtlich des Schweregrades ihrer Erkrankung und des Vorhandenseins einer Sepsis durch Berechnung des APACHE II-Scores [37] und des Sepsis-Scores nach Elebute & Stoner [23] untersucht. Zusätzlich wurden auch der APACHE III-, SAPS II- und der SOFA-Score täglich bestimmt. Die Beschreibung der Herzfunktionsparameter erfolgte anhand der Daten des Pulmonalarterienkatheter-Monitorings.

Das erste Scoring erfolgte innerhalb von 24 h nach Aufnahme des Patienten auf die Intensiv- bzw. Notaufnahmestation („initiales Scoring“); das Scoring wurde täglich („serielles Scoring“ [69; 40]) bis zum Tag der Entlassung bzw. des Versterbens der Patienten fortgeführt.

Zunächst wurden die Patienten mit einem APACHE II- Score  $\geq 20$  ermittelt und als MODS-Patienten klassifiziert, d.h. mit Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom.

Bei einem ELEBUTE - Score  $\geq 12$  wurden diese als Patienten mit septischem MODS (S-MODS) und bei ELEBUTE  $< 12$  als nicht-septische MODS Patienten (NS-MODS) bezeichnet.

Auf der Grundlage des täglichen (seriellen) Scorings konnten für einzelne MODS-Patienten ein Wechsel von septischen und nicht-septischen Phasen erfasst werden. Diese Patienten werden per definitionem als „zeitweilig septisch“ bezeichnet.

In die weiteren Untersuchungen wurden ausschließlich Patienten mit monophasischem Verlauf, die entweder nur septische bzw. nicht-septische Phasen zeigten, eingeschlossen (S- MODS- “Monophasisch”/ NS-MODS- “Monophasisch”).

Um die septische Kardiomyopathie und die septische Vaskulopathie charakterisieren zu können, wurden mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK) [85] pro Tag in diskontinuierlichen Mehrfachmessungen folgende hämodynamische Parameter erfasst: HZV, HI, SV, SVR, PVR, HF, ZVD, MAP, PAP-systolisch, PAP-diastolisch, PAP-mittel, PCWP sowie die gleichzeitig angewandte Katecholamin-Therapie: Dopamin, Dobutamin, Arterenol, Suprarenin.

Auf diesen Daten basierend erfolgte unter Anwendung eines mathematisch-statistischen Modells die Berechnung Nachlast(SVR)-bezogener Herzfunktionsparameter (Kap. 4.2.).

### 3.2. Datenerfassung

Von allen Patienten, die länger als 24 h auf der Intensiv- bzw. Notaufnahmestation behandelt worden waren, erfolgte mittels einer Datenbank (Microsoft Access) die Erhebung folgender Parameter:

Einmaliges Erfassen folgender Daten des Patienten in einem Stammdatenblatt (siehe Abb.1)

- Patienten-Nr
- Initialen
- Geburtsdatum
- Aufnahme datum
- Geschlecht
- Alter
- Größe
- Gewicht
- Frühere Patienten-Nr bei erneuter Aufnahme
- Aufnahmediagnose (postoperativ/nichtoperativ) mit Untergruppierung und Diagnosedetails
- Grunderkrankungen/Vorerkrankungen
- Einweisung
- Vorliegen
  - einer kardialen Grunderkrankung
  - eines kardiogenen Schocks ( $CI < 2,2 \text{ l/m}^2/\text{min}$  und  $PCWP > 15 \text{ mmHg}$  [34])
  - eines akuten Koronarsyndroms (Troponin I  $> 4,0 \text{ ng/ml}$ )
- OP (Keine, Elektiv, Notfall)
- Ausscheiden aus der Studie (Verlegung/Verstorben-Todeszeitpunkt u. -ursache)

Stammdaten des Patienten:  Initialen:  Alter bei Score-Beginn:

Initialen  Score-Beginn  Geburtsdatum  Gewicht  Größe  Geschlecht

Frühere Patientennummer:

Aufnahmediagnose  
 Nichtoperativ  Postoperativ

Sepsis (andere als Hamtrakt)  Diagnose-Details:  
 · Akute myeloische Leukose FAB M4 E0, ED: 2/98  
 · Sepsis mit Nachweis von E. coli 7/98

Hausarzt:

Koronarsyndrom  Kardiogener Schock  Sonstige kardiologische Erkrankungen

Einweisung durch  Typ der Einweisung (SAPS II)

Verlegung von:

Vorerkrankungen (allg.):  
 Hämatologisch   
 Andere   
 Gastrointestinal

Vorerkrankungen (APACHE II)  OP(A II)

Vorerkrankungen (APACHE III)

Vorerkrankungen (SAPS II)

Ausscheiden\_aus\_Studie:

Verlegung:

Todeszeitpunkt:  Todesursache:

**Abb.1: Beispiel eines Stammdatenblatts der Datenbank**

Dem Stammdatenblatt jedes Patienten sind zur täglichen Berechnung der Scores für jeden Score-Tag ein Score-Datenblatt (siehe Abb.2 und 3) untergeordnet. Abb.4 zeigt ein Formular mit Detailansicht der Punkteverteilung zur APACHE II-Score-Berechnung. Zur Erfassung echokardiographischer Daten dient eine Tabelle „Echodaten“ (siehe Abb.5).

Score-Datenblatt: Erfassung sämtlicher zur Berechnung folgender Scores und Sepsiskriterien erforderlichen Parameter: APACHE II, Sepsis-Score nach ELEBUTE & STONER, APACHE III, SAPS II, SOFA [37; 38; 71; 41; 90; 23; 32]

- Score-Datum
- Station (ITS/Notaufnahme)
- Dialyse/Urinfluß
- Antibiotika
- Blutkulturen



Score-Daten des Patienten  Initialen  Score-Beginn  Score-Tag 17 Aktuelles Alter 29

APACHEII 31 GCS 8 Pos. Sepsiskrit. 7 / 9 APACHEIII 120 ELEBUTE 21 SAPSII 88 SOFA 21

**Tabellen**  
 Hämodyn.Par.  
 CRP/Herzenz.

**Berechnungen** APACHE II ELEBUTE APACHE III SAPS II **SOFA**

**Details** APACHE II ELEBUTE APACHE III SAPS II SOFA

Neuer Score-Eintrag  

Score-Datum 11.08.98 Station ITS (KIM 1)

|                  | Maximum     | Minimum    |
|------------------|-------------|------------|
| Temperatur       | 39,4 °C     | 37,4 °C    |
| Blutdruck syst   | 105 mmHg    | 70 mmHg    |
| Blutdruck diast. | 60 mmHg     | 55 mmHg    |
| Herzfrequenz     | 150 /min    | 125 /min   |
| Na+              | 137 mmol/l  | 136 mmol/l |
| K+               | 4,2 mmol/l  | 4,1 mmol/l |
| Kreatinin        | 0,8 mg/dl   | 0,8 mg/dl  |
| Hämatokrit [%]   | 33,0        | 29,0       |
| Leukozyten       | 0,1 G/l     | 0,1 G/l    |
| Thrombozyten     |             | 3 G/l      |
| Harnstoff        | 11,9 mmol/l |            |
| Albumin          | 2,80 g/dl   | 2,80 g/dl  |
| Bilirubin        | 19,5 mg/dl  |            |
| Glucose          | 10,9        | 8,3        |
| Fibrinogen:      | 410 mg/dl   |            |
| Quick [%]:       | 43          |            |
| ATIII [%]:       | 37          |            |
| Hämoglobin:      | 10,1 g/dl   |            |

Akut-Nieren-Versagen: nein

Dialyse 24h:

Urinfluß 24h: 330 ml/24h

Sedierung

Zu APACHE II:  
 Augenbew.: auf Schmerz  
 Verbale Antw.: keine oder intubiert  
 Motorische Antw.: gezielt auf Schmerz

Zu APACHE III:  
 Augenbew.: spontan auf Schmerz  
 Verbale Antw.: keine Antwort  
 Motorische Antw.: Lokalisieren von Schi

Antibiotika:

Beatmung: ja  
 PEEP: ja  
 Maximaler FiO2: 0,60  
 Atemfreq. max: 26,0 /min  
 min: 19,0 /min

| Blutgase               | Maximum     | Minimum     |
|------------------------|-------------|-------------|
| Sauerstoffpartialdruck | 98 mmHg     | 61 mmHg     |
| dazu CO2               | 40 mmHg     | 43 mmHg     |
| dazu FiO2              | 0,40        | 0,60        |
| HCO3                   | 23,6 mmol/l | 21,7 mmol/l |
| ph-Wert                | 7,44        | 7,32        |
| dazu HCO3              | 23,6 mmol/l | 21,9 mmol/l |
| dazu PaCO2             | 36 mmHg     | 44 mmHg     |

Katecholamine (höchster Wert in einer Stunde)

| Adrenalin      | Noradrenalin   | Dopamin        | Dobutamin      |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0,00 µg/kg min | 0,76 µg/kg min | 0,00 µg/kg min | 0,00 µg/kg min |

Abb.2: Beispiel eines Score-Datenblatts – Abschnitt1

| Elebute-spezifische Daten   |  |
|---|--|
| Temperatur zweimal größer als 38,4°C: <input type="text" value="ja"/>   | Hinweise auf DIC: <input type="text" value="nein"/>  |
| Blutkultur: <input type="text" value="keine positive Blutkultur"/><br><input type="checkbox"/> grampositive Erreger <input type="checkbox"/> gramnegative Erreger | <input checked="" type="checkbox"/> Invasive Maßn.<br><input type="checkbox"/> Herzgeräusche |
| Wundinfektion: <input type="text" value="keine"/>   | <input type="checkbox"/> Splenom.  |
| Peritonitis: <input type="text" value="keine"/>   | Schw. Störung d. ment. Orient.: <input type="text" value="nein"/>                            |
| Pneumonie: <input type="text" value="volle kl. Manifest. e. Lobär-/Bronchopneu."/>  | Metabol. Azidose: <input type="text" value="keine"/>   |
| Tiefs. Infekt.: <input type="text" value="keine"/>  | <input type="checkbox"/> Ikterus   |
| Harnwegsinfektion: <input type="text" value="nein"/>  | Pyelonephritis: <input type="text" value="nein"/>  |
| Schüttelfrost: <input type="text" value="nein"/>  | Klinische Hinweise auf Sepsis: <input type="text" value="ja"/>                               |
| Aus "Hämodynamische Parameter"  |  |
| Kard. Ind. CImax: <input type="text" value="0,0 l/min/m**2"/>   | Syst.Gefäßw.SVRmin: <input type="text" value="0 dyn*s*cm**5"/>                               |
| Berechnete Werte  |  |
| MAP zu max. <input type="text" value="75 mmHg"/>  | zu min. <input type="text" value="60 mmHg"/>   |
| AADO2 zu max. <input type="text" value="137 mmHg"/>   | zu min. <input type="text" value="313 mmHg"/>  |
| Maximaler AADO2: <input type="text" value="313 mmHg"/>  | dazu FiO <input type="text" value="0,60"/>   |
| dazu PaCO2: <input type="text" value="43 mmHg"/>  | dazu PaO2: <input type="text" value=""/>   |

**Abb.3: Beispiel eines Score-Datenblatts- Abschnitt2**

Nach Eingabe aller zur Score-Berechnung erforderlichen Daten werden die Scores durch Anklicken der entsprechenden Buttons unter „Berechnungen“ im Kopfbereich des Datenblattes grün unterlegt automatisch angezeigt.

In der Zeile „Details“ können für jede Score-Berechnung die als Minimum und Maximum eingegebenen Werte sowie die entsprechenden Score-Punkte eingesehen und ausgedruckt werden (siehe Abb.4).

## APACHE II - Score und Sepsiskriterien

Score-Datum:  Patienten-Nr:  Initialen:  Datum der Berechnung:

### Score-Einzelpunkte

|   |  |            |   |
|---|--|------------|---|
| Alter:  | <input type="text" value="29 Jahre"/>  |            | 0   |
| Vorerkrankungen:                              | <input type="text" value="Immunsuppression bei Malignomen/ durch Therapie"/>         |            |   |
| Operation:                                    | <input type="text" value="keine OP"/>  |            | 5   |
| Akutnierenversagen:                           | <input type="checkbox"/>   |            |   |
| Temperatur:                                   | <input type="text" value="39,4 °C"/>   |            | 3   |
| Mittl. Blutdruck:                             | <input type="text" value="60 mmHg"/>   |            |   |
|   | syst: <input type="text" value="70mmHg"/> diast: <input type="text" value="55mmHg"/> |            | 2   |
| Herzfrequenz:                                 | <input type="text" value="150 /min"/>  |            | 3   |
| Atemfrequenz:                                 | <input type="text" value="26 /min"/>   |            | 1   |
| Arteri. PO2:                                  | <input type="text" value="61 mmHg"/>   |            | 2   |
|   | FiO2: <input type="text" value="0,60"/>  |            |   |
|   | PCO2: <input type="text" value="43 mmHg"/>   |            |   |
|   | AADO2: <input type="text" value="313 mmHg"/>   |            |   |
| Arter. pH:                                    | <input type="text" value="7,32"/>  |            | 2   |
| Natrium:                                      | <input type="text" value="136 mmol/l"/>  |            | 0   |
| Kalium:                                       | <input type="text" value="4,1 mmol/l"/>  |            | 0   |
| Kreatinin:                                    | <input type="text" value="0,8 mg/dl"/>   |            | 0   |
| Hämatokrit [%]:                               | <input type="text" value="29,0"/>  |            | 2   |
| Leukozyten:                                   | <input type="text" value="0,1 G/l"/>   |            | 4   |
| Augenbew.:                                    | <input type="text" value="auf Schmerz"/>   | 2          |   |
| Verbale Antw.:                                | <input type="text" value="keine oder intubiert"/>                                    | 1          |   |
| Motorische Antw.:                             | <input type="text" value="gezielt auf Schmerz"/>                                     | 5          |   |
|   | GCS: <input style="background-color: #00FF00;" type="text" value="8"/>               | 15 - GCS = | <input style="background-color: #00FF00;" type="text" value="7"/> |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sedierung |  |            |   |

- Temp.  
  Blutdr.  
  Herzfreq.  
  Atemfreq.  
  CI  
  Leuko.  
  Thrombo.  
  BK  
  KI. Verd. Sepsis  
 FiO2  
  SVR

Daten überprüft: \_\_\_\_\_  
(Datum, Unterschrift)

### Score-Punkte durch Programm ermittelt

APACHE II Score =

Positive Sepsiskriterien:  /

**Abb.4: Beispiel eines Score- Detailformulars- APACHE II**



In die Berechnung des APACHE II- Scores gehen genau definierte Kriterien ein [71]:

Vorerkrankungen:

Organinsuffizienz oder Immunsuppression:

- |                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| Leber:            | - | Zirrhose und dokumentierte portale Hypertension  |
|                   | - | Episoden gastrointestinaler Blutungen verbunden mit portaler Hypertension  |
|                   | - | Episoden von Leberversagen/Leberenzephalopathie/-koma  |
| Kardiovaskulär:   | - | Einstufung als NYHA IV (Beschwerden bereits in Ruhe)   |
| Respiratorisch :  | - | Chronische restriktive, obstruktive oder vaskuläre Erkrankung mit schwerer Tätigkeitseinschränkung: Unfähigkeit zum Treppensteigen, Haushaltsführung; dokumentierte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension (> 40 mmHg); Beatmungsabhängigkeit |
| Renal:            | - | Chronische Dialyse-Pflichtigkeit   |
| Immunsuppression: | - | Immunsupprimierende Therapie mit Unterdrückung der Infektionsabwehr  |
|                   | - | Chemotherapie  |
|                   | - | Bestrahlung  |
|                   | - | Langzeitbehandlung mit hochdosierten Steroiden   |
|                   | - | Leukämie, Lymphome, AIDS   |

Berechnung des Glasgow- Coma – Scales:

Bei sedierten Patienten wird der „beste“, bei nichtsedierten Patienten der „schlechteste“ Wert innerhalb der letzten 24h in die Bewertung einbezogen.

|                   |                 |   |
|-------------------|-----------------|---|
| Öffnen der Augen: | Spontan         | 4 |
|                   | Auf Ansprache   | 3 |
|                   | Auf Schmerzreiz | 2 |
|                   | Fehlt           | 1 |
| Verbale Reaktion: | Orientiert      | 5 |
|                   | Verwirrt        | 4 |
|                   | Einzelne Worte  | 3 |
|                   | Laute           | 2 |
|                   | Fehlt           | 1 |

|                     |                           |   |
|---------------------|---------------------------|---|
| Motorische Antwort: | Folgt Aufforderungen      | 6 |
|                     | Gezielte Schmerzreaktion  | 5 |
|                     | Beugemechanismen          | 4 |
|                     | Atypische Beugereaktionen | 3 |
|                     | Streckmechanismen         | 2 |
|                     | Fehlt                     | 1 |

Kriterien für das Vorliegen einer akuten Niereninsuffizienz sind definitionsgemäß folgende

- Leitsymptome:
- Oligurie/Anurie, d.h. Urinausscheidung < 500/ 200ml in 24 h
  - Anstieg der Retentionswerte: Harnstoff um 10 mmol/l in 24 h und Kreatinin um 50-100µmol/l in 24 h

Definition der Sepsiskriterien (siehe Abb. 4) [71]:

- Temperatur: rektal > 38,5°C oder < 36,0°C
- MAP: < 75 mmHg
- Herzfrequenz: > 100/min
- Atemfrequenz/FiO<sub>2</sub>: AF > 28/min oder FiO<sub>2</sub> > 0,21
- CI/SVR: CI > 4,5 l/min/m<sup>2</sup> oder SVR < 800 dyn x s x cm<sup>-5</sup>
- Leukozyten: > 12 oder < 3,5 G/l
- Thrombozyten: < 100 G/l
- Blutkultur: Positiv
- Klinischer Sepsishinweis\*: Positiv

\*Sepsisverdacht sowie zusätzlich: chirurgische oder invasive Maßnahme innerhalb der letzten 48 h oder offensichtlicher primärer septischer Herd

| Echo-Kardiographische-Daten des Patienten |            | Initialien |          |           |                                  |                                  |  |  |
|---|------------|------------|----------|-----------|----------------------------------|----------------------------------|--|--|
| Datum                                     | LVEDD [mm] | LVESD [mm] | Δ d [mm] | RVED [mm] | LVSWI [mmHg l / m <sup>2</sup> ] | RVSWI [mmHg l / m <sup>2</sup> ] |  |  |
|   |            |            |          |           |                                  |                                  |  |  |
| *   |            |            |          |           |                                  |                                  |  |  |

**Abb.5: Beispiel eines Formulars -Echokardiographische Daten**

Jedem Score-Datenblatt ist jeweils ein Datenblatt zur Erfassung der hämodynamischen Daten und zur Eingabe von CRP und Herzenzymen untergeordnet.

Hämodynamik- Datenblatt: (Diskontinuierliche Mehrfach-Messung pro Tag mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK) [85]) HZV, HI, SV, SVR, PVR, HF, ZVD, MAP, PAP-systolisch, PAP-diastolisch, PAP-mittel, PCWP; Katecholamin-Therapie: Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin, Enoximon.

| Hämodynamische-Daten des Patienten |              | Initialen      |                | Score-Datum       |             | 17.07.98 |              |      |          |          |           |                            |     |                            |                            |  |  |
|------------------------------------|--------------|----------------|----------------|-------------------|-------------|----------|--------------|------|----------|----------|-----------|----------------------------|-----|----------------------------|----------------------------|--|--|
| Uhrzeit                            | Dopamin mg/h | Dobutamin mg/h | Adrenalin mg/h | Noradrenalin mg/h | Perfan mg/h | ZVD mmHg | PAP mmHg     | PCWP | HF 1/min | MAP mmHg | HZV l/min | HL-Cl l/min/m <sup>2</sup> | SV  | SVI dyn*s*cm <sup>-5</sup> | PVR dyn*s*cm <sup>-5</sup> |  |  |
| 04:15                              | 40,00        | 0,00           | 0,00           | 0,00              |             | 07       | 34 / 32 / 28 | 15   |          | 58       | 9,2       | 4,6                        | 79  | 383                        | 143                        |  |  |
| 10:00                              | 40,00        | 0,00           | 0,00           | 0,60              |             | 06       | 0 / 0 / 31   | 17   |          | 58       | 9,6       | 4,8                        | 82  | 392                        | 125                        |  |  |
| 12:00                              | 40,00        | 0,00           | 0,00           | 0,60              |             | 04       | 0 / 0 / 34   | 19   |          | 69       | 9,7       | 4,9                        | 83  | 470                        | 82                         |  |  |
| 19:15                              | 40,00        | 0,00           | 0,00           | 1,00              |             | 07       | 41 / 34 / 27 | 20   |          | 80       | 12,3      | 6,2                        | 110 | 410                        | 90                         |  |  |
| 23:00                              | 4,00         | 0,00           | 0,00           | 1,00              |             | 06       | 42 / 32 / 25 | 18   |          | 89       | 12,6      | 6,4                        | 126 | 476                        | 89                         |  |  |
| *                                  | -1,00        | -1,00          | -1,00          | -1,00             | 0,00        | 00       | 0 / 0 / 0    | 0    | 0        | 0        | 0,0       | 0,0                        | 0   | 0                          | 0                          |  |  |

**Abb.6: Beispiel eines Datenblatts- Hämodynamik**

Bei einigen Patienten mit S- und NS-MODS wurden mehrmals täglich hämodynamische Messungen mit dem Pulmonalarterienkatheter durchgeführt. Um diese aber in Bezug zu den berechneten Scorewerten, die den Krankheitsverlauf eines Patienten über 24h repräsentieren, setzen zu können, wurden bei Mehrfachmessungen für jeden hämodynamischen Parameter die Mittelwerte pro Score-Tag berechnet.

Datenblatt- Herzenzyme: (CK, CK-MB, Troponin I, CRP)- Mehrfachmessung pro Tag

| CRP und Herzenzyme des Patienten |               | Initialen        |            | Score-Datum       |  | 11.07.98 |  |  |  |  |  |
|----------------------------------|---------------|------------------|------------|-------------------|--|----------|--|--|--|--|--|
| Uhrzeit                          | CK (µmol/l/s) | CK-MB (µmol/l/s) | CRP (mg/l) | Troponin I (ng/l) |  |          |  |  |  |  |  |
|                                  |               |                  |            |                   |  |          |  |  |  |  |  |

**Abb.7: Beispiel eines Datenblatts- CRP/ Herzenzyme**

### 3.3. Score-Berechnung und Datenauswertung

Durch in die Datenbank integrierte Programm-Module konnte auf der Grundlage der erhobenen Parameter täglich für jeden Patienten die an Hand von insgesamt 120 Beispielen validierte Ermittlung der obengenannten Scores durchgeführt werden. Nach Eingabe aller notwendigen Daten in das Score-Formular werden durch einfaches Anklicken der Berechnungsbuttons (siehe Abb.2) die Scores berechnet und angezeigt.

Die Basis der mittels Visual Basic für Applikationen (VBA) entwickelten Rechenprogramme bildeten in der Literatur veröffentlichte Berechnungsvorschriften [37; 38; 71; 41; 90; 23; 32].

Die Daten wurden zur weiteren Auswertung und statistischen Analyse über sogenannte Datenbankabfragen in eine Excel-Tabelle exportiert.

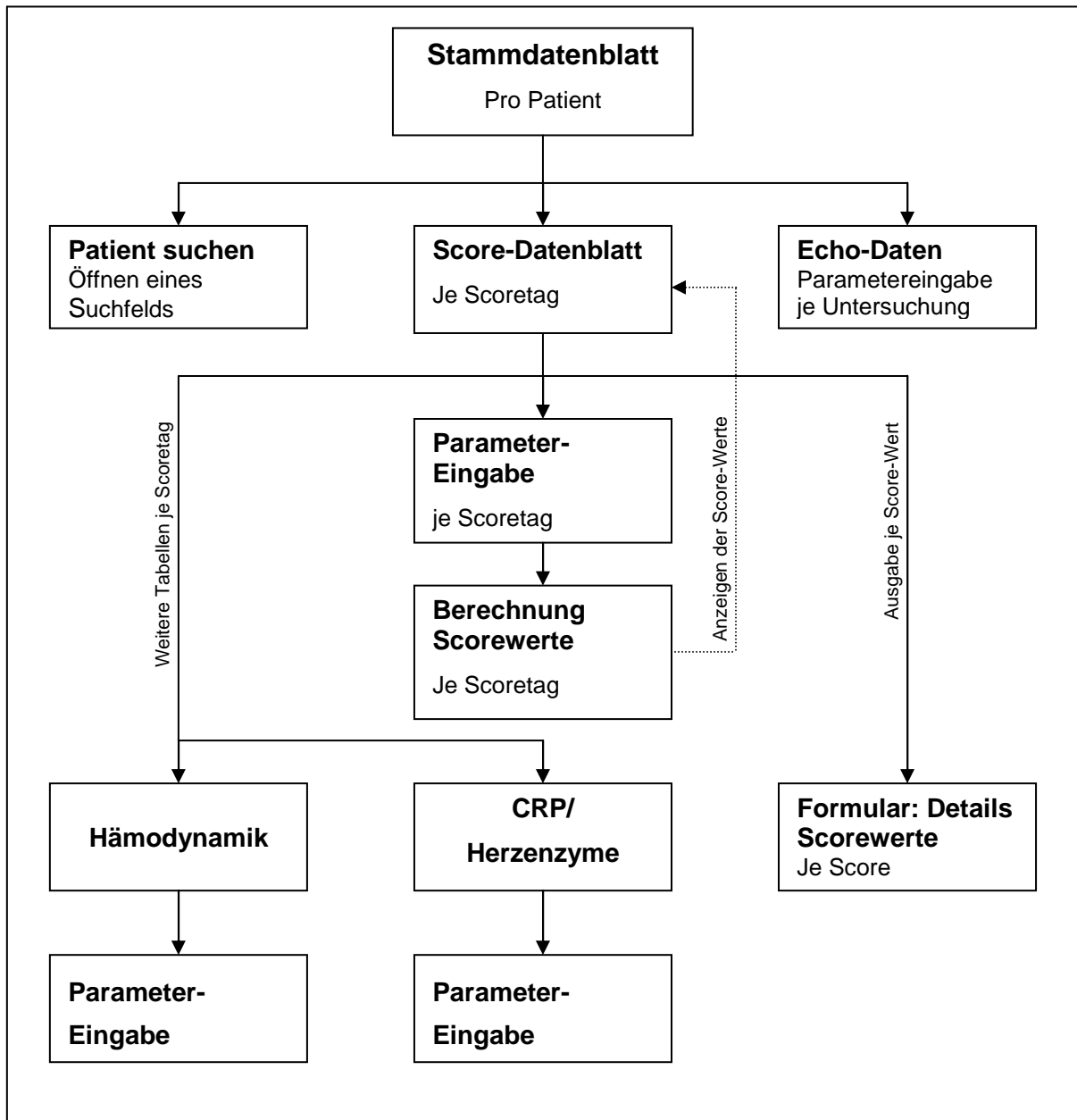


Abb.8: Datenbankstruktur

### **3.4. Statistische Analyse**

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD).

Zur statistischen Analyse wurde die Software WINSTAT/ Excel und SPSS Version 11.5 unter Windows 98 genutzt.

Zunächst wurde die Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnow-Test durchgeführt. In Abhängigkeit vom Ergebnis erfolgte die anschließende Testung auf signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den einzelnen Patientengruppen mit dem T-Test für zwei unabhängige Stichproben bzw. Gruppen oder dem U-Test (Mann-Whitney-Test). Als Grundlage für die Testentscheidung wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  gewählt.

Sämtliche Korrelationsberechnungen wurden mit Hilfe des Pearson- bzw. Spearman -Rang – Koeffizienten mit einem festgelegten Konfidenzintervall von 95% statistisch geprüft.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakterisierung

#### 4.1.1. Gesamtkollektiv

Im Jahreszeitraum wurden insgesamt 524 Patienten einer Intensiv- und Notaufnahmestation untersucht hinsichtlich des Vorliegens eines MODS und einer Sepsis.

Bei 153 (29,2%) Patienten wurde ein MODS (APACHE II –Score  $\geq 20$ ) festgestellt. Von diesen wiesen 39 (25,5%) Patienten ein septisches MODS auf (ELEBUTE –Score  $\geq 12$ ). Insgesamt wurden 47 (30,7%) Patienten der Gruppe des NS-MODS zugeordnet. Bei 43,8% (n = 67) der MODS -Patienten (N=153) wechselten im zeitlichen Verlauf Phasen (Tage) eines septischen und nichtseptischen MODS (Zeitweilig septische Patienten).

#### 4.1.2. S-MODS

In der Gruppe des S-MODS fand sich eine ITS-Letalität von 59%, wobei der Anteil der Nicht-Überlebenden bei den weiblichen Patienten mit 73,3% höher als bei den männlichen Patienten mit 50,0% war. Insgesamt wurden jedoch mehr Männer (61,5%) als Frauen (38,5%) in die Gruppe des S-MODS eingeschlossen.

In Tab.1 a-e sind die demographischen Daten vollständig zusammengefasst.

**Tab1a: Übersicht über die demographischen Daten der Patienten mit S-MODS**

|                            | <b>Gruppen</b> | <b>N= 39</b>                                 | <b>Relative Häufigkeit (%)</b> |
|----------------------------|----------------|--|--------------------------------|
| <b>Patientenzahl</b>       | Gesamt         | <b>39</b>                                    |                                |
|                            | Überlebende    | <b>16 / 39</b>                               | <b>41,0</b>                    |
|                            | Versterbende   | <b>23 / 39</b>                               | <b>59,0</b>                    |
|                            | Männlich       | <b>24 / 39</b>                               | <b>61,5</b>                    |
|                            | Weiblich       | <b>15 / 39</b>                               | <b>38,5</b>                    |
| <b>Mittleres Alter (a)</b> | Gesamt         | <b>54,2 <math>\pm</math> 12,4<br/>(N=39)</b> |                                |
|                            | Überlebende    | <b>53,3 <math>\pm</math> 11,5<br/>(N=16)</b> |                                |
|                            | Versterbende   | <b>54,9 <math>\pm</math> 13,3<br/>(N=23)</b> |                                |
|                            | Männlich       | <b>52,0 <math>\pm</math> 11,2<br/>(N=24)</b> |                                |
|                            | Weiblich       | <b>57,7 <math>\pm</math> 13,9<br/>(N=15)</b> |                                |
| <b>ITS-Letalität</b>       | Gesamt         | <b>23 / 39</b>                               | <b>59,0</b>                    |
|                            | Männlich       | <b>12 / 24</b>                               | <b>50,0</b>                    |
|                            | Weiblich       | <b>11 / 15</b>                               | <b>73,3</b>                    |

**Tab1b: Beatmungsdauer der Patienten mit S-MODS**

|   | <b>Gruppen</b> | <b>N</b>       | <b>Rel. Häufig.<br/>(%)</b> |
|---|----------------|----------------|-----------------------------|
| <b>Beatmung<br/>(Patientenzahl- N)</b>                                    | Gesamt         | <b>37 / 39</b> |                             |
|   | Überlebende    | <b>13 / 37</b> | <b>35,1</b>                 |
|   | Versterbende   | <b>24 / 37</b> | <b>64,9</b>                 |
|   | Männlich       | <b>23 / 37</b> | <b>62,2</b>                 |
|   | Weiblich       | <b>14 / 37</b> | <b>37,8</b>                 |
|   |                |                |                             |
| <b>Beatmungsdauer-<br/>Insgesamt (d)</b>                                  | Gesamt         | <b>278</b>     |                             |
|   | Überlebende    | <b>143</b>     |                             |
|   | Versterbende   | <b>135</b>     |                             |
|   | Männlich       | <b>198</b>     |                             |
|   | Weiblich       | <b>80</b>      |                             |
| <b>Beatmungsdauer-<br/>ITS (d)</b>  | Gesamt         | <b>237</b>     |                             |
|   | Überlebende    | <b>112</b>     |                             |
|   | Versterbende   | <b>125</b>     |                             |
|   | Männlich       | <b>157</b>     |                             |
|   | Weiblich       | <b>80</b>      |                             |
| <b>Durchschnittliche<br/>Beatmungsdauer (d)<br/>pro beatmeter Patient</b> | Gesamt         | <b>7,5</b>     |                             |
|   | Überlebende    | <b>11,0</b>    |                             |
|   | Versterbende   | <b>5,6</b>     |                             |
|   | Männlich       | <b>8,6</b>     |                             |
|   | Weiblich       | <b>5,7</b>     |                             |

Bei der in den Tabellen und im folgenden Text aufgeführten Letalität handelt es um die ITS-Letalität, definitionsgemäß um die Anzahl der Patienten, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation infolge des MODS verstorben sind. Auch die Unterteilung in die Gruppen der Überlebenden und Versterbenden bezieht sich auf den Behandlungszeitraum auf der ITS.

**Tab1c: Behandlungsdauer der Patienten mit S-MODS**

|                                | Gruppen                            | N                        |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
|                                | <b>Mittlere ITS-Liegedauer (d)</b> | Gesamt                   |
| Überlebende                    |                                    | <b>11 ± 10</b><br>(N=16) |
| Versterbende                   |                                    | <b>6 ± 4</b><br>(N=23)   |
| Männlich                       |                                    | <b>9 ± 8</b><br>(N=24)   |
| Weiblich                       |                                    | <b>7 ± 5</b><br>(N=15)   |
| <b>Gesamt- Patienten- Tage</b> |                                    | Gesamt                   |
|                                | Überlebende                        | <b>170</b>               |
|                                | Versterbende                       | <b>144</b>               |
|                                | Männlich                           | <b>213</b>               |
|                                | Weiblich                           | <b>101</b>               |

**Tab1d: Grunderkrankungen der Patienten mitS-MODS**

| <b>Grunderkrankungen</b> |          |                |                     |
|--------------------------|----------|----------------|---------------------|
|                          | Gruppen  | N              | Rel. Häufigkeit (%) |
| Kardiovaskulär/ Vaskulär | Gesamt   | <b>19 / 39</b> | <b>48,7</b>         |
|                          | Männlich | <b>12 / 24</b> | 50,0                |
|                          | Weiblich | <b>7 / 15</b>  | 46,7                |
| Respiratorisch           | Gesamt   | <b>8 / 39</b>  | <b>20,5</b>         |
|                          | Männlich | <b>5 / 24</b>  | 20,8                |
|                          | Weiblich | <b>3 / 15</b>  | 20,0                |
| Gastrointestinal         | Gesamt   | <b>10 / 39</b> | <b>25,6</b>         |
|                          | Männlich | <b>7 / 24</b>  | 29,2                |
|                          | Weiblich | <b>3 / 15</b>  | 20,0                |
| Metabolisch              | Gesamt   | <b>6 / 39</b>  | <b>15,4</b>         |
|                          | Männlich | <b>4 / 24</b>  | 16,7                |
|                          | Weiblich | <b>2 / 15</b>  | 13,3                |
| Neurologisch             | Gesamt   | <b>2 / 39</b>  | <b>5,1</b>          |
|                          | Männlich | <b>2 / 24</b>  | 8,3                 |
|                          | Weiblich | <b>0 / 15</b>  | 0                   |



Fortsetzung Tab.1d

|                       |          |                |             |
|-----------------------|----------|----------------|-------------|
| Hämatologisch         | Gesamt   | <b>2 / 39</b>  | <b>5,1</b>  |
|                       | Männlich | <b>1 / 24</b>  | 4,2         |
|                       | Weiblich | <b>1 / 15</b>  | 6,7         |
| Renal                 | Gesamt   | <b>6 / 39</b>  | <b>15,4</b> |
|                       | Männlich | <b>2 / 24</b>  | 8,3         |
|                       | Weiblich | <b>4 / 15</b>  | 26,7        |
| Andere                | Gesamt   | <b>23 / 39</b> | <b>59,0</b> |
|                       | Männlich | <b>11 / 24</b> | 45,8        |
|                       | Weiblich | <b>12 / 15</b> | 80,0        |
| Keine Grunderkrankung | Gesamt   | <b>3 / 39</b>  | <b>7,7</b>  |
|                       | Männlich | <b>0 / 24</b>  | 0           |
|                       | Weiblich | <b>3 / 15</b>  | 20,0        |

Tab1e: Zusammenfassung der berechneten Scores der Patienten mit S-MODS

|   |              |                           |
|---|--------------|---------------------------|
| <b>Mittel des Aufnahme-Scores (APACHE II)</b> | Gesamt       | <b>28 ± 8,6</b><br>(N=39) |
|   | Überlebende  | <b>27 ± 8,0</b><br>(N=16) |
|   | Versterbende | <b>29 ± 9,0</b><br>(N=23) |
|   | Männlich     | <b>28 ± 8,4</b><br>(N=24) |
|   | Weiblich     | <b>29 ± 9,3</b><br>(N=15) |
| <b>Mittel des Aufnahme-Scores (ELEBUTE)</b>   | Gesamt       | <b>16 ± 5,0</b>           |
|   | Überlebende  | <b>15 ± 5,8</b>           |
|   | Versterbende | <b>17 ± 4,4</b>           |
|   | Männlich     | <b>16 ± 5,4</b>           |
|   | Weiblich     | <b>16 ± 4,5</b>           |
| <b>Mittel des Max.- Scores (APACHE II)</b>    | Gesamt       | <b>34 ± 6,8</b>           |
|   | Überlebende  | <b>29 ± 5,3</b>           |
|   | Versterbende | <b>38 ± 5,1</b>           |
|   | Männlich     | <b>33 ± 7,0</b>           |
|   | Weiblich     | <b>36 ± 6,3</b>           |

Fortsetzung Tab.1e

|  |              |                              |
|--|--------------|------------------------------|
| <b>Mittel des Max.- Scores<br/>(ELEBUTE)</b> | Gesamt       | <b>20 ± 4,1</b>              |
|  | Überlebende  | <b>17 ± 4,6</b>              |
|  | Versterbende | <b>21 ± 2,7</b>              |
|  | Männlich     | <b>20 ± 4,2</b>              |
|  | Weiblich     | <b>20 ± 4,1</b>              |
| <b>Mittel- APACHE II</b>                     | Gesamt       | <b>25 ± 9,8<br/>(N=277)</b>  |
|  | Überlebende  | <b>19 ± 7,7<br/>(N=156)</b>  |
|  | Versterbende | <b>32 ± 6,8<br/>(N=121)</b>  |
|  | Männlich     | <b>22 ± 10,0<br/>(N=192)</b> |
|  | Weiblich     | <b>29 ± 8,0<br/>(N=85)</b>   |
| <b>Mittel- ELEBUTE</b>                       | Gesamt       | <b>15 ± 5,6</b>              |
|  | Überlebende  | <b>13 ± 6,0</b>              |
|  | Versterbende | <b>18 ± 3,8</b>              |
|  | Männlich     | <b>14 ± 6,0</b>              |
|  | Weiblich     | <b>17 ± 4,8</b>              |

### 4.1.3. NS-MODS

Die ITS-Letalität in der Gruppe des NS-MODS liegt deutlich niedriger (14,9%) im Vergleich zur Gruppe des S-MODS bei einem wesentlich niedrigeren APACHE II Score. Auch in dieser Gruppe versterben mehr Frauen als Männer. Es konnten nahezu gleich viele männliche und weibliche Patienten als NS-MODS -Patienten identifiziert werden.

In Tab.2 a-e sind die demographischen Daten für die Gruppe des NS-MODS zusammengefasst.

**Tab2a: Übersicht über die demographischen Daten der Patienten mit NS-MODS**

|                            | <b>Gruppen</b> | <b>N= 47</b>                  | <b>Relative Häufigkeit (%)</b> |
|----------------------------|----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <b>Patientenzahl</b>       | Gesamt         | <b>47</b>                     |                                |
|                            | Überlebende    | <b>40 / 47</b>                | <b>85,1</b>                    |
|                            | Versterbende   | <b>7 / 47</b>                 | <b>14,9</b>                    |
|                            | Männlich       | <b>24 / 47</b>                | <b>51,1</b>                    |
|                            | Weiblich       | <b>23 / 47</b>                | <b>48,9</b>                    |
| <b>Mittleres Alter (a)</b> | Gesamt         | <b>67,2 ± 10,6<br/>(N=47)</b> |                                |
|                            | Überlebende    | <b>68,1 ± 10,5<br/>(N=40)</b> |                                |
|                            | Versterbende   | <b>62,4 ± 10,6<br/>(N=7)</b>  |                                |
|                            | Männlich       | <b>66,3 ± 8,7<br/>(N=24)</b>  |                                |
|                            | Weiblich       | <b>68,2 ± 12,3<br/>(N=23)</b> |                                |
| <b>ITS-Letalität</b>       | Gesamt         | <b>7 / 47</b>                 | <b>14,9</b>                    |
|                            | Männlich       | <b>2 / 24</b>                 | <b>8,3</b>                     |
|                            | Weiblich       | <b>5 / 23</b>                 | <b>21,7</b>                    |

**Tab2b: Beatmungsdauer der Patienten mit NS-MODS**

|   | <b>Gruppen</b> | <b>N</b>       | <b>Rel. Häufig. (%)</b> |
|---|----------------|----------------|-------------------------|
| <b>Beatmung<br/>(Patientenzahl- N)</b>                                    | Gesamt         | <b>26 / 47</b> | <b>55,3</b>             |
|   | Überlebende    | <b>21 / 26</b> | <b>80,8</b>             |
|   | Versterbende   | <b>5 / 26</b>  | <b>19,2</b>             |
|   | Männlich       | <b>13 / 26</b> | <b>50,0</b>             |
|   | Weiblich       | <b>13 / 26</b> | <b>50,0</b>             |
|   |                |                |                         |
| <b>Beatmungsdauer-<br/>Insgesamt (d)</b>                                  | Gesamt         |                | <b>76</b>               |
|   | Überlebende    |                | <b>60</b>               |
|   | Versterbende   |                | <b>16</b>               |
|   | Männlich       |                | <b>34</b>               |
|   | Weiblich       |                | <b>42</b>               |
| <b>Beatmungsdauer-<br/>ITS (d)</b>  | Gesamt         |                | <b>67</b>               |
|   | Überlebende    |                | <b>51</b>               |
|   | Versterbende   |                | <b>16</b>               |
|   | Männlich       |                | <b>34</b>               |
|   | Weiblich       |                | <b>33</b>               |
| <b>Durchschnittliche<br/>Beatmungsdauer (d)<br/>pro beatmeter Patient</b> | Gesamt         |                | <b>2,9</b>              |
|   | Überlebende    |                | <b>2,9</b>              |
|   | Versterbende   |                | <b>3,2</b>              |
|   | Männlich       |                | <b>2,6</b>              |
|   | Weiblich       |                | <b>3,2</b>              |

**Tab2c: Behandlungsdauer der Patienten mit NS-MODS**

|                                | <b>Gruppen</b>                         | <b>N</b>                   |
|--------------------------------|--|----------------------------|
|                                | <b>Mittlere ITS-Liegedauer<br/>(d)</b> | Gesamt                     |
| Überlebende                    |  | <b>5,0 ± 3,9</b><br>(N=40) |
| Versterbende                   |  | <b>3,9 ± 3,2</b><br>(N=7)  |
| Männlich                       |  | <b>4,7 ± 4,2</b><br>(N=24) |
| Weiblich                       |  | <b>5,0 ± 3,5</b><br>(N=23) |
| <b>Gesamt- Patienten- Tage</b> |  | Gesamt                     |
|                                | Überlebende                            | <b>199</b>                 |
|                                | Versterbende                           | <b>27</b>                  |
|                                | Männlich                               | <b>112</b>                 |
|                                | Weiblich                               | <b>114</b>                 |

**Tab2d: Grunderkrankungen der Patienten mit NS-MODS**

| <b>Grunderkrankungen</b> |                |                |                            |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------------------|
|                          | <b>Gruppen</b> | <b>N</b>       | <b>Rel. Häufigkeit (%)</b> |
| Kardiovaskulär/ Vaskulär | Gesamt         | <b>35 / 47</b> | <b>74,5</b>                |
|                          | Männlich       | <b>17 / 24</b> | 70,8                       |
|                          | Weiblich       | <b>18 / 23</b> | 7,8                        |
| Respiratorisch           | Gesamt         | <b>9 / 47</b>  | <b>19,1</b>                |
|                          | Männlich       | <b>7 / 24</b>  | 29,2                       |
|                          | Weiblich       | <b>2 / 23</b>  | 8,7                        |
| Gastrointestinal         | Gesamt         | <b>5 / 47</b>  | <b>10,6</b>                |
|                          | Männlich       | <b>3 / 24</b>  | 12,5                       |
|                          | Weiblich       | <b>2 / 23</b>  | 8,7                        |
| Metabolisch              | Gesamt         | <b>19 / 47</b> | <b>40,4</b>                |
|                          | Männlich       | <b>10 / 24</b> | 41,7                       |
|                          | Weiblich       | <b>9 / 23</b>  | 39,1                       |
| Neurologisch             | Gesamt         | <b>7 / 47</b>  | <b>14,9</b>                |
|                          | Männlich       | <b>4 / 24</b>  | 16,7                       |
|                          | Weiblich       | <b>3 / 23</b>  | 13,0                       |

Fortsetzung Tab.2d

|               |          |                |             |
|---------------|----------|----------------|-------------|
| Hämatologisch | Gesamt   | <b>4 / 47</b>  | <b>8,5</b>  |
|               | Männlich | <b>2 / 24</b>  | 8,3         |
|               | Weiblich | <b>2 / 23</b>  | 8,7         |
| Renal         | Gesamt   | <b>19 / 47</b> | <b>40,4</b> |
|               | Männlich | <b>12 / 24</b> | 50          |
|               | Weiblich | <b>7 / 23</b>  | 30,4        |
| Andere        | Gesamt   | <b>34 / 47</b> | <b>72,3</b> |
|               | Männlich | <b>18 / 24</b> | 75,0        |
|               | Weiblich | <b>16 / 23</b> | 69,6        |

Tab2e: Zusammenfassung der berechneten Scores bei den Patienten mit NS-MODS

|   |              |                           |
|---|--------------|---------------------------|
| <b>Mittel des Aufnahme-Scores (APACHE II)</b> | Gesamt       | <b>24 ± 6,8</b><br>(N=47) |
|   | Überlebende  | <b>24 ± 6,0</b><br>(N=40) |
|   | Versterbende | <b>23 ± 11,7</b><br>(N=7) |
|   | Männlich     | <b>26 ± 7,0</b><br>(N=24) |
|   | Weiblich     | <b>23 ± 6,0</b><br>(N=23) |
| <b>Mittel des Aufnahme-Scores (ELEBUTE)</b>   | Gesamt       | <b>6 ± 3,1</b><br>(N=47)  |
|   | Überlebende  | <b>6 ± 2,8</b><br>(N=40)  |
|   | Versterbende | <b>6 ± 4,6</b><br>(N=7)   |
|   | Männlich     | <b>6 ± 3,0</b><br>(N=24)  |
|   | Weiblich     | <b>6 ± 3,3</b><br>(N=23)  |
| <b>Mittel des Max.- Scores (APACHE II)</b>    | Gesamt       | <b>26 ± 5,5</b><br>(N=47) |
|   | Überlebende  | <b>26 ± 5,1</b><br>(N=40) |
|   | Versterbende | <b>32 ± 5,1</b><br>(N=7)  |
|   | Männlich     | <b>27 ± 6,2</b><br>(N=24) |
|   | Weiblich     | <b>26 ± 4,6</b><br>(N=23) |

Fortsetzung Tab.2e

|  |              |                            |
|--|--------------|----------------------------|
| <b>Mittel des Max.- Scores (ELEBUTE)</b> | Gesamt       | <b>7 ± 2,9</b><br>(N=47)   |
|  | Überlebende  | <b>7 ± 2,8</b><br>(N=40)   |
|  | Versterbende | <b>9 ± 2,6</b><br>(N=7)    |
|  | Männlich     | <b>7 ± 2,6</b><br>(N=24)   |
|  | Weiblich     | <b>7 ± 3,2</b><br>(N=23)   |
| <b>Mittel- APACHE II</b>                 | Gesamt       | <b>19 ± 6,7</b><br>(N=200) |
|  | Überlebende  | <b>19 ± 6,4</b><br>(N=177) |
|  | Versterbende | <b>21 ± 8,6</b><br>(N=23)  |
|  | Männlich     | <b>19 ± 6,9</b><br>(N=108) |
|  | Weiblich     | <b>20 ± 6,3</b><br>(N=92)  |
| <b>Mittel- ELEBUTE</b>                   | Gesamt       | <b>5 ± 3,0</b><br>(N=200)  |
|  | Überlebende  | <b>5 ± 2,9</b><br>(N=177)  |
|  | Versterbende | <b>7 ± 3,3</b><br>(N=23)   |
|  | Männlich     | <b>5 ± 2,8</b><br>(N=108)  |
|  | Weiblich     | <b>6 ± 3,2</b><br>(N=92)   |

#### 4.1.4. Aufnahme-Diagnosen

Entsprechend den „Major Disease Categories in APACHE III Prognostic System“[38] hatten die 39 Patienten mit S-MODS und die 47 Patienten mit NS-MODS folgende Aufnahme-Diagnosen:

- **Kardiovaskulär/vaskulär:** Akuter Myokardinfarkt 5/12, Herzrhythmusstörung -/6, Kardiogener Schock 2/2, Herzstillstand 1/5, Aortenaneurysma -/-, Herzinsuffizienz 3/1, Arterielle Hypertonie -/3, Andere 8/6
- **Respiratorisch:** Parasiten-Pneumonie -/-, Aspirationspneumonie -/-, Neoplasma 1/-, Respiratorische Insuffizienz 3/2, Lungenödem (nichtkardiogen) -/-, Bakt./Virale Pneumonie 3/1, COPD -/1, Lungenembolie 2/2, Mech. Atemwegsobstruktion -/-, Asthma -/2, Andere 1/1
- **Gastrointestinal:** Leberversagen 5/-, Gastrointestinale (GI-) Perforation/Obstruktion -/-, GI-Blutung (Varizen) 6/2, GI-Entzündung 2/-, GI-Blutung (Ulzera) -/-, GI-Blutung Divertikulose -/-, Andere 3/3

- **Neurologisch:** Intrazerebrale Hämorrhagie -/1, Subarachnoidale Hämorrhagie -/1, Apoplexia cerebri -/3, Infektionen -/-, Neoplasma -/-, Neuromuskuläre Erkrankungen 1/-, Anfallsleiden -/-, Andere 1/2
- **Sepsis:** Urogenitalsepsis -/-, Nicht Urogenitaltrakt betreffend 2/-
- **Metabolisch:** Metabolisches Koma -/-, Diabetische Ketoazidose -/-, Drogenüberdosis -/-, Andere -/1
- **Hämatologisch:** Koagulopathie/ Neutropenie/Thrombozytopenie -/-, Andere 1/-
- **Renal:** 1/1
- **Andere:** 2/6

#### 4.1.5. Todesursachen

Zur Analyse der Todesursachen der septischen Patienten wurden diese in folgende Gruppen unterteilt [95; 63; 49]:

- Therapierefraktäre Myokarddepression\*
- Intraktable Vasodilatation\*
- Nicht primär kardiozirkulatorisches MODS\*

Zudem wurden auch die Ursachen des Versterbens der „zeitweilig septischen“ MODS-Patienten untersucht, die einen zeitlichen Wechsel zwischen septischen und nichtseptischen Phasen zeigen.

#### Ergebnisse

**Tab.3: Übersicht der Todesursachen der Patienten mit S-MODS (N=16) und S/NS-MODS (N=17)**

| <b>Todesursache</b>                              | <b>Patienten mit S-MODS<br/>(N=16)</b> | <b>Patienten mit S/NS-MODS<br/>(N=17)</b> |
|--|--|---|
| <b>Therapierefraktäre Myokarddepression*</b>     | 56,3 %                                 | 36,4 %                                    |
| <b>Intraktable Vasodilatation*</b>               | 43,7 %                                 | 51,5 %                                    |
| <b>Nicht primär kardiozirkulatorisches MODS*</b> | -                                      | 12,1 %                                    |

Auf die Darstellung der Todesursachen der NS-MODS-Patienten wurde auf Grund der zu niedrigen Fallzahl bewusst verzichtet.

#### \*Definitionen

Therapierefraktäre Myokarddepression: Medikamentös nicht beherrschbares Low-output-syndrome

Intraktable Vasodilatation: Medikamentös nicht zu beeinflussender, konstant niedriger SVR

Nicht primär kardiozirkulatorisches MODS: Unter Therapie annähernd normales HZV und SVR



## **4.2. Entwicklung eines Modells zur Berechnung des Nachlast (systemischer Gefäßwiderstand, SVR)-bezogenen Herzzeitvolumens/Cardiac output (CO-SVRrel)**

### **4.2.1. Hämodynamik der septischen und SIRS -Kardiomyopathie**

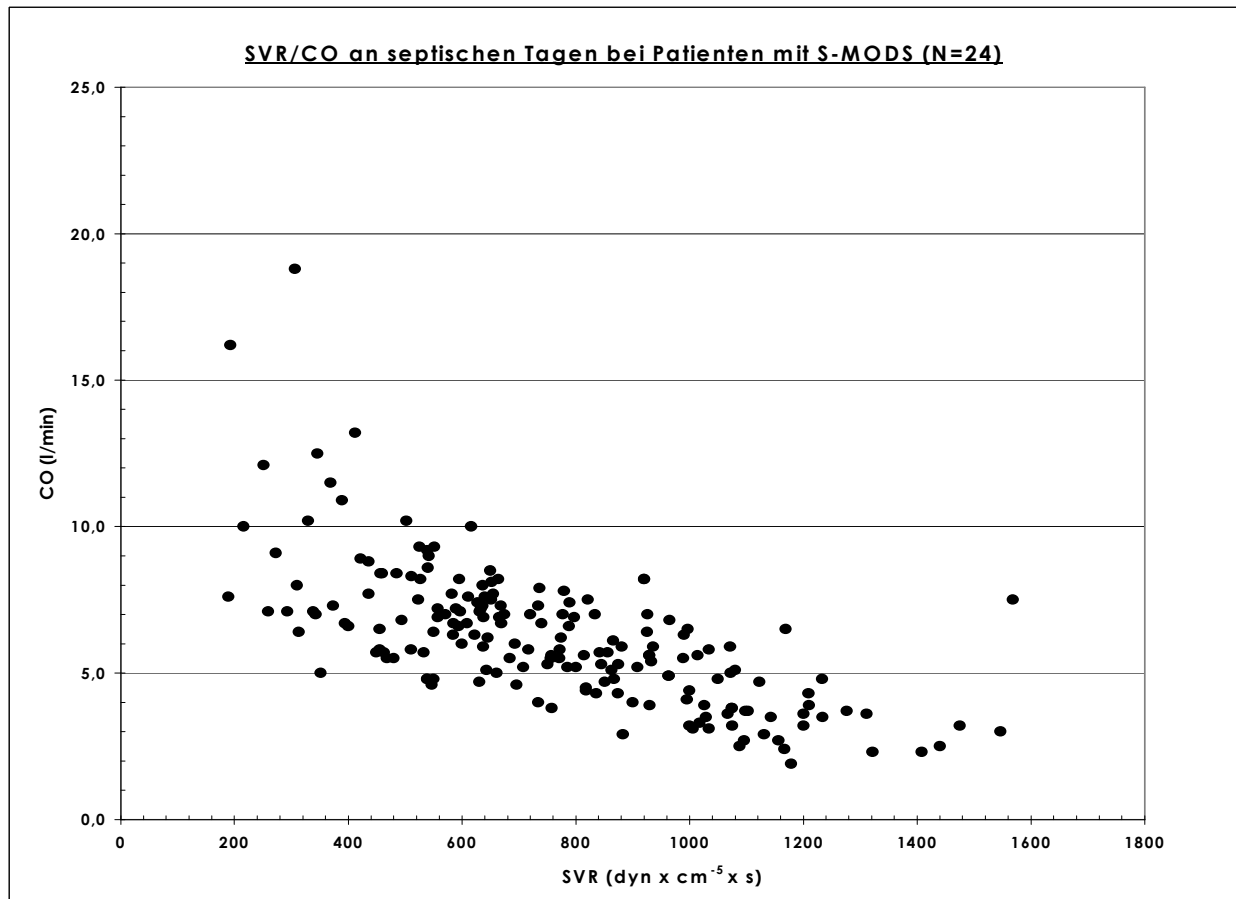
Die kardiale Pumpfunktion, gemessen als Herz-Zeitvolumen (HZV), auch cardiac output (CO), ist sehr stark abhängig von der in der Sepsis stark erniedrigten Nachlast.

Die Nachlast lässt sich als systemischer Gefäßwiderstand (SVR) quantifizieren (Normbereich:  $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ ). Um das wahre, Nachlast-unabhängige Ausmaß der HZV-Einschränkung zu erfassen, müssen die gemessenen HZV-Werte in Relation zu den aus Blutdruck- und HZV-Messungen berechneten SVR-Daten gesetzt werden. [96; 98]

Bei Patienten mit S- und NS-MODS kommt es häufig zu einer ausgeprägten Vasodilatation mit Abfall des SVR und kompensatorischem Anstieg des HZV, was oberflächlich betrachtet, als "normale" oder sogar "gesteigerte" Herzfunktion angesehen werden könnte [96; 98]. Aber im Fall einer septischen und SIRS-Kardiomyopathie liegt eine myokardiale Schädigung vor mit der Folge einer, bezogen auf den systemischen Gefäßwiderstand, unzureichenden Herzleistungssteigerung. So würde ein gesundes Herz im septischem Schock mit einem SVR von ca  $300 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$  einen Anstieg des HZV auf ca 15 l/min zeigen. Die tatsächlich bei unseren Patienten gemessenen HZV-Werte liegen jedoch zum Teil beträchtlich darunter (Abbildung 9; [96]).

Die Korrelation von HZV und SVR ist bei gesunden und den beiden oben erwähnten Krankheitsbildern sehr breit gestreut, wie in Abbildung 9 für Patienten mit septischem MODS gezeigt wird. Es wird davon ausgegangen, dass die obere Begrenzung dieser Punktwolke die Korrelation von HZV und SVR eines durch die Sepsis nicht in höherem Maße geschädigten, "gesunden" Herzens widerspiegelt und die darunter liegenden Messwerte die individuell mehr oder weniger starke Pumpfunktionseinschränkung durch die Sepsis zeigen.

Vereinbarungsgemäß wird im Folgenden für die Bezeichnung des Herzzeitvolumens die englische Abkürzung „CO“ (für den Herzindex „CI“) gewählt.



**Abb.9: Darstellung der Abhängigkeit des CO vom zugehörigem SVR an septischen Tagen für Patienten mit monophasischem S-MODS (N=24) als Punktwolke**

#### **4.2.2. Quantifizierung der septischen und SIRS - Kardiomyopathie**

Das Ziel besteht in der Ermittlung eines CO-Sollwertes für den jeweiligen SVR -Wert, um diesen mit dem tatsächlich gemessenen CO -Ist-Wert vergleichen und somit die Einschränkung der Herzfunktion bei S- und NS-MODS in Abhängigkeit vom SVR quantifizieren zu können.

#### **4.2.3. Statistisches Modell**

Die Schätzung der Soll-Vorhersagewerte des CO für einen jeweiligen SVR wird über die obere Grenze des 80 %-Toleranzbereiches des Prädiktors festgelegt:

Das bedeutet, mit einer Sicherheit von 90 % liegen die vorhergesagten HZV-Werte unter den „Soll“- Werten bei gegebenem SVR in der für die Modellierung zur Verfügung stehenden Sepsispopulation.

Die Festlegung des entsprechenden Toleranzbereichs erfolgte empirisch gemäß der Annahme, dass diejenigen Werte, die dieser Obergrenze am nächsten kommen oder darüber liegen, die Herzfunktion derjenigen Patienten widerspiegeln, bei denen es im Rahmen der Sepsis zu keiner oder zumindest zu keiner höhergradigen nicht zur Einschränkung der kardialen Pumpfunktion im Sinne einer septischen Kardiomyopathie gekommen ist. Je höher

die CO-Werte bei abfallendem Gefäßwiderstand, umso weniger eingeschränkt ist die Herzfunktion.

Basierend auf dieser Grundlage beschreibt der obere 80%-Toleranzbereich die Beziehung zwischen SVR und CO bei nicht geschädigten Herzen, so dass diese Obergrenze die CO-Sollwerte bezogen auf die entsprechenden gegebenen SVR-Werte repräsentiert.

Zur Schätzung der oberen Grenze des 80 %-Vorhersagebereiches für CO in Abhängigkeit von SVR wurde von einer funktionellen Abhängigkeit beider Parameter der Art ausgegangen:

Im Mittel erwarteter Wert von CO bei gegebenem SVR:  $E(CO) = \beta_0 \cdot SVR^{\beta_1}$

$\beta_0$  und  $\beta_1$  sind dabei aus den Daten zu schätzende Parameter.

$\beta_0 = 394,068$

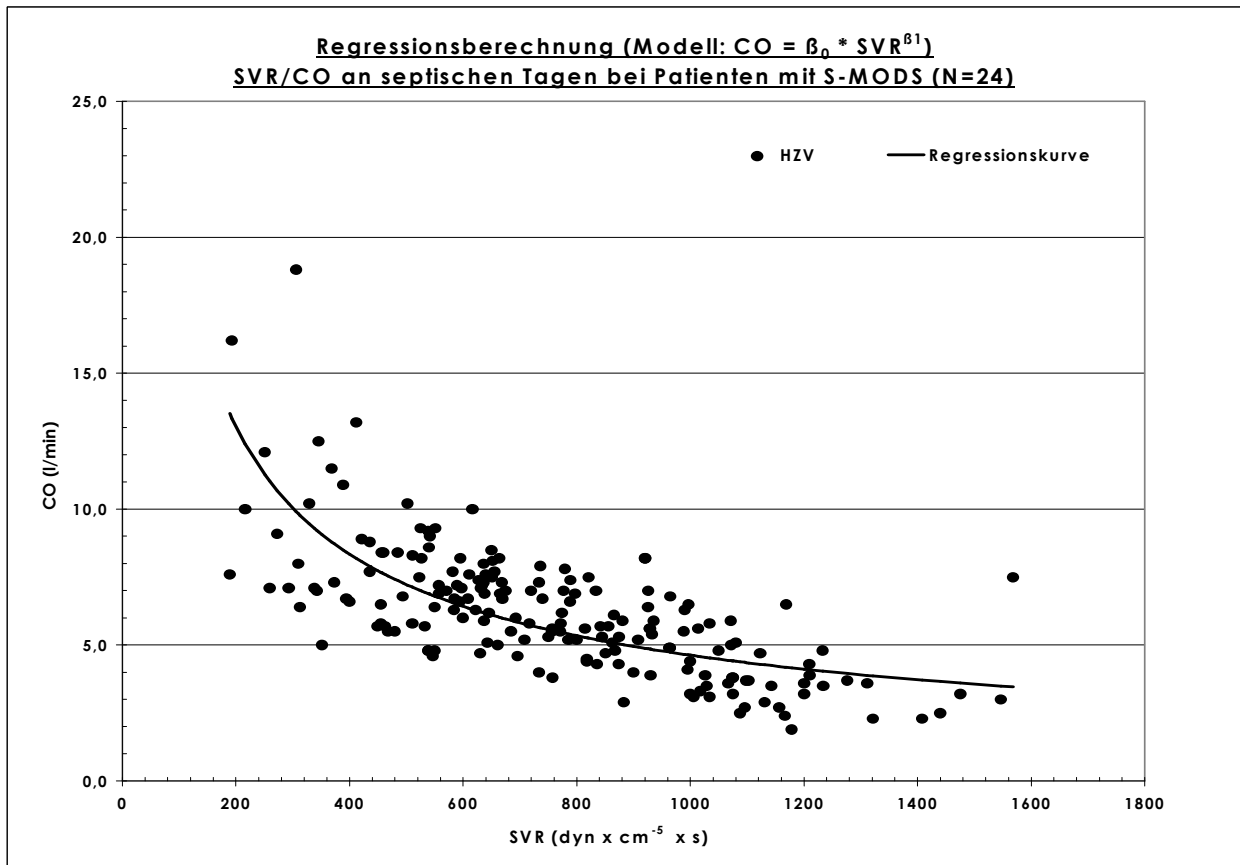
$\beta_1 = -0,6435$

Daraus lässt sich für CO ableiten:  $CO_{SVR} = \hat{\beta}_0 \cdot SVR^{\hat{\beta}_1} + \varepsilon_{SVR}$ .

In diesem Modell (Abbildung 10) schwankt der tatsächliche Wert für das CO um den Erwartungswert mit einem  $N(0, \sigma^2)$  unabhängig, identisch verteilten Zufallsfehler  $\varepsilon_{SVR}$ .

Dieser nichtlineare Zusammenhang lässt sich medizinisch sinnvoll erklären, da im Vergleich zu anderen Modellen diese Funktion die Beziehung zwischen Gefäßwiderstand und Herz-Zeit-Volumen entsprechend den physiologischen Gegebenheiten am besten beschreibt.

Besonders geeignet erscheint diese Funktion, da durch diese der zu erwartende exponentielle Anstieg der CO-Werte bei sehr niedrigen SVR-Werten mitberücksichtigt wird (Abbildung 10).



**Abb.10: Regressionsberechnung (Modell:  $CO = \beta_0 * SVR^{\beta_1}$ ) SVR/CO an septischen Tagen bei Patienten mit S-MODS (N=24)**

Der gewählte funktionelle Zusammenhang fittet den zugrundeliegenden Datensatz gut.

Die Varianz der Residuen beträgt  $MSE = 0,07$  (Mean Square Error).

Dieser exponentielle Ansatz lässt sich durch eine Logarithmustransformation linearisieren.

Es gilt:

$$E(\ln CO) = \ln \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(SVR)$$

Wenn man also die gemessenen CO- und SVR-Werte logarithmiert, sind die in allgemeinen Statistikprogrammen zur Verfügung stehenden linearen Methoden (z. B. lineare Regression) zu nutzen.

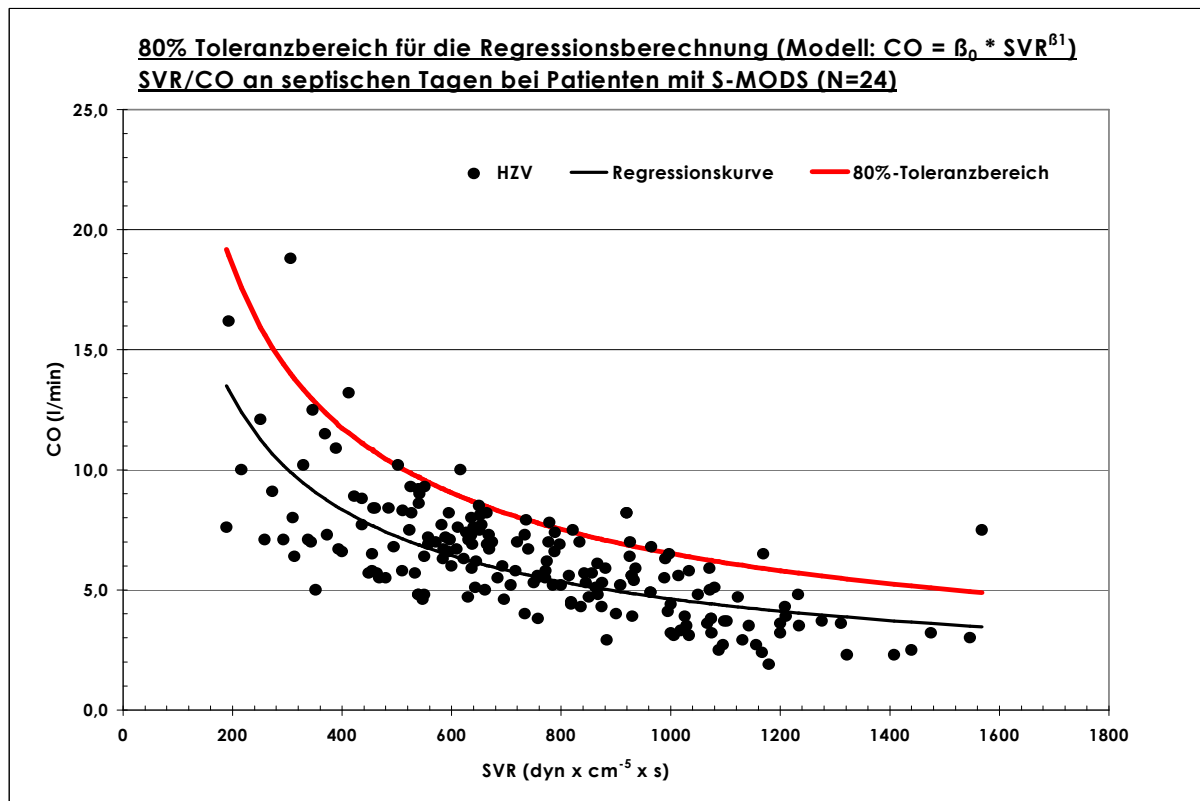
Für den Vorhersagewert von CO  $\hat{y}_{SVR}$  folgt daraus:

$$y_{SVR}^* = \ln \hat{y}_{SVR} = \ln \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln(SVR) \text{ und}$$

$y_{SVR}^*$  wird als Prädiktor der linearen Regressionsrechnung geschätzt

Durch eine Rücktransformation (Exponentialverteilung) erhält man so aus den mithilfe der linearen Regressionsrechnung geschätzten und aus der unteren Grafik ersichtlichen oberen Grenzen der 80% Vorhersageintervalle die Sollwerte für CO für jeden gemessenen SVR-Wert.

$$\hat{y}_{SVR}(Soll) = \exp y_{SVR}^*(Soll) = CO_{SOLL}$$



**Abb.11: 80% Toleranzbereich für die Regressionsberechnung (Modell:  $CO = \beta_0 * SVR^{\beta_1}$ )  
SVR/CO an septischen Tagen bei Patienten mit S-MODS (N=24)**

#### 4.2.4. Praktisches Vorgehen

Unter Anwendung des oben beschriebenen statistischen Modells erfolgte die Berechnung der CO -Soll-Werte mithilfe der Software SPSS/WIN Version 11.5.

Anschließend wurde der sogenannte  $CO_{SVRrel}$  - Wert (%) ermittelt:

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

Dieser Wert entspricht der kardialen Pumpleistung in % im Vergleich zu einem in der Sepsis oder SIRS nicht geschädigten Herzen.

Bisher konnte die Herzfunktionseinschränkung beim septischen und nichtseptischen MODS nur qualitativ beschrieben werden.

Mit Hilfe dieses Modells wird die quantitative Erfassung der reduzierten kardialen Pumpfunktion bei der septischen und SIRS - Kardiomyopathie möglich.

Die Berechnung der CO-Sollwerte mittels oberen 80%-Toleranzbereichs des eingesetzten Regressionsmodells basiert ausschließlich auf den Werten der in Abb.9 dargestellten Punktwolke der 24 Patienten mit monophasischem MODS.

Im Rahmen zukünftiger Studien soll dieses Modell mit umfangreicheren Datensätzen validiert und gegebenenfalls angepasst werden.

Schweregradeinteilung der septischen und SIRS-Kardiomyopathie:

Definitionsgemäß wurden zur Klassifikation der Herzfunktionsschädigung in der Sepsis die in Tabelle 4 dargestellten Intervalle gewählt.

**CO<sub>SVRrel</sub> - Wert (%) (Kardiale Pumpfunktion):**

**Tab. 4: Schweregradeinteilung der septischen und SIRS-Kardiomyopathie**

| <b>Kardiale Pumpfunktion</b>                     | <b>Bezeichnung</b> |
|--|--------------------|
| <b><u>CO<sub>SVRrel</sub> &gt; 80%</u></b>       | <b>Normal</b>      |
| <b>60% &lt; <u>CO<sub>SVRrel</sub> ≤ 80%</u></b> | <b>Mäßig</b>       |
| <b>40% &lt; <u>CO<sub>SVRrel</sub> ≤ 60%</u></b> | <b>Schwer</b>      |
| <b><u>CO<sub>SVRrel</sub> ≤ 40%</u></b>          | <b>Sehr schwer</b> |

### 4.3. Krankheitsschwere (MODS, Sepsis und Hämodynamik) bei überlebenden und versterbenden Patienten im Verlauf

#### 4.3.1. Septisches MODS

#### Serielles Monitoring des APACHE II Score (Schweregrad der Erkrankung, "MODS") und des Sepsis-Score nach Elebute & Stoner

Das serielle Schweregradmonitoring mittels APACHE II Score (Schweregrad der Erkrankung, "MODS") und mittels Sepsis-Score nach Elebute & Stoner ist in den Abb. 12 und 13 wiedergegeben.

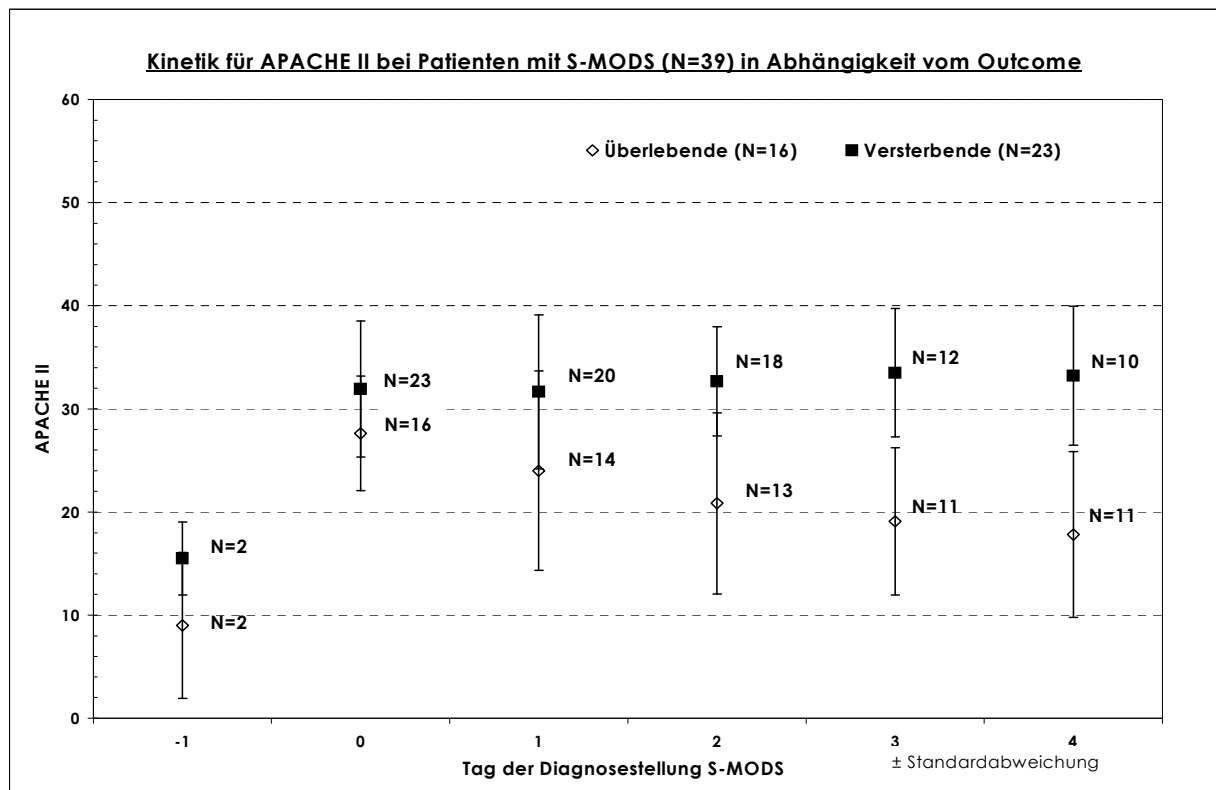


Abb.12: Kinetik des Schweregrads des MODS (APACHE II) bei S-MODS-Pat.

Tab.5: Kinetik des Schweregrads des MODS (APACHE II) bei S-MODS-Pat. mit Signifikanzen

| Tag der Diagn.stellg   | -1               |       | 0                |       | 1                |       | 2                |       | 3                    |       | 4                |       |
|------------------------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|----------------------|-------|------------------|-------|
|                        | N <sub>Pat</sub> | AP II | N <sub>Pat</sub> | AP II | N <sub>Pat</sub> | AP II | N <sub>Pat</sub> | AP II | N <sub>Pat</sub>     | AP II | N <sub>Pat</sub> | AP II |
| Überlebende            | 2                | 9,0   | 16               | 27,6  | 14               | 24,0  | 13               | 20,9  | 11                   | 19,1  | 11               | 17,8  |
| Versterbende           | 2                | 15,5  | 23               | 31,9  | 20               | 31,7  | 18               | 32,7  | 12                   | 33,5  | 10               | 33,2  |
| <b>Signifikanzen</b>   |                  |       |                  |       |                  |       |                  |       |                      |       |                  |       |
| p zum Tag 0-Überleb.   | 0,00002          |       |                  |       | 0,08             |       | 0,006            |       | 0,0002               |       | 0,00003          |       |
| p zum Tag 0-Versterb.  | 0,0001           |       |                  |       | 0,3              |       | 0,4              |       | 0,04                 |       | 0,4              |       |
| p Überleb. / Versterb. | 0,4              |       | 0,0002           |       | 0,00004          |       | 0,00003          |       | 8 * 10 <sup>-7</sup> |       | 0,00003          |       |

Besonders beeindruckend zeigt sich ein deutlicher, sprunghafter Anstieg des APACHE II zum Tag der Diagnosestellung S-MODS (0) sowohl in der Gruppe der überlebenden als auch der versterbenden Patienten, im Mittel von 9 auf 28 APACHE II -Pkt. (+ 19 Pkt./ Überlebende) und von 16 auf 32 APACHE II -Pkt. (+ 16 Pkt./ Versterbende).

Des Weiteren fallen im Verlauf ansteigende APACHE II -Werte in der Gruppe der Nichtüberlebenden im Gegensatz zu sinkenden Werten in der Gruppe der Überlebenden auf.

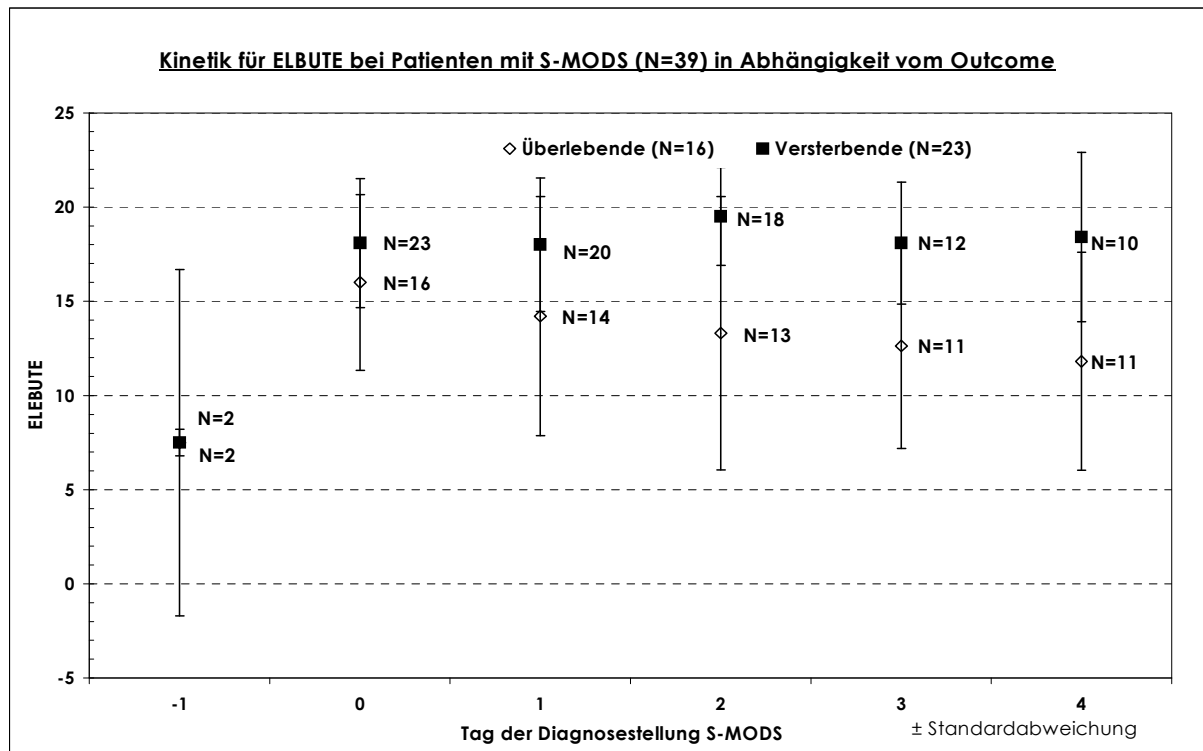


Abb.13: Kinetik des Schweregrads der Sepsis (ELEBUTE) bei S-MODS-Pat.

Tab.6: Kinetik des Schweregrads der Sepsis (ELEBUTE) bei S-MODS-Pat. mit Signifikanzen

| Tag der Diagn.stellg         | -1               |     | 0                |      | 1                |      | 2                |      | 3                |      | 4                |             |
|------------------------------|------------------|-----|------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|------------------|-------------|
|                              | N <sub>Pat</sub> | ELE | N <sub>Pat</sub> | ELE  | N <sub>Pat</sub> | ELE  | N <sub>Pat</sub> | ELE  | N <sub>Pat</sub> | ELE  | N <sub>Pat</sub> | ELE         |
| Überlebende                  | 2                | 7,5 | 16               | 16,0 | 14               | 14,2 | 13               | 13,3 | 11               | 12,6 | 11               | 11,8        |
| Versterbende                 | 2                | 7,5 | 23               | 18,1 | 20               | 18,0 | 18               | 19,5 | 12               | 18,1 | 10               | 18,4        |
| <b>Signifikanzen</b>         |                  |     |                  |      |                  |      |                  |      |                  |      |                  |             |
| <b>p zum Tag 0-Überleb.</b>  | 0,06             |     |                  |      | 0,50             |      | 0,15             |      | 0,09             |      |                  | 0,50        |
| <b>p zum Tag 0-Versterb.</b> | <b>0,00009</b>   |     |                  |      | 0,50             |      | 0,09             |      | 0,50             |      |                  | 0,33        |
| <b>p Überleb./Versterb.</b>  | 0,30             |     | <b>0,00005</b>   |      | <b>0,002</b>     |      | <b>0,00003</b>   |      | <b>0,001</b>     |      |                  | <b>0,02</b> |



Im Verlauf des Sepsis -Scores fällt auf, dass sich die Werte der überlebenden und versterbenden Patienten mit Beginn der Sepsis am Tag 0 kaum unterscheiden. Erst an den folgenden Tagen nimmt in der Gruppe der Versterbenden der Schweregrad der Sepsis noch weiter zu und bleibt auf hohem Niveau. Bei den Überlebenden kann ein in der Tendenz fallender Sepsis-Score beobachtet werden.

#### 4.3.2. NS-MODS

##### Kinetik des Schweregrads des MODS (APACHE II)

Wie bei den septischen MODS-Patienten zeigt sich auch in der Gruppe des NS-MODS ein sprunghafter Anstieg des APACHE II-Wertes zum Tag der Diagnosestellung. Die Versterbenden bieten am Tag 0 im Mittel deutlich höhere Werte als die Überlebenden, wobei es in beiden Gruppen zunächst zur Verringerung des Schweregrads des MODS kommt. Zum Zeitpunkt des Ausscheidens des letzten versterbenden Patienten steigt der APACHE II-Wert jedoch wieder an. Ab Tag 1 sind die Werte der Versterbenden aufgrund der Fallzahl (N= 2) nicht mehr aussagekräftig.

**Tab.7: Kinetik des Schweregrads des MODS (APACHE II) bei NS-MODS-Patienten**

| Tag der Diagn.stellg | -1               |       | 0                |       | 1                |       |
|----------------------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|                      | N <sub>Pat</sub> | AP II | N <sub>Pat</sub> | AP II | N <sub>Pat</sub> | AP II |
| Überlebende          | 4                | 13,3  | 43               | 25,2  | 34               | 19,4  |
| Versterbende         | 3                | 16,3  | 7                | 31,6  | 2                | 21,5  |

#### 4.4. Die Abhängigkeit der hämodynamischen Parameter vom Schweregrad der Erkrankung und der Sepsis bei Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS

##### 4.4.1. S-MODS

Im Folgenden wurde geprüft, ob und in welchem Maße die Ausprägung des MODS und der Sepsis die Herzfunktion bei den septischen und nichtseptischen Patienten beeinflusst.

##### **Abhängigkeit vom Schweregrad des MODS (APACHE II)**

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant (p< 0,05) nachgewiesen werden:

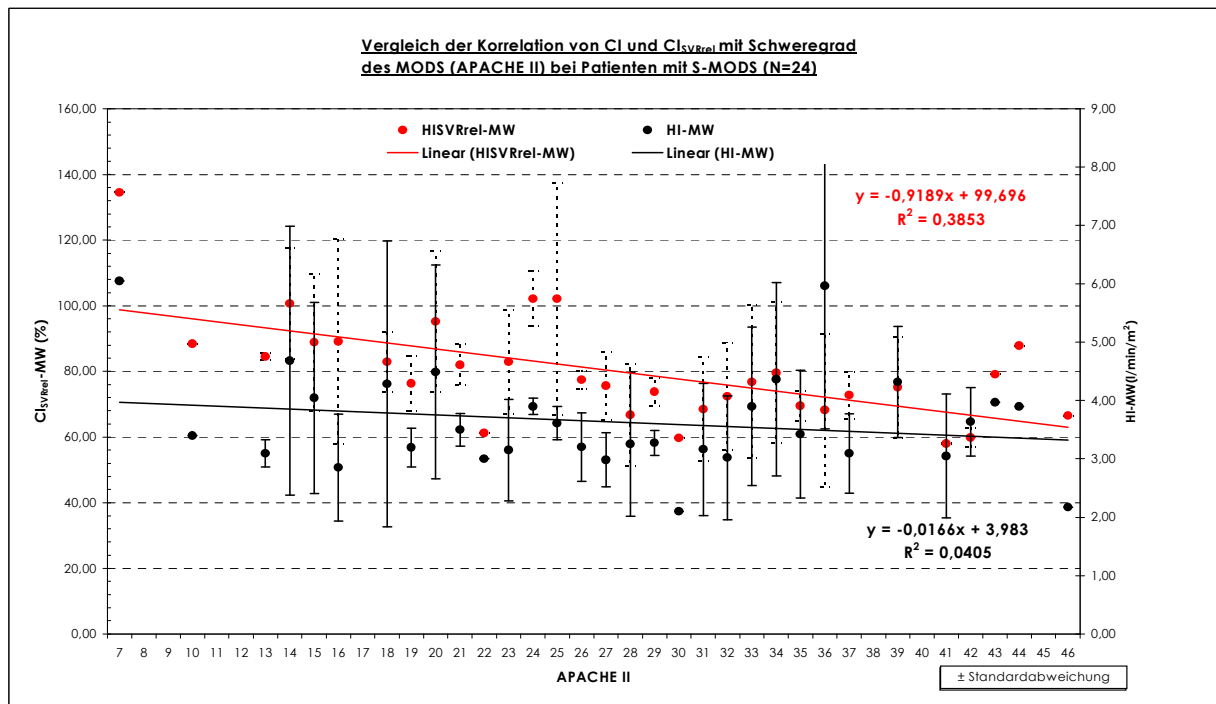
Je höher der Schweregrad des MODS:

- umso größer ist die Einschränkung der kardialen Pumpfunktion (**CO-**, **CI<sub>SVRrel</sub>**). Allerdings wird dieser Zusammenhang nur deutlich, wenn man die Werte SVR bezogen betrachtet.

**Tab.8: Abhängigkeit der hämodynamischen Parameter vom Schweregrad des MODS bei Patienten mit S-MODS**

| <u>Parameter (-MW)</u>     | <b>Gesamt</b>         |                 |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|
|                            | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p) |
| <b>CO</b>                  | 0,09                  | 0,10            |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,21</b>          | <b>0,002</b>    |
| <b>CI</b>                  | 0,11                  | 0,07            |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,22</b>          | <b>0,001</b>    |

- umso niedriger ist der **SVR**.
- umso höher ist die **Herzfrequenz**.
- umso höher sind **ZVD** und **PAPmean**.
- umso niedriger sind die **links- und rechtsventrikulären Schlagarbeitsindices**.
- umso niedriger der **MAP**.
- um so signifikant höher ist der **PCWP**.



**Abb.14: Vergleich der Korrelation von CI- und CI<sub>SVRrel</sub> mit dem Schweregrad des MODS (APACHE II) bei Patienten mit S-MODS (N=24) mit Darstellung der linearen Regressionsgeraden (Berechnungsformeln und R<sup>2</sup>-Bestimmtheitsmaß)**

Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis (ELEBUTE)

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant (p < 0,05) nachgewiesen werden:

Je höher der Schweregrad der Sepsis:

- umso signifikant niedriger sind die SVR-related Herzfunktionsparameter (**CO-**, **CI<sub>SVRrel</sub>**).

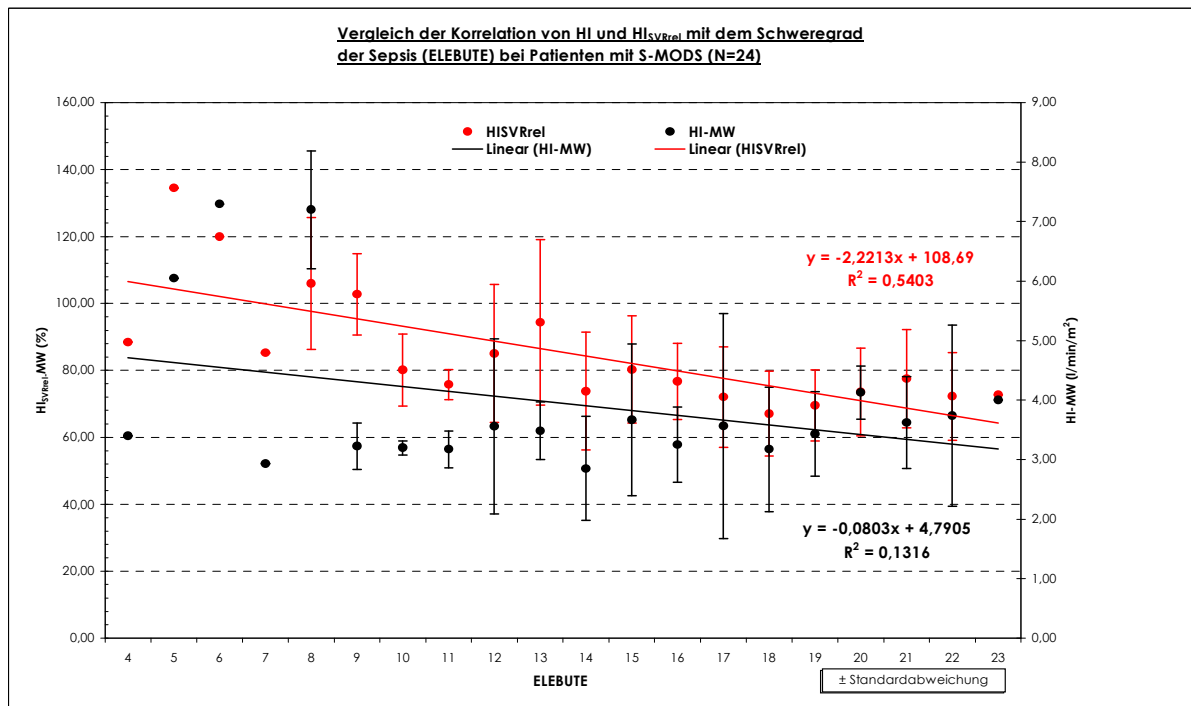
- umso hoch signifikant niedriger ist der **SVR**, als Ausdruck für eine zunehmende septische Vaskulopathie mit ausgeprägter Vasodilatation.
- umso höher ist der **PAPmean**.
- umso höher ist der **LVSWI**.
- umso signifikant höher ist der **RVSWI**.
- umso niedriger ist der **MAP**.
- umso höher ist der **PCWP**.

**Tab.9: Abhängigkeit der hämodynamischen Parameter vom Schweregrad des MODS bei Patienten mit S-MODS**

| <u>Parameter (-MW)</u>     | Gesamt                |                 |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|
|                            | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p) |
| <b>CO</b>                  | <b>0,13</b>           | <b>0,04</b>     |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,17</b>          | <b>0,008</b>    |
| <b>CI</b>                  | <b>0,15</b>           | <b>0,02</b>     |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,17</b>          | <b>0,01</b>     |

Für die **Herzfrequenz** und das **ZVD** konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zum Schweregrad der Sepsis nachgewiesen werden.

Betrachtet man auch in diesem Fall die **nicht** SVR-related Herzfunktionsparameter **CO**, **CI** und **SV**, bessert sich scheinbar die kardiale Pumpfunktion mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis (Positiver Korrelationskoeffizient). Durch den Bezug der Parameter auf den zugehörigen SVR mit Berechnung der SVRrel -Werte wird dies jedoch eindeutig widerlegt.



**Abb.15: Vergleich der Korrelation von CI- und CI<sub>SVRrel</sub> mit dem Schweregrad der Sepsis (ELEBUTE) bei Patienten mit S-MODS (N=24) mit Darstellung der linearen Regressionsgeraden (Berechnungsformeln und R<sup>2</sup>- Bestimmtheitsmaß)**

#### 4.4.2. NS-MODS

##### Abhängigkeit vom Schweregrad des MODS (APACHE II)

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden:

Je höher der Schweregrad des MODS:

- umso signifikant niedriger sind die SVR-related Herzfunktionsparameter. (**CO**-, **CI<sub>SVRrel</sub>**)
- umso höher ist die **Herzfrequenz**.
- umso höher sind der **ZVD** und der **PAPmean**.
- umso niedriger ist der **RVSWI** und **PVR**.
- umso höher ist der **MAP**.

Keine signifikanten Korrelationen konnten für den **SVR**, den **LVSWI** und **PCWP** ermittelt werden.

In der Gruppe des NS-MODS fällt auf, dass die nicht SVR –bezogenen Parameter CO, CI und SV deutliche negative signifikante Korrelationen zum Schweregrad des MODS zeigen. In diesem Fall wird die Kardiomyopathie nicht maskiert.

Da sich das NS-MODS durch einen Sepsis -Score nach ELEBUTE und STONER  $< 12$  definiert, wurde die Abhängigkeit der hämodynamischen Parameter von diesem Score nicht näher untersucht.

#### 4.4.3. Patienten mit S-MODS ohne kardiale Vorerkrankungen, Koronarsyndrom und kardiogenen Schock (N=5)

In den folgenden Kapiteln werden die Abhängigkeiten zwischen der kardialen Pumpfunktion und dem Schweregrad des MODS, der Sepsis und der Letalität dargestellt. Der Fokus richtet sich auf den Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Erkrankungen. Das ist vor allem sinnvoll vor dem Hintergrund, dass im internistisch-intensivmedizinischen Bereich viele Patienten mit kardialen Erkrankungen behandelt werden.

##### Abhängigkeit vom Schweregrad des MODS (APACHE II)

**Tab.10: Korrelation der hämodynamischen Parameter mit dem Schweregrad des MODS (APACHE II Score) bei Patienten mit S-MODS und ohne kardiale Erkrankung, ACS, kard.Schock**

| <u>Parameter (-MW)</u>     | <b>Gesamt</b>         |                 | <b>Überlebende(N=2)</b> |                 | <b>Versterbende (N=3)</b> |                 |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
|                            | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p) | Korrelationskoeff (r)   | Signifikanz (p) | Korrelationskoeff (r)     | Signifikanz (p) |
| <b>CO</b>                  | -0,12                 | 0,25            | -0,31                   | 0,25            | -0,10                     | 0,32            |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,57</b>          | <b>0,0003</b>   | <b>-0,67</b>            | <b>0,05</b>     | <b>-0,38</b>              | <b>0,03</b>     |
| <b>CI</b>                  | 0,14                  | 0,22            | -0,38                   | 0,20            | 0,23                      | 0,13            |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,49</b>          | <b>0,002</b>    | <b>-0,75</b>            | <b>0,03</b>     | <b>-0,33</b>              | <b>0,05</b>     |
| <b>SVR</b>                 | <b>-0,56</b>          | <b>0,0004</b>   | -0,04                   | 0,47            | <b>-0,55</b>              | <b>0,002</b>    |

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden:

Je höher der Schweregrad des MODS, umso höher ist die Einschränkung der Herzfunktion (CO -, CI -SVRrel). Dieser Zusammenhang wird erst durch den Bezug auf den zugehörigen SVR -Wert deutlich. Siehe Tab.9

Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis (ELEBUTE)

**Tab.11: Korrelation der hämodynamischen Parameter mit dem Schweregrad der Sepsis bei Patienten mit S-MODS und ohne kardiale Erkrankung oder Koronarsyndrom**

| <b>Parameter (-MW)</b>     | <b>Gesamt</b>         |                 | <b>Überlebende (N=2)</b> |                 | <b>Versterbende (N=3)</b> |                 |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
|                            | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p) | Korrelationskoeff (r)    | Signifikanz (p) | Korrelationskoeff (r)     | Signifikanz (p) |
| <b>CO</b>                  | 0,27                  | 0,07            | -0,06                    | 0,45            | <b>0,52</b>               | <b>0,004</b>    |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,30</b>          | <b>0,05</b>     | -0,11                    | 0,41            | -0,03                     | 0,45            |
| <b>CI</b>                  | <b>0,50</b>           | <b>0,002</b>    | -0,03                    | 0,48            | <b>0,74</b>               | <b>0,00001</b>  |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> | -0,03                 | 0,43            | 0,11                     | 0,41            | 0,18                      | 0,20            |
| <b>SVR</b>                 | <b>-0,59</b>          | <b>0,0002</b>   | 0,22                     | 0,32            | <b>-0,64</b>              | <b>0,0003</b>   |

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden:

Je höher der Schweregrad der Sepsis:

- umso eingeschränkter ist die kardiale Pumpleistung (CO<sub>SVRrel</sub>).
- umso niedriger der SVR.

Abhängigkeit der ITS-Letalität von den hämodynamischen Parametern

Beim Vergleich zwischen den hämodynamischen Parametern der überlebten und verstorbenen Patienten konnte gezeigt werden, dass die SVR-related kardialen Pumpleistungen (CO- und CI<sub>SVRrel</sub>) und der SVR bei den Verstorbenen signifikant niedriger waren als bei den Überlebten.

**Tab.12: Hämodynamischen Parameter in Abhängigkeit von der ITS-Letalität**

| <b>Parameter (-MW)</b>     | <b>Signifikanz (p)</b> |
|----------------------------|------------------------|
| <b>CO</b>                  | 0,10                   |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> | <b>0,003</b>           |
| <b>CI</b>                  | 0,49                   |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> | <b>0,05</b>            |
| <b>SVR</b>                 | <b>0,05</b>            |

#### 4.4.4. Patienten mit S-MODS mit kardialen Vorerkrankungen, kardiogenem Schock oder akutem Koronarsyndrom (N=18)

Abhängigkeit vom Schweregrad des MODS (APACHE II)

**Tab.13: Korrelation der hämodynamischen Parameter mit dem Schweregrad des MODS (APACHE II Score) bei Patienten mit S-MODS, kardialer Erkrankung, kardiogenem Schock oder akutem Koronarsyndrom**

| <b>Parameter (-MW)</b>     | <b>Gesamt</b>         |                               | <b>Überlebende(N=5)</b> |                              | <b>Versterbende (N=13)</b> |                              |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                            | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p)               | Korrelationskoeff (r)   | Signifikanz (p)              | Korrelationskoeff (r)      | Signifikanz (p)              |
| <b>CO</b>                  | 0,002                 | 0,49                          | <b>0,24</b>             | <b>0,01</b>                  | <b>0,27</b>                | <b>0,0006</b>                |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,42</b>          | <b>4,3 x 10<sup>-11</sup></b> | <b>-0,34</b>            | <b>0,0006</b>                | -0,09                      | 0,14                         |
| <b>CI</b>                  | -0,04                 | 0,28                          | 0,09                    | 0,21                         | <b>0,19</b>                | <b>0,01</b>                  |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,47</b>          | <b>4,4 x 10<sup>-14</sup></b> | <b>-0,47</b>            | <b>1,8 x 10<sup>-6</sup></b> | <b>-0,18</b>               | <b>0,02</b>                  |
| <b>SVR</b>                 | <b>-0,22</b>          | <b>0,0004</b>                 | <b>-0,34</b>            | <b>0,0005</b>                | <b>-0,32</b>               | <b>5,4 x 10<sup>-5</sup></b> |

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant (p< 0,05) nachgewiesen werden:

Je ausgeprägter das MODS, umso niedriger der SVR, CO<sub>SVRrel</sub>, CI<sub>SVRrel</sub> und umso ungünstiger die Prognose.

Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis (ELEBUTE)

**Tab.14: Korrelation der hämodynamischen Parameter mit dem Schweregrad der Sepsis bei Patienten mit S-MODS und kardialer Erkrankung, kardiogenem Schock oder akutem Koronarsyndrom**

| <b>Parameter (-MW)</b>     | <b>Gesamt</b>         |                               | <b>Überlebende (N=5)</b> |                               | <b>Versterbende (N=13)</b> |               |
|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------|
|                            | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p)               | Korrelationskoeff (r)    | Signifikanz (p)               | Korrelationskoeff (r)      | Signifik. (p) |
| <b>CO</b>                  | 0,06                  | 0,19                          | <b>0,59</b>              | <b>5,7 x 10<sup>-10</sup></b> | 0,12                       | 0,08          |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,34</b>          | <b>1,1 x 10<sup>-7</sup></b>  | -0,08                    | 0,22                          | <b>-0,14</b>               | <b>0,05</b>   |
| <b>CI</b>                  | -0,01                 | 0,42                          | <b>0,31</b>              | <b>0,002</b>                  | 0,06                       | 0,26          |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> | <b>-0,43</b>          | <b>5,5 x 10<sup>-12</sup></b> | <b>-0,33</b>             | <b>0,0009</b>                 | <b>-0,29</b>               | <b>0,0004</b> |
| <b>SVR</b>                 | <b>-0,28</b>          | <b>1,1 x 10<sup>-5</sup></b>  | <b>-0,51</b>             | <b>2,0 x 10<sup>-7</sup></b>  | <b>-0,25</b>               | <b>0,002</b>  |

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant (p< 0,05) nachgewiesen werden:

Je höher der Schweregrad der Sepsis:

- umso schwerer die Funktionseinschränkung des Herzens, was jedoch erst durch den Bezug der Herzleistung auf den zugehörigen SVR deutlich wird. (CO- und CI<sub>SVRrel</sub>).
- umso niedriger der SVR.

#### 4.4.5. MODS -Patienten mit kardiogenem Schock (N=20)

Definition „Kardiogener Schock“:

1. Hypotension (systol. Blutdruck < 90 mmHg) seit mind. 30 min oder Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren oder der IABP zur Aufrechterhaltung des systolischen Blutdrucks  $\geq 90$  mmHg
2. Klinische Zeichen der Endorgan-Hypoperfusion (Kühle Extremitäten oder Diurese < 30 ml/h bei HF  $\geq 60$ /min)
3. **PCWP  $\geq 15$  mmHg und CI  $\leq 2,2$  l/min/m<sup>2</sup> [34]**

Dieser Gruppe wurden nur diejenigen Patienten zugeordnet, welche vor Entwicklung des MODS bereits einen kardiogenen Schock hatten, meist sind dies Patienten mit einem infarktbedingtem kardiogenen Schock (N=11).

Abhängigkeit vom Schweregrad des MODS (APACHE II)

**Tab.15: Korrelation der hämodynamischen Parameter mit dem Schweregrad des MODS bei Patienten mit MODS und kardiogenem Schock**

| <u>Parameter</u>           | <b>Gesamt</b>     |                       | <b>Überlebende (N=10)</b>     |                       | <b>Versterbende (N=10)</b> |                       |                               |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|
|                            | <u>Mittelwert</u> | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p)               | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p)            | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p)               |
| <b>CO</b>                  |                   | <b>-0,27</b>          | <b>0,2 * 10<sup>-6</sup></b>  | -0,11                 | 0,06                       | <b>-0,24</b>          | <b>0,002</b>                  |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b> |                   | <b>-0,40</b>          | <b>0,4 * 10<sup>-14</sup></b> | <b>-0,24</b>          | <b>0,0006</b>              | <b>-0,42</b>          | <b>0,4 * 10<sup>-7</sup></b>  |
| <b>CI</b>                  |                   | <b>-0,28</b>          | <b>0,7 * 10<sup>-7</sup></b>  | <b>-0,13</b>          | <b>0,04</b>                | <b>-0,28</b>          | <b>0,0002</b>                 |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b> |                   | <b>-0,31</b>          | <b>0,4 * 10<sup>-21</sup></b> | <b>-0,19</b>          | <b>0,004</b>               | <b>-0,49</b>          | <b>0,7 * 10<sup>-10</sup></b> |
| <b>SVR</b>                 |                   | -0,02                 | 0,34                          | <b>-0,15</b>          | <b>0,02</b>                | -0,10                 | 0,1                           |

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant (p< 0,05) nachgewiesen werden:

Je höher der Schweregrad des MODS, umso höher ist die Einschränkung der kardialen Pumpfunktion. Dabei fällt im Vergleich zu den anderen bisher untersuchten Patientengruppen die hohe statistische Signifikanz in allen Untergruppierungen auf, die jedoch bei den SVR-related Parametern noch besser ist.

## Abhängigkeit vom Schweregrad der Sepsis (ELEBUTE)

**Tab.16: Korrelation der hämodynamischen Parameter mit dem Schweregrad der Sepsis bei Patienten mit MODS und kardiogenem Schock**

| <u>Parameter</u><br><u>Mittelwert</u> | <b>Gesamt</b>         |                              | <b>Überlebende (N=10)</b> |                               | <b>Versterbende (N=10)</b> |                 |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------|
|                                       | Korrelationskoeff (r) | Signifikanz (p)              | Korrelationskoeff (r)     | Signifikanz (p)               | Korrelationskoeff (r)      | Signifikanz (p) |
| <b>CO</b>                             | 0,07                  | 0,09                         | <b>0,34</b>               | <b>0,8 * 10<sup>-6</sup></b>  | 0,04                       | 0,33            |
| <b>CO<sub>SVRrel</sub></b>            | <b>-0,2</b>           | <b>0,00008</b>               | 0,03                      | 0,33                          | <b>-0,2</b>                | <b>0,005</b>    |
| <b>CI</b>                             | <b>0,09</b>           | <b>0,04</b>                  | <b>0,28</b>               | <b>0,4 * 10<sup>-4</sup></b>  | <b>0,16</b>                | <b>0,03</b>     |
| <b>CI<sub>SVRrel</sub></b>            | <b>-0,16</b>          | <b>0,001</b>                 | 0,10                      | 0,09                          | <b>-0,14</b>               | <b>0,04</b>     |
| <b>SVR</b>                            | <b>-0,3</b>           | <b>0,4 * 10<sup>-8</sup></b> | <b>-0,45</b>              | <b>0,6 * 10<sup>-10</sup></b> | <b>-0,26</b>               | <b>0,0006</b>   |

Folgende Zusammenhänge konnten statistisch signifikant (p< 0,05) nachgewiesen werden:

Je höher der Schweregrad der Sepsis:

- umso niedriger sind die SVR -related Herzfunktionsparameter in der Gesamtgruppe und bei den Versterbenden.
- umso niedriger ist der SVR mit einer sehr hohen statistischen Signifikanz in allen Gruppen.

Ohne Bezug der Herzfunktionsparameter (CO,CI) auf den Gefäßwiderstand scheint sich die kardiale Pumpleistung mit zunehmender Schwere der Sepsis sogar zu verbessern, aber auch hier kann deutlich gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung des jeweiligen SVR (CO<sub>SVRrel</sub>, CI<sub>SVRrel</sub>) die Pumpfunktion abnimmt (siehe Tab.16: negativer Korrelationskoeffizient mit hoher Signifikanz). Dieses trifft auf die Gesamtgruppe und die Versterbenden zu. Bei den Überlebenden nehmen trotz SVR-Bezug die CO- und CI-Werte mit höheren ELEBUTE-Werten zu, was ein Hinweis auf eine mögliche prognostische Relevanz der CO<sub>SVRrel</sub>- und CI<sub>SVRrel</sub>-Werte sein könnte. In Gruppe der Patienten mit kardiogenem Schock zeigt sich ein deutlich stärkerer Zusammenhang zwischen Höhe des Sepsis -Scores und CO<sub>SVRrel</sub>, CI<sub>SVRrel</sub> sowie SVR -Werten als in der Gesamtgruppe des S-MODS.

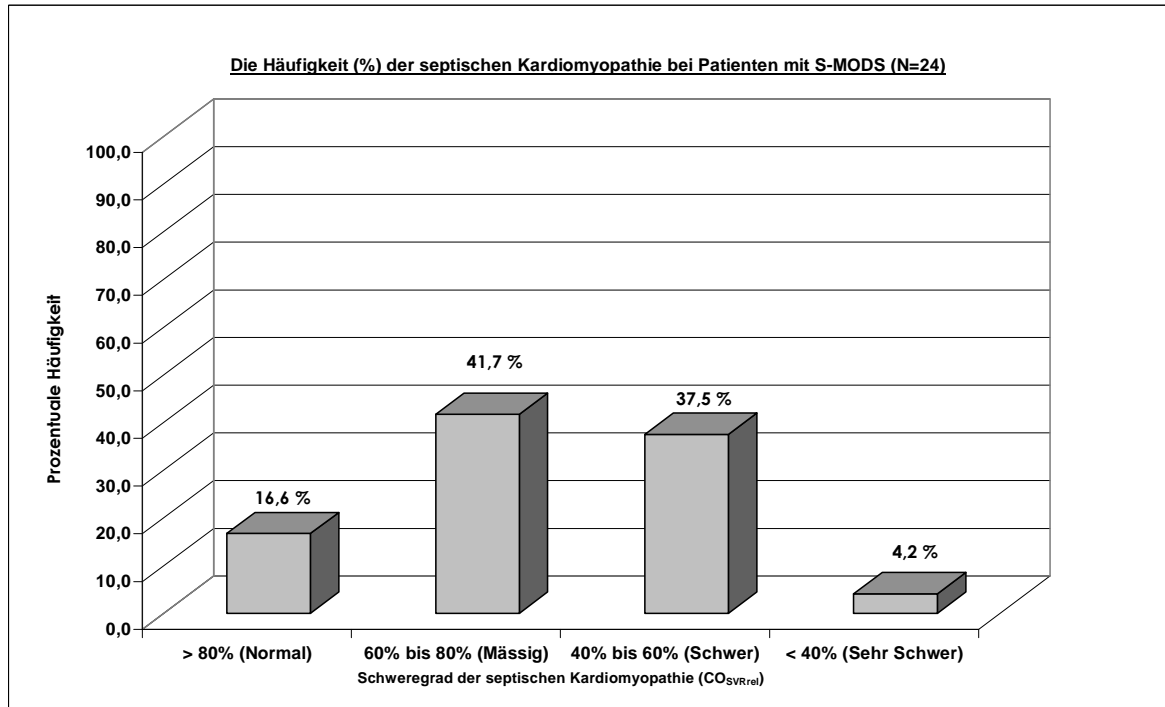
Die SVR-related Werte für CO und CI korrelieren besser mit dem Schweregrad des MODS als mit dem der Sepsis.

### **4.5. Die Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie**

In der Gruppe des S-MODS fanden sich 20 von 24 Patienten (83,3%) mit einer septischen Kardiomyopathie, d.h. mit einer definitionsgemäß mindestens einmal ermittelten Einschränkung der Herzfunktion unter 80% der Norm (CO<sub>SVRrel</sub> < 80%). Beim NS-MODS wurden bei 7 von 7 Patienten (100%) mindestens einmal CO<sub>SVRrel</sub>-Werte unter 80% der Norm berechnet.

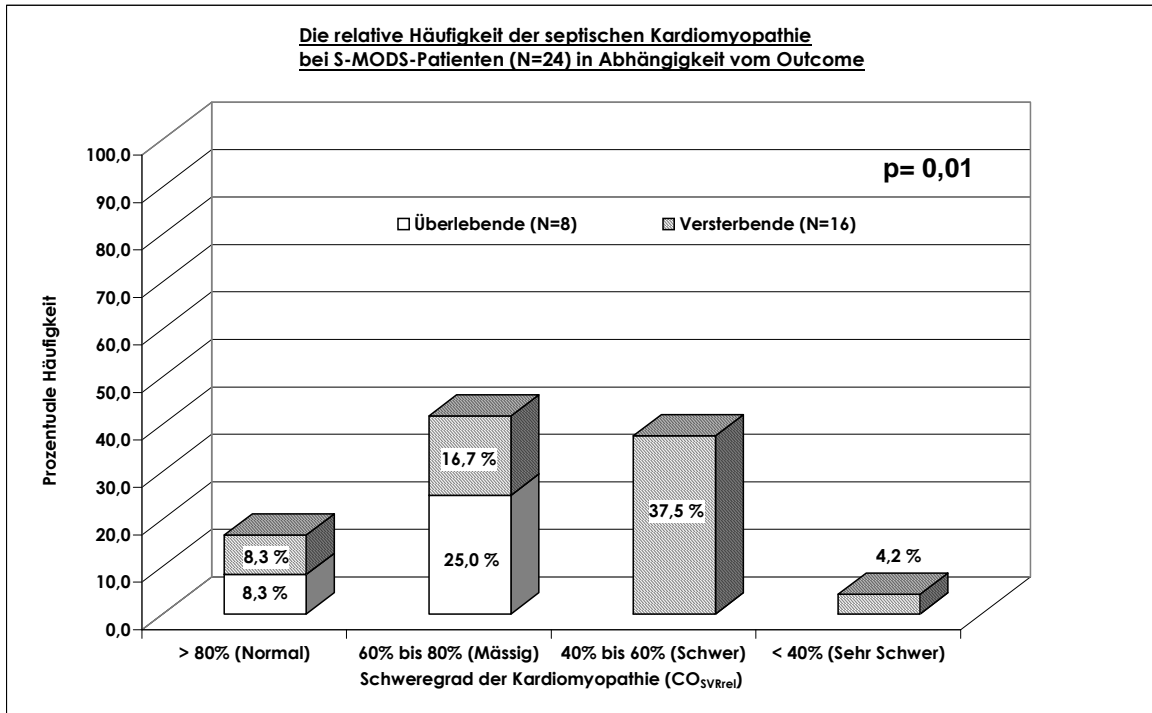


Die Werte für die relativen Häufigkeiten wurden wie folgt ermittelt: Nach der Einteilung in die Schweregrade der Kardiomyopathie wurde bei jedem Patienten die jeweils mindestens einmal aufgetretene schwerste Pumpfunktionseinschränkung als Relevante zur Klassifizierung in die einzelnen Gruppen herangezogen.

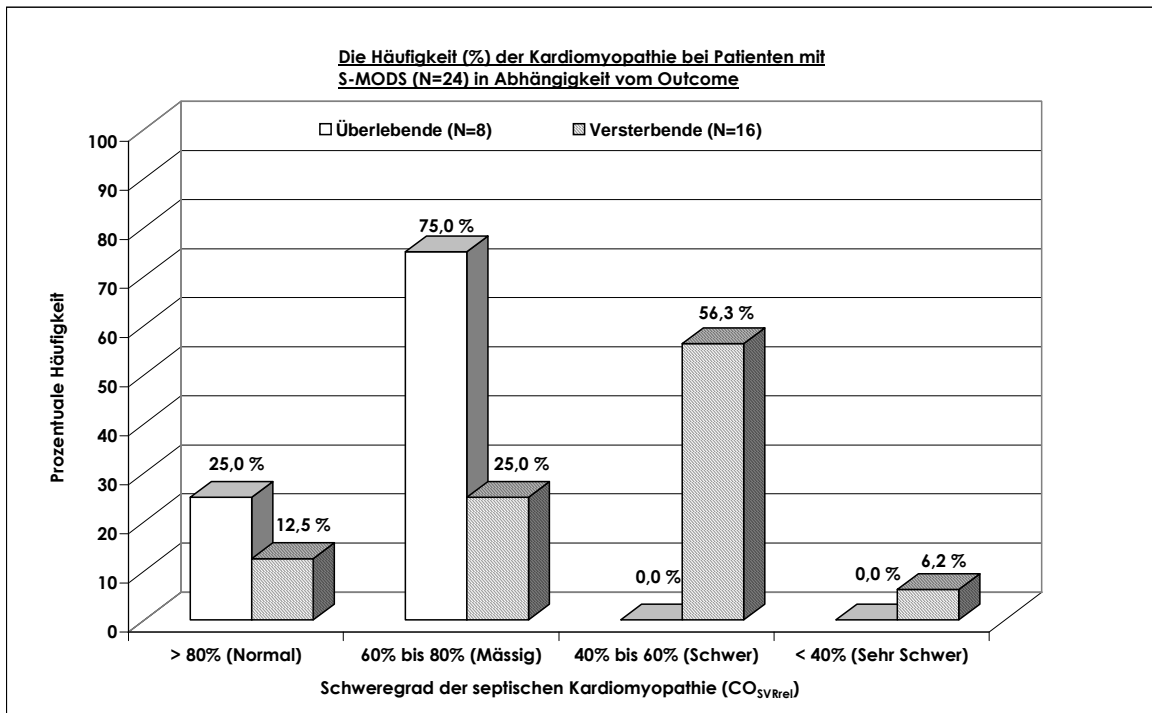


**Abb.16: Häufigkeit der Schweregrade der septischen Kardiomyopathie (CO<sub>SVRrel</sub>)**

Bei den Patienten mit S-MODS wurde ein hochsignifikanter Unterschied in der Verteilung des Schweregrads der Herzfunktionseinschränkung zwischen den Gruppen der Überlebenden und Versterbenden festgestellt. Je schlechter die kardiale Pumpfunktion, umso größer der Anteil der Versterbenden im Vergleich zu den Überlebenden. Bei überlebenden Patienten wurden keine Herzfunktionseinschränkungen unter 60% gefunden. Dies könnte ein Hinweis auf eine mögliche prognostische Relevanz des SVRrelated-Herzeitvolumens/ Herzindex sein.



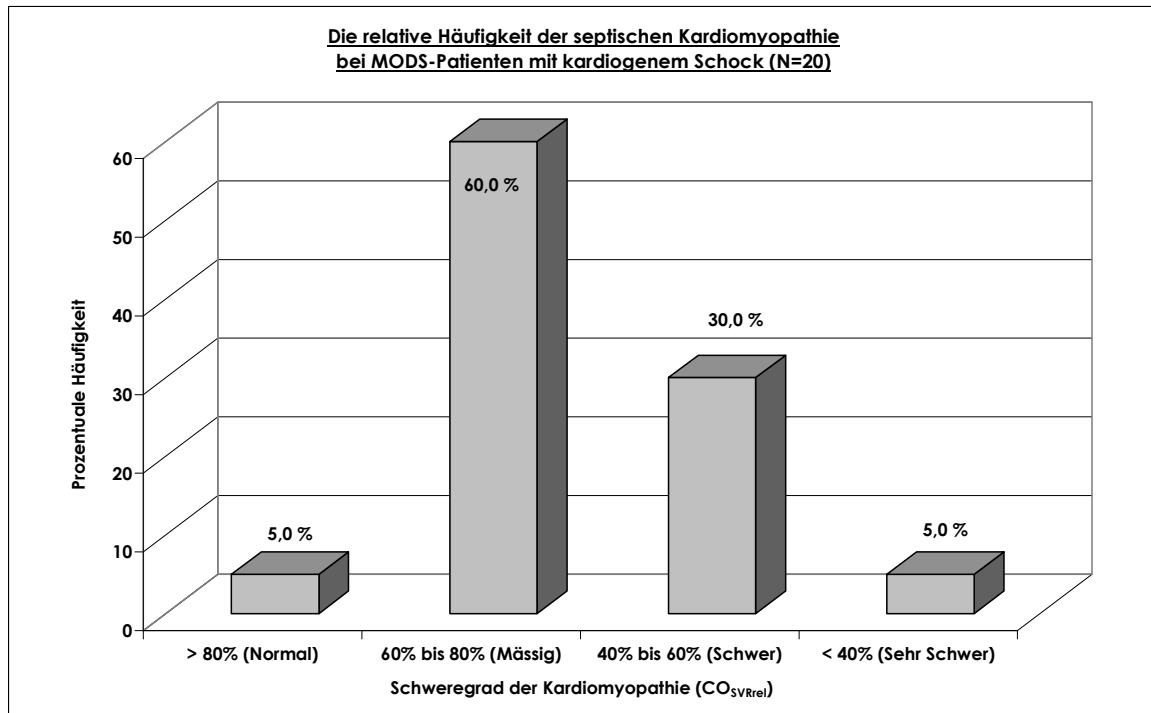
**Abb.17: Vergleich der Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie ( $CO_{SVRel}$ ) zwischen Überlebenden und Versterbenden beim S-MODS (Relative Häufigkeiten der Untergruppen bezogen auf die Gesamtgruppe je Schweregrad)**



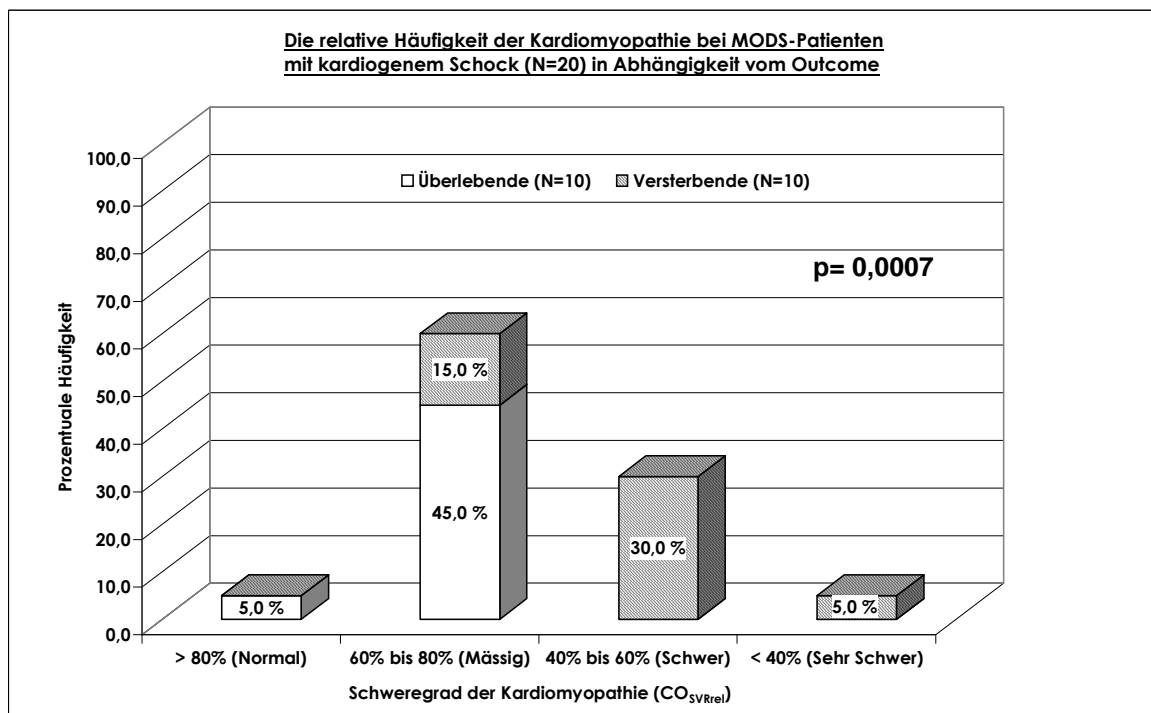
**Abb.18: Vergleich der Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie ( $CO_{SVRel}$ ) zwischen Überlebenden und Versterbenden beim S-MODS (Relative Häufigkeiten je Schweregrad bezogen auf die jeweilige Untergruppe)**

MODS-Patienten mit kardiogenem Schock (N=20; ITS-Letalität: 50%) zeigten mit einer relativen Häufigkeit von 35% eine Einschränkung der kardialen Leistung auf unter 60% und damit eine schwere bis sehr schwere Kardiomyopathie. Aus Abb.20 wird ersichtlich, dass

diese Patienten verstarben. Nur 5% der Patienten mit kardiogenem Schock hatten eine normale Pumpfunktion, also definitionsgemäß eine Herzleistung von mehr als 80% der Norm, wobei diese Patienten überlebten. Der Schweregrad der Kardiomyopathie, demnach die Höhe des  $CO_{SVRel}$ , scheint also eine prognostische Relevanz für das Outcome der Patienten zu haben.

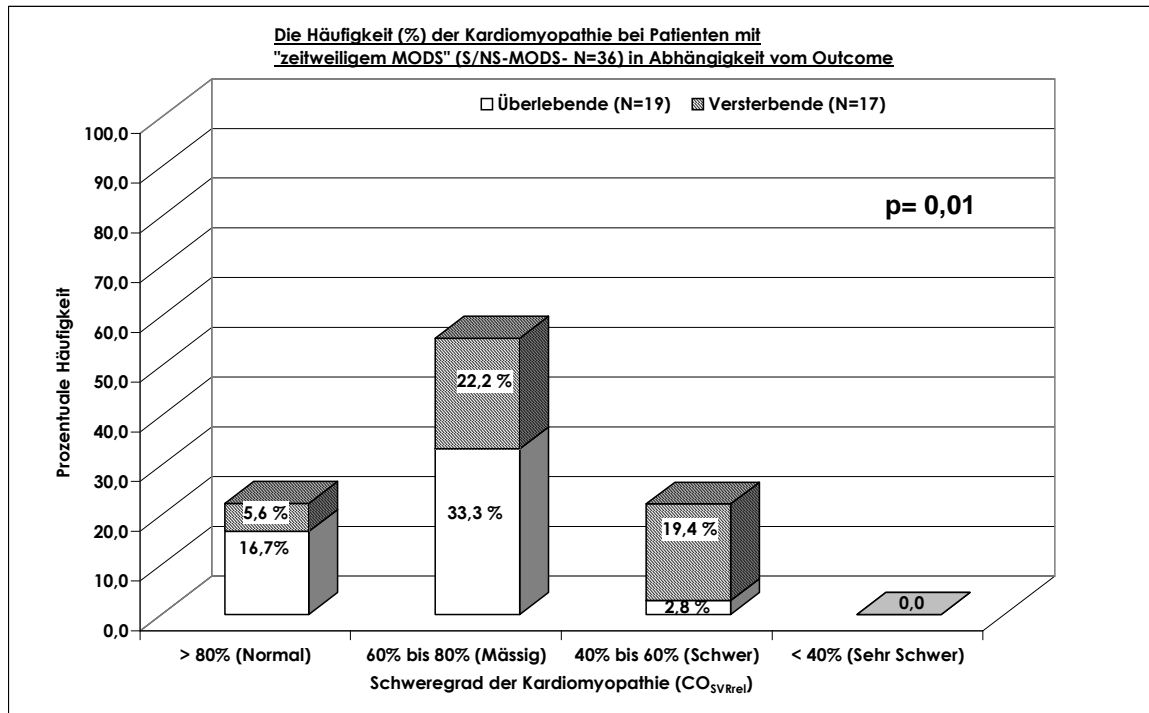


**Abb.19: Häufigkeit der Kardiomyopathie bei MODS-Patienten mit kardiogenem Schock**



**Abb.20: Häufigkeit der Kardiomyopathie bei MODS-Patienten mit kardiogenem Schock in Abhängigkeit vom Outcome**

Auch bei der Betrachtung der Verteilung der Schweregrade der septischen Kardiomyopathie bei den Patienten mit „zeitweilig septischem Verlauf (S/NS-MODS)“ (Abb.21) fällt auf, dass bei den Überlebenden die kardiale Pumpfunktion nur mäßig eingeschränkt (33,3% von insgesamt 36 S/NS-MODS-Pat.) oder sogar normal war (16,7%). Nur 2,8% von 36 Pat zeigten eine schwere Kardiomyopathie im Gegensatz zu den versterbenden Patienten, die hier einen deutlich höheren Anteil mit 19,4% von 36 aufwiesen.



**Abb.21: Häufigkeit der Kardiomyopathie bei MODS-Patienten mit „zeitweilig septischem Verlauf“ (S/NS-MODS) in Abhängigkeit vom Outcome**

Auf die Darstellung der Schweregradverteilung der Kardiomyopathie beim NS-MODS wurde auf Grund der zu geringen Fallzahl von 7 Patienten mit hämodynamischen Daten bewusst verzichtet.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Nachweis und Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie**

Schwerpunkte der Promotionsarbeit stellen der Nachweis und die Darstellung der Quantifizierbarkeit der septischen und SIRS- Kardiomyopathie dar.

Bisher standen lediglich auf die Nachlast Herzgesunder ( $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ ) normierte Referenzwerte für Herzfunktionsparameter zur Verfügung. Durch die Entwicklung eines empirischen mathematisch-statistischen Modells wurde eine „Normkurve“ für die kardiale Pumpfunktion bei septisch bedingter erniedrigter Nachlast (z.B.  $300 \text{ dyn} \times \text{cm}^{-5} \times \text{s}$ ) erstellt. Somit können anscheinend kompensatorisch gesteigerte kardiale Leistungsparameter als für den dazugehörigen Gefäßwiderstand zur Aufrechterhaltung einer normalen Kreislaufsituation unzureichend entlarvt und somit die septische Kardiomyopathie nachgewiesen werden. Parrillo und Mitarbeiter haben bereits Anfang der 80er Jahre gezeigt, dass das im septischen Schock erhöhte „cardiac output“ (CO) für den gleichzeitig vorliegenden deutlich erniedrigten SVR inadäquat gesteigert ist [61, 63].

Über den Zeitraum eines Jahres, von April/1998 bis März/1999, wurden bei Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS die Herzfunktionsparameter mittels Pulmonalarterienkatheter-Monitoring täglich in diskontinuierlichen Mehrfachmessungen bestimmt. Dabei interessierten vor allem die HZV-/HI und SVR- Werte. Die Korrelation von HZV und SVR ist sehr breit gestreut, ersichtlich an der graphischen Darstellung als Punktwolke, deren obere Begrenzung die Abhängigkeit der genannten Parameter bei in der Sepsis nicht geschädigten, „gesunden“ Herzen widerspiegelt (Abb.9). Durch das errechnete mathematisch-statistische Modell (Kap. 4.2.) wird diese Normkurve als Formel beschrieben. Somit kann für jeden gegebenen Gefäßwiderstand das so genannte Soll- HZV ermittelt werden. Aus der Berechnung des prozentualen Verhältnisses vom Ist- zum Soll- Wert wird die Einschränkung der kardialen Pumpleistung im Vergleich zum nichtgeschädigten Herzen bestimmt. Das bedeutet, dass dadurch erstmals der Nachweis und Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie möglich ist.

Die beschriebene Methode basiert auf einem empirischen Modell, d.h. die Auswahl der statistischen Formel, die zur Berechnung der angenommenen Normkurve angewandt wurde, erfolgte begründet auf der Vorstellung, dass bei einem gegebenen Gefäßwiderstand, das Herz eines nicht kardial beeinträchtigten Patienten eine bessere Pumpleistung (höhere HZV/ HI-Werte) zeigt als das Herz eines Patienten mit SIRS-/septischer Kardiomyopathie.

Die errechnete Formel kommt der Beschreibung der obereren Grenze der Punktwolke am nächsten. Allerdings beruht die Berechnung auf einem Datenpool von lediglich 24 Patienten mit septischem MODS.

Die hämodynamischen Daten sind über diskontinuierliche Messungen erhoben wurden. Zur Validierung der Formel sind umfangreichere hämodynamische Messungen mittels jetzt zur Verfügung stehenden kontinuierlichen Methoden notwendig.

## **5.2. Vergleich mit anderen Verfahren der Diagnostik und Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie**

Im Vergleich der dargestellten Methode der Quantifizierbarkeit der septischen Kardiomyopathie können andere diagnostische Verfahren die Herzschädigung untermauern. Wird bei septischen Patienten täglich ein EKG registriert und CK-MB sowie Troponin bestimmt, findet man bei 30-80% dieser Patienten erhöhte Troponin T-I-Werte und unspezifische EKG-Veränderungen (ST-Streckensenkung und T-Negativierung) - wie bei einem Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI). Diese erhöhten Werte korrelieren mit einem hohen Noradrenalinbedarf und einer ungünstigen Prognose [86, 101, 53].

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte Spiegel natriuretischer Peptide (**BNP**= natriuretisches Peptid B= brain natriuretic peptide/ **NT-proBNP**= N-terminales pro-BNP= stabileres, N-terminales Spaltprodukt von proBNP), mit einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion in der Sepsis einhergehen [11, 17, 18, 43, 100].

Durch die in der Sepsis oft ausgeprägte Nachlastsenkung unterschätzt die Echokardiographie sehr häufig das Ausmaß der septischen Kardiomyopathie, obwohl bei ca. 50 % der Patienten mit Sepsis eine systolische Pumpfunktionseinschränkung nachweisbar ist [45, 18]. Bei Patienten mit septischem Schock unterschiedlicher Ätiologie zeigt sich echokardiografisch eine ausgeprägte Myokarddepression. Dabei wurde der linksventrikuläre Schlagarbeits-Index (LVSWI) als klinischer Inotropie-Parameter gemessen [72].

Die Berechnung des Cardiac Power/Cardiac Power Index (Cpi) als Produkt von mittlerem Blutdruck (MAP) und Herzfluss ( $Cpi = MAP \times HI \times 0,0022 \text{ (W} \times \text{m}^{-2})$ ) in Relation zum systemischen Gefäßwiderstand stellt eine neue Möglichkeit zur Bestimmung der Einschränkung der Herzfunktion dar. Cpi-Werte von 0,5-1,0  $\text{W} \times \text{m}^{-2}$  sind charakteristisch für den septischen Schock bei einem systemischen Gefäßwiderstands-Index (SVRI) von  $< 1.500 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-3}$ , Normalwerte liegen im Bereich Cpi 0,5 - 0,7 und SVRI von 1.000 - 2.500 [20, 53].

Mit den erläuterten diagnostischen Verfahren können Aussagen zum Vorhandensein einer septischen Kardiomyopathie getroffen werden. Es werden lediglich indirekte Parameter der Herzfunktion wie z.B. Troponin T-I, ST-Streckensenkung, T-Negativierung und BNP gemessen.

Im Vergleich dazu bietet die im Rahmen der Promotionsarbeit entwickelte Methode die Möglichkeit, konkrete Zahlenwerte zur tatsächlichen Einschränkung der kardialen Pumpfunktion in der Sepsis unter Beachtung der septisch bedingten erniedrigten systemischen Gefäßwiderstände zu berechnen. Auf diese Weise kann erstmals der Schweregrad der

septischen Kardiomyopathie quantifiziert und die Herzfunktion zwischen Patienten und Patientengruppen mit unterschiedlichen SVR-Werten verglichen werden.

### **5.3. Methodik**

Parrillo untersuchte Anfang der 80er Jahre die Herzfunktion im septischen Schock mittels der Methode der Radionuklidventrikulographie [61, 63], ein nicht-invasives diagnostisches Verfahren, bei dem die regionale und globale myokardiale Kontraktilität untersucht wird [103]. Ein sich vorwiegend im Blutpool befindliches Radiopharmakon ( $^{99m}\text{Tc}$ -Erythrozyten) wird intravenös injiziert. Bei der sogenannten First-pass-Technik erfolgt die Abbildung des Verlaufs des Bolus durch das venöse System in den rechten Vorhof, rechten Ventrikel über die Lungengefäße in den linken Vorhof und linken Ventrikel mittels Gamma-Kamera. Daraus lässt sich die rechts- und linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Herzens berechnen [103].

Im Vergleich zu dieser jedoch sehr aufwendigen Methode stellt die Bestimmung der Herzfunktion über die Pulmonalarterienkathetermessung, die auch im Rahmen dieser Promotionsarbeit zur Berechnung der SVR-abhängigen Herzfunktionsparameter genutzt wurde, eine für den klinischen Alltag auf der Intensivstation wesentlich praktikablere Lösung dar.

Diese Methode wird bereits seit den 70er Jahren zur Therapiesteuerung nicht nur bei schweren Schockzuständen infolge Sepsis, sondern auch bei akuter Linksherzinsuffizienz, in der Herzchirurgie und bei akutem Lungenversagen und zur Diagnostik anderer Herzerkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit im Herzkatheterlabor eingesetzt.

Die HZV-Messung erfolgt über einen Vier-Lumen-Katheter nach Swan-Ganz und der Thermodilutionsmethode. Als Nachteil ist die Diskontinuität der Messungen und die indirekte Bewertung der linksventrikulären Funktion anzusehen, da lediglich die Herzförderleistung des rechten Ventrikels gemessen und daraus Rückschlüsse auf den linken Ventrikel gezogen werden. Außerdem kann es durch die Lage des Katheters zu ernsthaften Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Lungenembolien, Gefäßrupturen und Schädigungen der Herzklappen kommen.

Seit Mitte der 90er Jahre steht mit der PiCCO- Methode ein neues System zur Verfügung mit der Möglichkeit eines kontinuierlichen hämodynamischen und zusätzlich auch volumetrischen Monitorings. Diese Methode zeichnet sich u.a. durch eine geringere Invasivität im Vergleich zum Pulmonalkatheter aus. Das HZV wird sowohl diskontinuierlich mittels transpulmonaler Thermodilutionstechnik, als auch kontinuierlich durch arterielle Pulsconturanalyse ermittelt. Auf diese Weise können Veränderungen der Herzfunktionsparameter sofort erkannt werden. Ein zusätzlicher Katheter wird meistens nicht benötigt, da bereits liegende Zentralvenenkatheter (ZVK) genutzt werden können. Damit sinkt das Risiko möglicher schwerwiegender Komplikationen. Im Vergleich zur Pulmonalkathetermessung werden weitere volumetrische Daten gemessen wie die Globale Auswurfraction (GEF) zur Be-

wertung einer Herzmuskelinsuffizienz und der kardiale Funktionsindex (CFI) als vorlastunabhängiger Herzleistungsindex. Die Parameter globales enddiastolisches Volumen (GEDV), intrathorakales Blutvolumen (ITBV) in Verbindung mit extravaskulärem Lungenwasser (EVLW) sind leichter in der klinischen Praxis zu interpretieren als die Druckmesswerte ZVD und PCWP.

Zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten für die vorliegende Promotionsarbeit war das hämodynamische Monitoring der Patienten auf der Intensivstation nur diskontinuierlich mittels Pulmonalkatheter möglich. Über die jetzt zur Verfügung stehende kontinuierliche Messung der Herzfunktionsparameter (PiCCO) könnten größere Datenmengen (HZV/Hi in Abhängigkeit vom SVR) pro Patient und pro Untersuchungstag erfasst werden. Damit wäre die Datenbasis zur Berechnung der Formel für das Soll-Herzzeitvolumen in Abhängigkeit vom SVR (siehe Kap. 4.2.) deutlich erweitert.

#### **5.4. Häufigkeit und Prognose der quantifizierten septischen Kardiomyopathie**

Im Mittelpunkt der Promotionsarbeit stand die Entwicklung einer Methode zur Quantifizierung der septischen und SIRS- Kardiomyopathie, darauf aufbauend die Charakterisierung dieser Organdysfunktionen in einem sehr sorgfältig erarbeiteten prospektiven Patientenkollektiv. So war es erstmals möglich, konkrete Zahlen zur Häufigkeit der septisch bedingten Herzmuskelschädigung zu erhalten. Die relative Häufigkeit einer kardialen Funktionseinschränkung, d.h. eines  $CO_{SVRel}$ -Werts unter 80% ist unabhängig vom Schweregrad bei den S-MODS-Patienten größer als bei den NS-MODS-Patienten. Bei 20 von 24 Patienten (83,3%) mit septischem MODS wurde eine septische Kardiomyopathie festgestellt mit einer definitionsgemäß eingeschränkten Herzfunktion von unter 80% der Norm. Somit war die Häufigkeit im untersuchten Patientenkollektiv höher als bisher von Parrillo angenommen [63]. Die Myokarddepression scheint bei der SIRS- Kardiomyopathie geringer ausgeprägt zu sein als bei der Kardiomyopathie septischer Patienten [50].

Dies könnte ein Hinweis darauf zu sein, dass bei der Pathogenese und Ausprägung der Kardiomyopathie die Sepsis die entscheidende Rolle spielt. Dies untermauert Aussagen früherer Arbeiten [48] hinsichtlich der Genese der Kardiodepression, mit durch verschiedene Mediatoren ( $TNF\alpha$ ,  $IL1\beta$  und  $IL6$ ) und Endotoxine ausgelösten Kaskaden, die in einer kardialer Gewebs- und Funktionsschädigung münden.

Durch die Quantifizierbarkeit war es außerdem möglich, eine Schweregradeinteilung der septischen Kardiomyopathie vorzunehmen. Dabei zeigte sich, dass eine hochgradige Einschränkung der kardialen Pumpleistung mit einer ungünstigen Prognose einhergeht.

Bei den überlebenden Patienten mit septischem MODS hatten 25% einen weitgehend normalen, SVR-related CO ( $CO_{SVRel} > 80\%$  der Norm) und 75% eine mittelgradige Funktionsstörung ( $CO_{SVRel} 60 - 80\%$  der Norm). Dagegen fand sich bei den später versterbenden



Patienten nur in etwa 12,5% der Fälle ein weitgehend normales CO, 25% wiesen eine mäßige aber ca. 56,3 % eine schwere ( $CO_{SVRrel}$  40 - 60 % der Norm) und 6,2 % sogar eine sehr schwere Einschränkung ( $CO_{SVRrel} < 40$  % der Norm) auf (siehe Kap. 4.5., Abb.18).

Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis auf eine mögliche prognostische Relevanz der SVR-related Herzleistung bei septischen Patienten sein. In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die akute septische Kardiomyopathie Prognose mitbestimmend ist. Je ausgeprägter sich die Myokarddepression und die Vasodilatation eines Patienten im septischen Schock darstellt, umso größer ist die Gefahr des Versterbens [91].

Bei den Patienten mit kardiogenem Schock zeigen nur 5% eine normale Pumpleistung, 60% eine leichte Einschränkung. Bei 30% der Patienten ist das Herz schwer und bei 5% sogar sehr schwer geschädigt (siehe Kap.4.5., Abb.19). Das entspricht Ergebnissen früherer Studien, wonach die kardiale Funktion im Schockzustand derart eingeschränkt wird, dass es aufgrund der Refrakterität gegenüber endogener und exogener Katecholamine, das Herzzeitvolumen nicht mehr adäquat gesteigert werden kann [96]. Diese Zusammenhänge lassen auch die sehr hohe Letalität von 60,1% bei MODS- Patienten mit kardiogenem Schock (alle Pat. auch ohne hämodyn. Daten) erklären. Je ausgeprägter die Sepsis/SIRS, umso ungünstiger die Prognose.

Bei diesen Patienten wurden ausgesprochen hohe signifikante Korrelationen zwischen APACHE II, Sepsis-Score nach ELEBUTE & STONER und dem Kardiomyopathieschweregrad festgestellt.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die septische Kardiomyopathie umso schwerer ist, je ausgeprägter das MODS und die Sepsis (siehe Kap. 4.4.1., Abb.14,15) sind.

Bei der SIRS- Kardiomyopathie ist der Schweregrad ebenfalls umso höher, je ausgeprägter das MODS ist. Allerdings besteht zwischen APACHE II und SVR kein statistischer Zusammenhang, so dass es in dieser Gruppe mit zunehmendem Schweregrad des MODS nur zu einer geringgradigen nichtsignifikanten Vasodilatation mit Abnahme des SVR kommt (siehe Kap. 4.4.2.). Im Vergleich der Ergebnisse der Gruppen des S- und NS- MODS wird somit deutlich, dass die Gefäßschädigung vordergründig vom Schweregrad der Sepsis beeinflusst wird. Die septische Vaskulopathie korreliert stärker mit dem Schweregrad der Sepsis als mit dem des MODS (siehe Kap. 4.4.1.).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man durch die entwickelte Methode die septische Kardiomyopathie mittels konkreter Zahlenwerte diagnostizieren und quantifizieren kann.

Damit besteht die Möglichkeit der Vergleichbarkeit der Herzfunktionseinschränkung im Verlauf bei einem Patienten und zwischen Patientengruppen mit verschiedenen SVR-Werten. Außerdem kann eine Schweregradeinteilung der septischen Kardiomyopathie erfolgen und die Abhängigkeit des Grads der Funktionseinschränkung von der Ausprägung des MODS und der Sepsis in unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht werden.

## 6. Zusammenfassung

Auf internistischen Intensivstationen werden jährlich sehr viele Patienten mit Sepsis und MODS behandelt. In Deutschland erkranken pro Jahr 75.000 Einwohner (110 von 100.000) an einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und 79.000 (116 von 100.000) an einer Sepsis. Mit ca. 60.000 Todesfällen stellen septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache nach dem akuten Myokardinfarkt dar [75].

Die sich im Rahmen einer Sepsis entwickelnde Kardiomyopathie ist prognoserelevant aber mit den herkömmlichen Methoden schwer zu quantifizieren.

Es wurde eine prospektive Studie durchgeführt und im Zeitraum vom April 1998 bis März 1999 153 von insgesamt 524 untersuchten Patienten mit MODS, darunter 39 mit S-MODS und 47 Patienten mit NS-MODS eingeschlossen.

Die gemessenen Hämodynamik-Parameter wurden verwendet, um ein mathematisch-statistisches Modell zur Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie zu entwickeln.

Mit den daraus errechneten Daten konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

1. Im zeitlichen Verlauf kommt es bei Patienten mit S-MODS zu einem sprunghaftem Anstieg der APACHE II-Werte zum Tag der Diagnosestellung des septischen MODS um im Mittel +19 Pkt. bei den überlebenden und +16 Pkt. bei den versterbenden Patienten. Bei den Versterbenden steigen die Werte weiter an auf APACHE II > 30 bis Tag 4. Im Vergleich dazu fallen diese bei den Überlebenden auf APACHE II < 20 am Tag 4.
2. Je höher der Schweregrad des MODS, umso größer ist die Einschränkung der kardialen Pumpfunktion ( $CO$ -,  $CI_{SVRrel}$ ). Dieser Zusammenhang wird erst deutlich, wenn man die Werte SVR bezogen betrachtet.
3. Je höher der Schweregrad der Sepsis, umso signifikant niedriger sind die SVR-related Herzfunktionsparameter ( $CO$ -,  $CI_{SVRrel}$ ) und umso hoch signifikant niedriger ist der **SVR**, als Ausdruck für eine zunehmende septische Vaskulopathie mit ausgeprägter Vasodilatation.

Die Ergebnisse unter 2. und 3. gelten für alle untersuchten Patientengruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen, akutem Koronarsyndrom oder kardiogenem Schock.

4. Die SVR-related Werte für CO und CI korrelieren besser mit dem Schweregrad des MODS als mit dem der Sepsis.
5. In der Gruppe des S-MODS fanden sich 20 von 24 (83,3%) und in der Gruppe des NS-MODS 7 von 7 Patienten mit einer septischen Kardiomyopathie ( $CO_{SVRrel} < 80\%$ ).
6. Je schlechter die kardiale Pumpfunktion, umso größer der Anteil der Versterbenden im Vergleich zu den Überlebenden. Dies könnte ein Hinweis auf eine mögliche prognostische Relevanz des SVRrelated-Herzzeitvolumens/ Herzindex sein.
7. In der Gruppe des S-MODS fand sich eine deutlich höhere ITS-Letalität (59%) als in der Gruppe des NS-MODS (14,9%).

## 7. Literaturverzeichnis

- (1) Agha A et al.: Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients. *Chirurg* 73 (2002) 439-42
- (2) Angus DC et al.: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29 (2001) 1303-10
- (3) Angus DC, Wax RS: Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* (2001) 109-16
- (4) Barriere SL, Lowry SF: An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 23 (1995) 376-93
- (5) Baue AE: Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrom of the 1970`s. *Arch. Surg.* 110 (1975) 779-781
- (6) Beck DH et al.: External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study. *Intensive Care Med* 29 (2003) 249-56
- (7) Beck DH et al: The impact of low-risk intensive care unit admissions on mortality probabilities by SAPS II, APACHE II and APACHE III. *Anaesthesia* 57 (2002) 21-6
- (8) Beck DH et al. : Prediction of outcome from intensive care: a prospective cohort study comparing Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III prognostic systems in a United Kingdom intensive care unit. *Crit Care Med* 25 (1997) 9-15
- (9) Böhrer H et al: Intensive care medicine aspects of infection and septic multiple organ failure. *Zentralbl Chir* 118 (1993) 482-91
- (10) Bone RC et al. : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101(1992) 1644-55

- (11) Brueckmann M et al.: Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis. *Circulation* 112 (2005) 527-534
- (12) Brun-Buisson C et al.: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274 (1995) 968-74
- (13) Buchman TG: Multiple organ failure. *Curr Opin Gen Surg* (1993) 26-31
- (14) Bunnell E, Parrillo JE: Cardiac dysfunction during septic shock. *Clin Chest Med* 17 (1996) 237-48
- (15) Capuzzo M et al.: Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med* 26 (2000) 1779-85
- (16) Casey LC et al: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 119 (1993) 771-8
- (17) Castillo JR et al.: Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis* 8 (2004) 271-274
- (18) Charpentier J et al.: Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 32 (2004) 660-665
- (19) Cook DA: Performance of APACHE III models in an Australian ICU. *Chest* 118 (2000) 1732-8
- (20) Cotter G et al.: The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 5 (2003) 443-451
- (21) Court O et al.: Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 6 (2002) 500-8
- (22) Deng MC et al.: Proinflammatorische Zytokine und kardiale Pumpfunktion. *Z Kardiol* 86 (1997) 788-802
- (23) Elebute EA, Stoner HB: The grading of sepsis. *Br J Surg* 70 (1983) 29-31

- (24) Ellrodt AG et al.: Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 110 (1985) 402-9
- (25) Ferreira FL et al.: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286 (2001) 1754-8
- (26) Gang Y, Malik M: Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care* 8 (2002) 371-5
- (27) Gates DM: Cardiac dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Nurs Q* 16 (1994) 39-48
- (28) Giroir BP, Stromberg D: Myocardial depression versus myocardial destruction: integrating the multiple mechanisms of myocardial dysfunction during sepsis. *Crit Care Med* 28 (2000) 3111-2
- (29) Godin PJ, Buchman TG: Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24 (1996) 1107-16
- (30) Goris RJ: MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 20 (1996) 418-21
- (31) Grocott-Mason RM, Shah AM: Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24 (1998) 286-95
- (32) Grundmann R, Kipping N, Wesoly C: Der „Sepsisscore“ von Elebute und Stoner zur Definition der postoperativen Sepsis auf der Intensivstation. *Intensivmed* 25 (1988) 268-73
- (33) Hantke M et al.: The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score. *Chirurg* 71 (2000) 1270-6
- (34) Hochman JS et al.: Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *New Engl J Med* 341 (1999) 625-634

- (35) Hotchkiss RS, Ie Karl: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. JAMA 267 (1992) 1503- 1510
- (36) Jardin F, Bourdarias JP: Cardiac dysfunction in sepsis. Intensive Care Med 24 (1998) 990-2
- (37) Knaus WA et al.: APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 13 (1985) 818-29
- (38) Knaus WA et al.: The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 100 (1991) 1619-36
- (39) Kohsaka S et al.: SHOCK Investigators. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Arch Intern Med 165 (2005) 1643-1650
- (40) Lefering R, Neugebauer E: Objektivierung der Organ(dys-)funktion in der Intensivmedizin – Warum und wie? Intensivmedizin 35 (1998) 177-81
- (41) Le Gall JR et al: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 270 (1993) 2957-63
- (42) Levy MM et al.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 29 (2003) 530-8
- (43) Maeder M et al.: B-type natriuretic peptide in patients with sepsis and preserved left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Failure 7 (2005) 1164-1167
- (44) Markgraf R et al. : Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. Crit Care 5 (2001) 31-6
- (45) McLean AS, Huang SJ: Intensive Care Echocardiography. In: J-L- Vincent (Ed): 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006, S 131-141
- (46) McNelis J et al. : A comparison of predictive outcomes of APACHE II and SAPS II in a surgical intensive care unit. Am J Med Qual 16 (2001) 161-5

- (47) Moreno R et al.: The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 25 (1999) 686-96
- (48) Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K: Cytokines and the heart: molecular Mechanism of Septic Cardiomyopathy. Landes Company, Austin/Chapman & Hall, New York, 1996, Springer Verlag, Heidelberg, 1996
- (49) Müller-Werdan U: Acute septic cardiomyopathy. *Internist* 39 (1998) 467-78
- (50) Müller-Werdan U et al.: The heart in infection and MODS (multiple organ dysfunction syndrome). *Wien Klin Wochenschr Suppl* 1 (1997) 3-24
- (51) Müller-Werdan U et al: Monitoring von kritisch Kranken mit Sepsis, Multiorgandysfunktionssyndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 24 (1999) 10-24
- (52) Müller-Werdan U, Werdan K: End-organ damage in inflammation and sepsis. *Internist* 44 (2003) 864-71
- (53) Müller-Werdan U et al: Septische Kardiomyopathie. *Intensiv und Notfallmedizin* 43 (2006) 486-97
- (54) Murray MJ: Sepsis: clinical dilemmas. *Yale J Biol Med* 71 (1998) 485-91
- (55) Nelson LD: The new pulmonary arterial catheters. Right ventricular ejection fraction and continuous cardiac output. *Crit Care Clin* 12 (1996) 795-818
- (56) Nyström PO: The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 41 Suppl A (1998) 1-7
- (57) Nyström PO et al.: Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intraabdominal infection. *World J. Surg.* 14 (1990) 148-158

- (58) Padkin A et al.: Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 31(2003) 2332-8
- (59) Parker MM: Myocardial dysfunction in sepsis: injury or depression? *Crit Care Med* 27(1999) 2035-6
- (60) Parker MM: Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz* 6 (1998) 130-8
- (61) Parker MM, Parrillo JE: Septic shock. Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA* 250 (1983) 3324-7
- (62) Parrillo JE et al.: 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 (1985) 1539-1553
- (63) Parrillo JE: The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Annu Rev Med* 40 (1989) 469-85
- (64) Parrillo JE et al. : Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 113 (1990) 227-42
- (65) Peres Bota D et al.: The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28 (2002) 1619-24
- (66) Pettilä V et al.: Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 30 (2002) 1705-11
- (67) Pilz G et al. : Evaluation of definitions of sepsis. *Chest* 105 (1994) 970-1
- (68) Pilz G, Werdan K: Scores for multiple organ dysfunction and multiple organ failure. *Internist* 39 (1998) 502-8



- (69) Pilz G, Werdan K: Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 18 (1990) 253-62
- (70) Pilz G et al.: Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. *Infection* 22 (1994) 8-17
- (71) Pilz G et al.: APACHE II und Elebute Score-Berechnung und Sepsisbeurteilung auf der Intensivstation anhand eines BASIC Computerprogramms. *Intensivmedizin u. Notfallmedizin* 29 (1992) 81-89
- (72) Pilz G et al.: Pseudomonas sepsis does not cause more severe cardiovascular dysfunction in patients than non-Pseudomonas sepsis. *Circ Shock* 42 (1994) 174-82
- (73) Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference Participants :  
Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: Consensus Statement. *Crit. Care Med.* 25 (1997) 910-925
- (74) Rauchhaus M, Müller-Werdan U: Cytokines in heart diseases. *Internist* 42 (2001) 75-84
- (75) Reinhart K et al.: Diagnose und Therapie der Sepsis: S2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. *Anästhesist* 55 Suppl1 (2006) 43-56
- (76) Rivera-Fernandez R et al.: The Apache III prognostic system: customized mortality predictions for Spanish ICU patients. *Intensive Care Med* 24 (1998) 574-81
- (77) Schmidt H, Müller-Werdan U: Autonomic dysfunction in critically ill patients. *Internist* 43 (2002) 1099-104
- (78) Schmidt HB et al.: Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 7 (2001) 314-22
- (79) Schottmüller H.: Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn. Med* 31 (1914) 257-280

- (80) Schuster HP: Infection as a cause of multiple organ failure. Definition, pathophysiology and diagnostic parameters. *Anasth Intensivther Notfallmed* 24 (1989) 206-11
- (81) Schuster HP: The significance of score systems for predicting treatment outcome in intensive care. *Internist* 37 (1996) 1237-43
- (82) Schuster HP: Sepsis-related "cardiogenic" shock? *Crit Care Med* 19 (1991) 1094-5
- (83) Schuster HP et al.: Analysis of outcome quality control in intensive care medicine using the Simplified Acute Physiology Score II. *Med Klin* 91 (1996) 343-8
- (84) Schuster HP et al.: VI. Schlussfolgerungen. In: Sepsis: Toxinwirkung, Herzschädigung, Quantifizierung, supportive Therapie mit Immunglobulinen. *Intensivmedizin* 26 Suppl.1 (1989) 152-153
- (85) Shoemaker WC et al.: Invasive and noninvasive haemodynamic monitoring of acutely ill sepsis and septic shock patients in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 7 (2000) 169-75
- (86) Spies C et al.: Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 113 (1998) 1055-1063
- (87) Suffredini AF: Myocardial dysfunction in sepsis: clinical and experimental investigations. *Schweiz Med Wochenschr* 128 (1998) 1444-52
- (88) Turner A et al.: Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 27 (1999) 1775-80
- (89) Vazquez G et al: Simplified Acute Physiology Score III: a project for a new multidimensional tool for evaluating intensive care unit performance. *Crit Care* 7 (2003) 345-346
- (90) Vincent JL et al.: 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 (1996) 707-10

- (91) Vincent JL et al.: Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surg* 111 (1992) 660- 667
- (92) Vincent JL: Dear SIRS, I´m sorry to say that I don´t like you. *Crit. Care med.* 24 (1996) 381-384
- (93) von Bierbrauer A et al.: Validation of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III scoring system and comparison with APACHE II in German intensive care units. *Anaesthesist* 47 (1998) 30-8
- (94) Werdan K: Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher* 5 (2001) 115-22
- (95) Werdan K et al.: Acute septic cardiomyopathy: a manifestation in multi-organ failure in infection? *Med Klin* 86 (1991) 526-34
- (96) Werdan K: Die akute septische Kardiomyopathie - wird sie in ihrer Bedeutung unterschätzt? *Intensivmedizin u. Notfallmedizin* 34 (1997) 326-28
- (97) Werdan K: Cytokines and heart diseases. Attempt at an update. *Med Klin* 92 (1997) 432-8
- (98) Werdan K et al.: Septic cardiomyopathy. *Pathophysiology of Cardiovascular Disease* (2004) 3-21
- (99) Werdan K: Septische Kardiomyopathie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 41 (2000) 594-599
- (100) Witthaut R et al.: Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 29 (2003) 1696-1702
- (101) Wu AHB: Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 27 (2001) 959-961

(102) Zell R et al.: TNF-alpha and IL-1 alpha inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: evidence for primary impairment of mitochondrial function. Mol Cell Biochem 177 (1997) 61- 67

(103) Schäfers M et al : Methode und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie: Positionsbericht des Arbeitskreises „ Nuklearkardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. Nuklearmedizin 41 (2002) 3-13

## **8. Thesen**

1. Die Sepsis ist durch eine ausgeprägte Nachlastsenkung gekennzeichnet, wobei eine starke Abhängigkeit der kardialen Pumpleistung von der Nachlast besteht.
2. Durch den Bezug der Herzfunktionsparameter (CO, CI) auf den jeweiligen Gefäßwiderstand wird die Quantifizierung der Herzleistung auch bei Patienten in der Sepsis möglich.
3. Die Häufigkeit der septischen Kardiomyopathie wird oft unterschätzt und erst demaskiert durch die Bewertung der Herzfunktionsparameter in Abhängigkeit vom jeweiligen SVR.
4. Die Häufigkeit einer schweren Kardiomyopathie ist bei den Versterbenden höher als bei den Überlebenden und bei Patienten mit S-MODS höher als bei nichtseptischen MODS- Patienten.
5. Bei Patienten mit kardiogenem Schock finden sich sehr schwere Herzfunktionseinschränkungen, wobei bei diesen die Entwicklung und Ausprägung der septischen Kardiomyopathie und Vaskulopathie sehr stark vom Schweregrad des MODS und der Sepsis abhängt.
6. Die septische Kardiomyopathie beginnt sehr früh und erholt sich spät.
7. Die septische Kardiomyopathie und Vaskulopathie sind bei überlebenden Patienten im Gegensatz zu Versterbenden reversibel.
8. Die septische und SIRS- Kardiomyopathie sind umso schwerer, je ausgeprägter das MODS und die Sepsis.
9. Die Ausprägung der septischen Vaskulopathie korreliert stärker mit dem Schweregrad der Sepsis als mit dem des MODS.

## 9. Publikationen

### **Herklotz A, Werdan K, Müller-Werdan U**

Entwicklung von Formeln zur Quantifizierung der septischen/SIRS-Kardiomyopathie und ihre Anwendung zur Untersuchung von Inzidenz, Krankheitsverlauf und prognostischer Bedeutung der Erkrankung

Abstract: Intensiv- und Notfallmedizin, 2000, 37/ Suppl. 4, p 390 (Vortrag auf 32. Gemeinsamer Jahrestagung der Dt. Gesell. für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Öster. Gesell. für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin 6/2000)

### **Werdan K, Schmidt HB, Schlegel F, Herklotz A, Müller-Werdan U**

Septic cardiomyopathy.

Pathophysiology of Cardiovascular Disease (United States), 2004, p3-21

### **Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, Schneider H, Burchardi H**

Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use.

Intensive Care Med (United States), Oct 2002, 28(10) p1440-6

### **Müller-Werdan U, Buerke M, Christoph A, Flieger RR, Herklotz A, Schlitt A, Schmidt H, Söffker G, Werdan K**

Septische Kardiomyopathie

Intensivmed 6, 2006,43, p486–497

### **Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Herklotz A, Rauchhaus M, Müller-Werdan U, Werdan K**

Calculation of cardiorespiratory interplay in MODS patients - which method is the best?

Intensive Care Med 27 (suppl 2) (2001), Abst. 552.

### **Schmidt H, Nuding S, Hoffmann T, Herklotz A, Rauchhaus M, Müller-Werdan U, Werdan K:**

Arterielle versus venöse Chemoreflexsensitivität: beschreiben beide

Methoden die krankheitsbedingt zunehmende autonome Dysfunktion?

Med Klinik 97 (Suppl. 1) (2002), Abst 83.

## Anhang:

### Formelübersicht [55]

|         |  |   |                        |
|---------|--|---|------------------------|
| CI      | = CO/ BSA  | [Norm: 2,8- 4,2                               | l/min/m <sup>2</sup> ] |
| BSA     | = Gewicht <sup>0,425</sup> x Größe <sup>0,725</sup> x 0,007184 |   |                        |
| SV      | = CO/HF  | [Norm: 60-90                                  | ml]                    |
| MAP     | = DBP + (SBP-DBP)/3  | [Norm: 70- 105                                | mmHg]                  |
| PAPmean | = PAPdiastol + (PAPsystol-PAPdiastol)/3                        | [Norm: 9-16                                   | mmHg]                  |
| SVR     | = (MAP – ZVD) x 80/ CO   | [Norm: 1100 ± 200 dyn x cm <sup>-5</sup> x s] |                        |
| PVR     | = (PAPm – PCWP) x 80/CO  | [Norm: < 200 dyn x cm <sup>-5</sup> x s]      |                        |
| LWSWI   | = SVI x (MAP- PCWP) x 0,0136                                   | [Norm: 44-64                                  | g x m/m <sup>2</sup> ] |
| RWSWI   | = SVI x (PAPmean - ZVD) x 0,0136                               | [Norm: 7-12                                   | g x m/m <sup>2</sup> ] |

## Lebenslauf

**Name:** Anja Oelke, geb. Herklotz

**Geburtsdatum:** 10.07.1973

**Geburtsort:** Dresden

**Familienstand:** Verheiratet, zwei Kinder

**Staatsangehörigkeit:** Deutsch

**Schulbildung:** 1.-8. Klasse Oberschulbildung in Halle  
9.-12. Klasse Ausbildung am Spezial-Gymnasium für  
Altsprachen „Latina August-Hermann-Francke“ in Halle  
  
Abschluss der Schulbildung mit dem Abitur im Juni  
1992

**Hochschulbildung:** Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-  
Universität Halle-Wittenberg von Oktober 1992 bis  
Oktober 1999  
Abschluss der Hochschulbildung mit dem  
3. Staatsexamen im Oktober 1999

**Sprachkenntnisse** Englisch (6 Jahre, Abitur)  
Russisch (8 Jahre, Abitur)  
Latein (4 Jahre, Abitur, „Grosses Latinum“)  
Altgriechisch (2 Jahre, Abitur)

**Berufserfahrung** **Famulaturen:**  
13.02.1995 bis 19.03.1995, Universitätsklinik und  
Poliklinik für Hautkrankheiten, Halle  
18.09.1995 bis 01.10.1995, Kreiskrankenhaus Eisleben,  
Innere Abteilung



12.02.1996 bis 17.03.1996, Gemeinschaftspraxis

SR Dr. med. K. Müller, FA für Allgemeinmedizin und  
Dr. med. B.-T. Müller, Praktischer Arzt

01.08.1996 bis 01.09.1996, Kreiskrankenhaus Eisleben,  
Innere Abteilung

17.02.1997 bis 02.03.1997, Klinik für Kinderchirurgie  
des St. Barbara-KH , Halle

**Praktisches Jahr:**

12.10.1998 bis 31.01.1999, Urologische Klinik des  
Kantonsspitals Luzern, Schweiz

08.02.1999 bis 30.05.1999, Universitätsklinik und  
Poliklinik für Innere Medizin III/ Kardiologie, Angiologie,  
Halle

31.05.1999 bis 19.09.1999, Universitätsklinik und  
Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Halle

**AIP:**

01.01.2000 bis 30.06.2001, Universitätsklinik und  
Poliklinik für Innere Medizin III/ Kardiologie, Angiologie

**Assistenzärztin:**

01.07.2001 bis 30.06.2002, Universitätsklinik und  
Poliklinik für Innere Medizin III/ Kardiologie, Angiologie,  
Halle

19.01.2004 bis 18.07.2004, Praxis für Allgemeinmedizin,  
MR Dr. med. M. Kunze, Halle

01.09.2004 bis 28.02.2005, Klinik für Allgemein Chirurgie,  
BG-Kliniken Bergmannstrost, Halle

02.05.2005 bis 01.11.2005, Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin, Klinikum Bernburg gGmbH

02.11.2005 bis 07.05.2006, Praxis für Allgemeinmedizin,  
MR Dr. med. M. Kunze, Halle

01.05.2007 bis 31.10.2007, Praxis für Allgemeinmedizin,  
Dr. med. M. Hein, Halle

**Nebentätigkeiten****Wissenschaftliche Hilfskraft:**

01.07.2002 bis 31.12.2003, Universitätsklinik und  
Poliklinik für Innere Medizin III/ Kardiologie, Angiologie,  
Halle

**Studentische Stationshilfskraft:**

10/1996 bis 12/1999, Intensivstation der  
Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Halle

**Besondere Kenntnisse**

**EDV-Kenntnisse:** Word, Excel, Winstat, Access, SPSS,  
PowerPoint

Halle, den 18.02.2008

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass die vorliegende Arbeit von mir ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, Februar 2008

### **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

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

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

Halle, Februar 2008

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. med. K. Werdan für das Überlassen des Themas der vorliegenden Dissertation und für die Unterstützung bei der Konzeption, Realisierung und Auswertung der Ergebnisse der Arbeit.

Ich danke Frau Dr. Lautenschläger für die Beratung in Fragen der statistischen Datenauswertung und umfassende fachliche Unterstützung bei der Entwicklung des statistisch-mathematischen Modells zur Berechnung der SVR-related Herzfunktionsparameter.

Des Weiteren danke ich meinem Mann Karsten und meinen Kindern Johanna und Jerik für die Geduld und Unterstützung während der Erstellung dieser Dissertation. Besonderer Dank gilt meinem Vater, Christian Herklotz, der mir in großem Maße bei der Programmierung der im Rahmen der Promotionsarbeit entwickelten Datenbank half.