

Aus der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie
(Prof. Dr. V. Ellenrieder)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Bedeutung des primären Infektfokus
für die Morbidität und Mortalität
bei Patienten mit Sepsis**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Yvonne Klee

aus

Jülich

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. rer. nat. Sabine Mihm

Ko-Referent/in: PD Dr. Marian Grade

Dritt-Referent/in: /

Datum der mündlichen Prüfung: 07.11.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Bedeutung des primären Infektfokus für die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Sepsis“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 20.10.2017

.....
Yvonne Klee
(Unterschrift)

**Gewidmet meinen Eltern,
die mir durch ihre Unterstützung
mein Studium und diese Arbeit
ermöglicht haben**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis I

Abbildungen III

Tabellen IV

Abkürzungen V

1 Einleitung 1

1.1 Sepsis 1

1.1.1 Definition und Diagnosestellung 1

1.1.2 Epidemiologie 3

1.1.3 Pathogenese und Krankheitsverlauf 4

1.1.4 Infektionsquellen 9

1.1.4.1 Nosokomiale Pneumonie 10

1.1.4.2 Intraabdominelle Infektionen 12

1.1.4.3 Nosokomiale Blutstrominfektionen 14

1.1.5 Leitliniengerechte Therapie 16

1.2 Fragestellung 19

2 Material und Methoden 20

2.1 Patienten - Screening 20

2.2 Klinische Datenerhebung 20

2.3 Auswertung und Statistik 25

3 Ergebnisse 26

3.1 Das Patientenkollektiv 26

3.1.1 Fokus „LUNGE“ 28

3.1.2 Fokus „ABDOMEN“ 29

3.1.3	Fokus „PRIMÄRE BAKTERIÄMIE“	29
3.1.4	Vital- und Laborparameter	30
3.1.5	Keimbelastung	33
3.1.6	Antimikrobielle Therapie	34
3.2	Mortalitätsanalysen	36
3.3	Morbidität und Krankheitsverlauf	40
4	Diskussion	43
5	Zusammenfassung	53
6	Literaturverzeichnis	55

Abbildungen

Abb. 1.1: Beziehung zwischen Infektion und Sepsis	1
Abb. 1.2: Pathogenese des septischen Schocks und des Multiorganversagens	5
Abb. 1.3: Auswirkung von Sepsis auf das Gerinnungssystem.....	7
Abb. 1.4: Dynamik der Immunantwort bei Sepsis.....	8
Abb. 1.5: Vier Säulen der Sepsistherapie.....	17
Abb. 3.1: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Infektfoki	26
Abb. 3.2: Keimbelastung nach Infektfokus	34
Abb. 3.3: Kaplan - Meier Überlebensanalyse nach Infektfokus (Log-Rank-Test)	37
Abb. 3.4: Kaplan - Meier Überlebensanalyse nach Infektfokus (Chi-Quadrat Test)	38
Abb. 3.5: SOFA-Score im Verlauf.....	42

Tabellen

Tab. 1.1: Diagnosekriterien der Sepsis.....	2
Tab. 1.2: Weitere relevante Parameter für die Diagnosestellung.....	3
Tab. 2.1: SOFA-Score (<i>sequential organ failure assessment</i>).....	21
Tab. 2.2: APACHE II-Score (<i>acute physiology and chronic health evaluation</i>).....	22
Tab. 3.1: Patientenkollektiv zu Beginn der Sepsis	27
Tab. 3.2: Vital- und Laborparameter	31
Tab. 3.3: Mikrobiologische Befunde.....	33
Tab. 3.4: Antimikrobielle Therapie	35
Tab. 3.5: Tod nach 90 Tagen.....	38
Tab. 3.6: Tod nach 28 Tagen.....	39
Tab. 3.7: Einfluss verschiedener Basis – Variablen auf die Mortalität	39
Tab. 3.8: Krankheitsverlauf nach Infektfokus.....	40

Abkürzungen

ALT	Alanin - Aminotransferase
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
APACHE II	<i>acute physiology and chronic health evaluation - score</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AST	Aspartat - Aminotransferase
bpm	<i>beats per minute</i> , Maß für die Herzfrequenz
BSI	Blutstrominfektion
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CMV	Zytomegalie - Virus
CRF	<i>clinical report form</i>
CRP	C - reaktives Protein
DIG	disseminierte intravasale Gerinnung
H1N1	Subtyp des Influenza A - Virus
H ₂ - Rezeptor	Histamin - Rezeptor Typ 2
HSV	Herpes - Simplex - Virus
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MOV	Multiorganversagen
NF κ B	<i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B - cells</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i> , Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz
PAMPs	<i>pathogen - associated molecular patterns</i>
PCR	Polymerase - Kettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PRRs	<i>pattern recognition receptors</i>
RR _{sys}	systolischer Blutdruck - Wert

SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
S2k - Leitlinie	konsensbasierte Leitlinie nach Stufenklassifikationsschema für medizinische Leitlinien der AWMF (Arbeitsgesellschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.)
SD	Standardabweichung
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SOFA	<i>sequential organ failure assessment - score</i>
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TNM - Klassifikation	<i>tumor, nodes, metastasis</i> - Modell für Krebspatienten
VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie

1. Einleitung

1.1 Sepsis

1.1.1 Definition und Diagnosestellung

Bereits Hippokrates (ca. 460 - 370 v. Chr.) prägte die Bezeichnung „Sepsis“ für den Prozess der Wundfäule (griechisch σήψις, „Fäulnis“). Mit der Formulierung der Keimtheorie durch Semmelweis (1818 - 1865) und Pasteur (1822 - 1895) wurde dem Begriff die Bedeutung einer systemischen Infektion, auch „Blutvergiftung“ genannt, zugeordnet und angenommen, dass es sich dabei um ein Eindringen von Pathogenen in den Wirtsorganismus mit Ausbreitung in die Blutbahn handelt (Angus und van der Poll 2013). Die internationalen Leitlinien für das Management von schwerer Sepsis und septischem Schock der ‚*Surviving Sepsis Campaign*‘ aus dem Jahr 2013 benennen die Sepsis als ein bedeutendes Problem im Gesundheitssystem, das jährlich Millionen von Menschen weltweit betrifft, jeden vierten Betroffenen tötet und in der Inzidenz steigt (Dellinger et al. 2013).

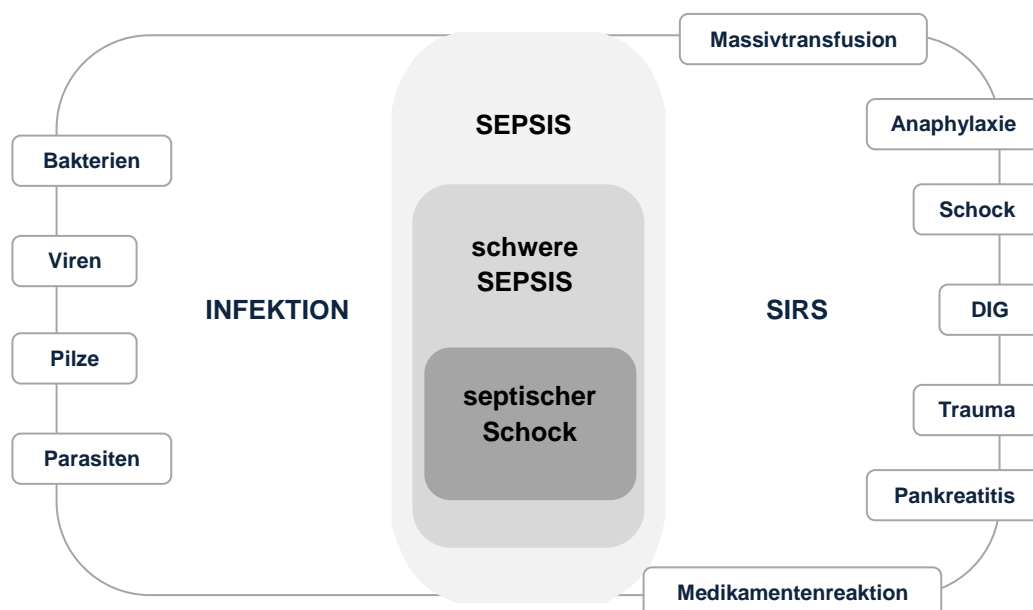


Abb. 1.1: Beziehung zwischen Infektion und Sepsis

modifiziert nach Moerer und Quintel 2009, S. 5

Die Diagnose "Sepsis" bedingt den Nachweis oder den klinischen Verdacht einer Infektion auf deren Basis die SIRS-Kriterien (siehe Tab.1.1) erfüllt sind. Je nach Verlauf kann das Krankheitsbild in die Unterformen "Sepsis", "schwere Sepsis" und "septischer Schock" unterteilt werden (siehe Tab.1.1). Dabei kann das Erfüllen der SIRS-Kriterien außer durch Infektion auch durch Anaphylaxie, Schock, Koagulopathie, Trauma, Pankreatitis etc. bedingt sein, während eine Infektion nicht in jedem Fall mit Auswirkung auf die SIRS-Parameter verläuft.

(SIRS: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, DIG: disseminierte intravasale Gerinnung)

Nach S2k-Leitlinie der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) ist „Sepsis“ heute definiert als „eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion“ (Reinhart et al. 2010, S. 2). Eine Sepsis wird diagnostiziert, wenn auf dem Boden einer solchen Infektion mindestens zwei der vier *SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)* - Kriterien (siehe Tab. 1.1) erfüllt sind. Sollte kein mikrobiologischer Keimnachweis als Auslöser der Infektion gelingen, wie in etwa 30% der Fälle (Hagel und Brunkhorst 2011), genügt der klinische Verdacht als Diagnose- und Behandlungsgrundlage (Dellinger et al. 2013).

Tab. 1.1: Diagnosekriterien der Sepsis

I Infektionsnachweis	mikrobiologischer Nachweis oder klinische Kriterien einer Infektion
II SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) (min. 2 Kriterien)	Fieber oder Hypothermie (Körperkerntemperatur > 38 °C oder < 36 °C)
	Tachykardie (Herzfrequenz > 90 bpm)
	Tachypnoe (Atemfrequenz > 20/min, Hyperventilation ($p_a\text{CO}_2^{*1} < 4,3 \text{ kPa}$) oder maschinelle Beatmung)
	Leukozytose (> 12 000/mm ³) oder Leukopenie (< 4000/mm ³) oder > 10% unreife Neutrophile im Differenzialblutbild
III Akute Organdysfunktion (min. 1 Kriterium)	Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
	Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozytenzahl um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl < 100 000/mm ³ (Ursachen wie akute Blutung oder Immunologie müssen ausgeschlossen sein)
	Arterielle Hypoxämie: $p_a\text{O}_2^{*2} < 10 \text{ kPa}$ unter Raumluft oder ein $p_a\text{O}_2/\text{F}_i\text{O}_2^{*3}$ - Verhältnis von < 33 kPa unter Sauerstoffapplikation (eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache ausgeschlossen sein)
	Renale Dysfunktion: Diurese < 0,5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2-fach oberhalb des Referenzbereichs
	Metabolische Azidose: $\text{BE}^{*4} < -5 \text{ mmol/l}$ oder Lactat-Konzentration > 1 mmol/l
Sepsis	Kriterien I und II
Schwere Sepsis	Kriterien I, II und III
Septischer Schock	Kriterien I und II sowie für min. 1 h ein MAP < 65 mmHg oder notwendiger Vasopressor-Einsatz, um den MAP > 65 mmHg zu halten

*1 $p_a\text{CO}_2$ = arterieller Kohlendioxid-Partialdruck

*2 $p_a\text{O}_2$ = arterieller Sauerstoffpartialdruck

*3 F_iO_2 = Fraktion des inhalierten Sauerstoffs

*4 BE = base excess

nach: Hagel und Brunkhorst 2011; Bone et al. 2009

Treten im weiteren Verlauf der Erkrankung zusätzlich zu den SIRS-Kriterien Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen auf, spricht man von einer schweren Sepsis. Kommt es im Verlauf zu einer therapierefraktären Hypotension oder Hypoperfusion mit Katecholaminpflichtigkeit im Sinne eines Herz-Kreislaufversagens, ist das Krankheitsbild des septischen Schocks erfüllt (Moerer und Quintel 2009). Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock bilden somit ein kompliziertes Krankheitskontinuum, das sich nicht anhand eines einzelnen Parameters, sondern nur mit Hilfe einer Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Parametern und Organdysfunktionen erklären lässt (Reinhart et al. 2010). Welche Parameter für die Diagnostik genau von Bedeutung sind, ist Tabelle 1.1 zu entnehmen.

Tab. 1.2: Weitere relevante Parameter für die Diagnosestellung

allgemeine Parameter	signifikante Ödeme oder positive Flüssigkeitsbilanz (> 20 ml/kg/24 h) Hyperglykämie (BZ >120 mg/dl bzw. 7,7 mmol/l)
inflammatorische Parameter	C-reaktives Protein (> 2-fache SD über Referenzwert) Procalcitonin (> 2-fache SD über Referenzwert)
hämodynamische Parameter	arterielle Hypotension (RR _{sys} < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg oder ein Abfall des RR _{sys} > 40 mmHg)
Parameter für Organdysfunktion	Kreatinin-Anstieg um > 0,5 mg/dl Gerinnungsstörung (INR > 1,5 oder aPTT > 60 sek) Hyperbilirubinämie (Plasma-Bilirubin > 4 mg/dl) Ileus (fehlende Darmgeräusche)
Parameter für gestörte Gewebeerfusion	reduzierte kapilläre Füllung oder Marmorierung

nach: Dellinger et al. 2013

In der aktuellen internationalen Leitlinie für das Sepsismanagement werden noch einige weitere hilfreiche Parameter für die Diagnosestellung genannt. Diese sind in Tabelle 1.2 aufgeführt.

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Sepsis liegt in Deutschland bei 116/100 000 Einwohner und die der schweren Sepsis / des septischen Schocks bei 110/100 000. Damit erkranken in Deutschland im Jahr etwa 79 000 Einwohner an einer Sepsis, während 75 000

Patienten unter einer schweren Verlaufsform der Krankheit leiden (Moerer und Quintel 2009). Für die USA wird die Zahl der Erkrankungen pro Jahr auf ca. 750 000 Patienten geschätzt (Angus et al. 2001). Die Sepsis ist nach der koronaren Herzkrankheit und dem Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (Moerer und Quintel 2009). Die Letalitätsrate liegt hier bei ca. 60 000 Patienten pro Jahr und weltweit bei etwa 1400 Menschen pro Tag (Angus et al. 2001). Die Mortalität ist dabei abhängig von der Schwere des Krankheitsverlaufs, wobei der Anteil der Organversagen 20 - 60% beträgt (Angus et al. 2001). Beispielsweise steigt die Mortalitätsrate von 25 - 30% bei schwerer Sepsis auf 40 - 70% im septischen Schock (Lever und Mackenzie 2007). Bei den Überlebenden finden sich noch über Jahre eine reduzierte Lebensqualität und ein erhöhtes Sterberisiko (Angus und van der Poll 2013). Damit ist die Sepsis international eine der häufigsten Erkrankungen bzw. Komplikationen in der Intensivmedizin, woraus sich auch ökonomisch eine hohe Belastung ergibt. Für die Zukunft zeichnet sich ein Anstieg von Inzidenz und Gesamtletalität der Erkrankung infolge demographischer Veränderungen ab (Moerer und Quintel 2009).

1.1.3 Pathogenese und Krankheitsverlauf

Eine Sepsis entsteht auf Basis einer Infektion, die sich von ihrer anatomisch lokalisierten Quelle über die Blutbahn im gesamten Organismus ausbreitet. Als Ursache können in den meisten Fällen Pneumonien oder intraabdominelle Infektionen gefunden werden (Alberti et al. 2002) (siehe auch Kapitel 1.1.4, S.9). Ein positiver Erregernachweis im Blut gelingt nur in circa einem Drittel der Fälle (Angus und van der Poll 2013). Die klinischen Symptome einer Sepsis werden jedoch nicht vorrangig durch die zugrundeliegende Infektion mit Mikroorganismen, sondern indirekt durch die von der Infektion ausgelöste Immunantwort verursacht (Trappe und Riess 2005). Die initiale Wirtsreaktion auf den Erreger wird solange verstärkt, bis es zur Dysregulation der einzelnen Immunkomponenten kommt (Cohen 2002), die sich klinisch in einer überschießenden, hauptsächlich durch Zytokine vermittelten systemischen Entzündungsreaktion widerspiegelt. Die in diesem Rahmen freigesetzten Mediatoren bewirken unter anderem eine Aktivierung der Hämostase sowie eine Aggregation von Thrombo- und Leukozyten, wodurch sich im weiteren Verlauf eine Schädigung der Mikrozirkulation und durch die damit verbundene Gewebshypoxie eine Organschädigung entwickeln kann (Trappe und Riess 2005).

Je nach Erreger variieren die immunstimulierenden Komponenten (z.B. LPS, Flagellin etc.), die sogenannten PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) und mit ihnen die beanspruchten Rezeptoren des angeborenen menschlichen Immunsystems

(PRRs). Trotz unterschiedlicher PRRs (*pattern-recognition receptors*) läuft in den meisten Fällen eine ähnliche Signaltransduktion zum Zellkern mit NFκB-Translokation ab, wodurch die Genexpression vieler proinflammatorischer Zytokine, wie TNFα, IL 1, IL 6 und IL 8 gesteigert wird. Die Zytokinefreisetzung führt ihrerseits zur Aktivierung zusätzlicher Leukozyten und damit zu einer weiteren Steigerung des Zytokinpiegels im Blut (Trappe und Riess 2005). In einer aktuellen Untersuchung konnte beispielsweise gezeigt werden, dass durch IL 3 bei Kontakt mit LPS ausgelöste Stimulationsvorgänge der Bildung von Immunzellen im Knochenmark einen Zytokin-sturm hervorrufen können. (Weber et al. 2015)

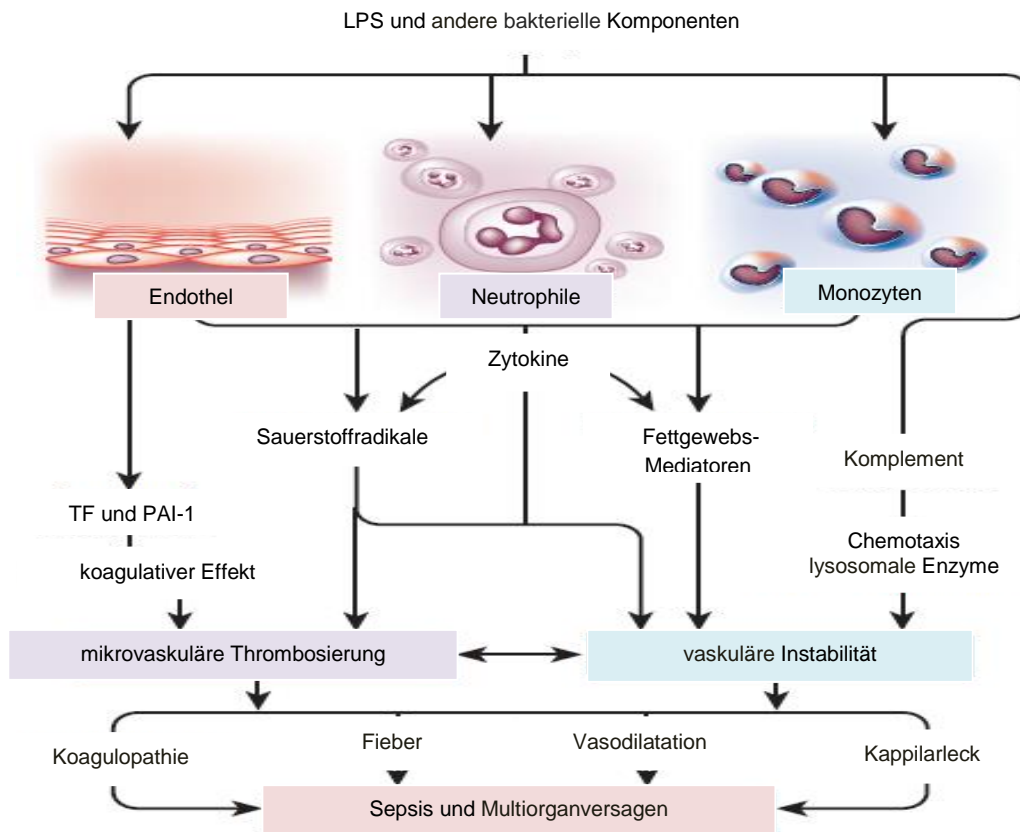


Abb. 1.2: Pathogenese des septischen Schocks und des Multiorganversagens modifiziert nach Cohen 2002, S. 3

Lipopolysaccharide (LPS) und andere mikrobiologische Komponenten aktivieren parallel verschiedene Kaskadensysteme, die alle zum Pathomechanismus der Sepsis und des septischen Schocks beitragen. Die Kombination aus geschwächter myokardialer Kontraktilität, vermindertem peripheren Gefäßwiderstand und mikrovaskulärer Thrombosierung kann zur Gewebeminderperfusion mit inadäquater Oxygenierung und somit zur Organdysfunktion führen.

Bei Abwehrvorgängen im Gewebe, vor allem durch Phagozyten wie Makrophagen, entstehen zudem toxische Sauerstoffradikale. In der Folge werden nicht nur weitere Leukozyten sondern auch Endothelzellen und Thrombozyten stimuliert, sowie Kaskadensysteme wie das Komplement-, das Gerinnungs- und das Kinin-Bradykinin-System, angeregt. Hieraus resultiert die Freisetzung von prokoagulatorischen und Fibrinolyse-hemmenden Mediatoren wie Plättchen Aktivierendem Faktor (PAF) und Thromboxan aus aktivierten Thrombozyten. Das Endothel verliert seine antikoagulatorischen Eigenschaften und produziert vermehrt Adhäsionsmoleküle, Prostaglandine und vasodilatatorisches Stickstoffmonoxid (Trappe und Riess 2005).

Letzteres stellt in Verbindung mit dem Komplementsystem den Auslöser für die hypotone Kreislaufsituation von Sepsispatienten, besonders jenen im septischen Schock, dar, da durch die Vasodilatation der periphere Gefäßwiderstand reduziert wird (Thiel et al. 2006). Dauert die Toxin- oder Zytokinexposition der Endothelzellen zu lange, führt dies durch Ablösung der Zellen von der Basalmembran zur irreversiblen Membranveränderung mit endothelialer Dysfunktion, woraufhin die Apoptose der Endothelzellen eingeleitet wird (Trappe und Riess 2005). In der Folge ergibt sich ein Verlust der endothelialen Barrierefunktion mit Bildung von interstitiellen Gewebsödemen (Angus und van der Poll 2013). Im Zentrum der septischen Pathogenese steht die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung. Durch die durch Zytokine induzierte Gewebefaktor-Expression auf Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen wird die extrinsische Gerinnungskaskade in Gang gesetzt und Thrombin gebildet. Auch der intrinsische Weg des Gerinnungssystems wird durch die Anregung des Gerinnungsfaktors XII durch mikrobielle Toxine und Bradykinin aktiviert. Zusätzlich werden durch Zytokinvermittlung in der Leber vermindert Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin gebildet, während die Körperreserven schnell durch die ablaufende Gerinnung verbraucht werden. Ein weiterer Inhibitor der Gerinnungsverstärkung, das Protein C, kann nur verringert aktiviert werden, da durch die bereits beschriebene Endothelzell-Apoptose die Expression des hierfür notwendigen endothelialen Protein-C-Rezeptors eingeschränkt ist. Auch der Zelloberflächenrezeptor für Plasminogen, Annexin II, wird vermindert exprimiert, wodurch weniger Plasmin gebildet werden kann. In Kombination mit der vermehrten Freisetzung von Thrombin-Aktivierbarem-Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI) entsteht eine massive Hemmung der plasmatischen Fibrinolyse (Trappe und Riess 2005). Es resultiert eine überschießende, Faktoren und Inhibitoren verbrauchende intravasale Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie, DIG) (Trappe und Riess 2005) mit Thrombosierung der Mikrozirkulation. Diese bei 30 - 50% aller Sepsispatienten auftretende Komplikation (Cohen 2002) erklärt die parallel zur Mikrozirkulationsstörung beobachtete Blutungsneigung mit Thrombozytopenie und

pathologisch veränderten Gerinnungstests. Zusätzlich zu den mikrovaskulären Thromben verstärken Endothelschädigungen sowie Aggregate aus Leukozyten und Blutplättchen die Einschränkung der Mikrozirkulation. Die mangelhafte Perfusion und die damit verbundene Gewebshypoxie führen in Verbindung mit von Phagozyten im Gewebe produzierten toxischen Sauerstoffradikalen zur Dysfunktion des betroffenen Organs bis hin zum Multiorganversagen. In den meisten Fällen sind zunächst das respiratorische und kardiovaskuläre System betroffen (Angus und van der Poll 2013).

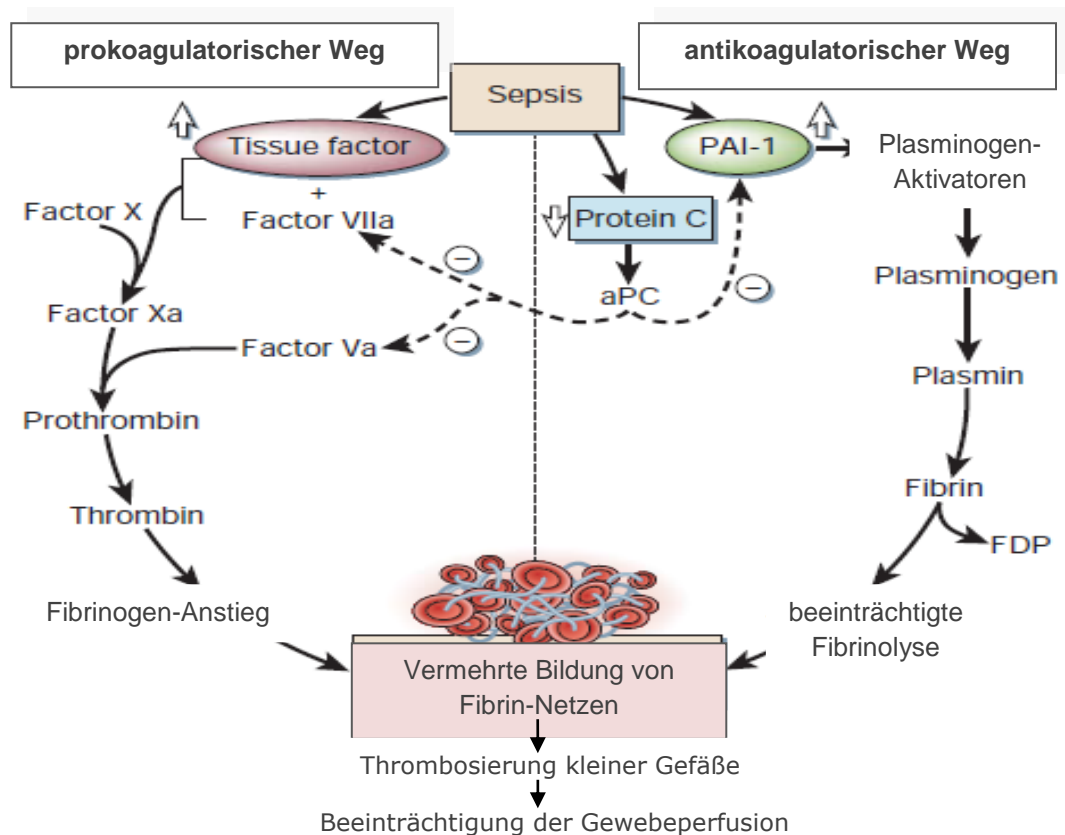


Abb. 1.3: Auswirkung von Sepsis auf das Gerinnungssystem
modifiziert nach Cohen 2002, S. 4

Sepsis zerstört den Ausgleich zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Mechanismen. Die Expression von *tissue factor* ist erhöht, was zu gesteigerter Prothrombin-Produktion und damit schließlich zu vermehrter Fibrinbildung führt. Gleichzeitig steigt die Konzentration von *plasminogen-activator inhibitor-1* (PAI-1), woraus eine verminderte Produktion von Plasmin und damit der Abbau von Fibrin in Spaltprodukte (FDP) resultieren. Sepsis verursacht außerdem einen Konzentrationsabfall von antikoagulatorischem Protein C, das in seiner aktivierten Form die Gerinnungsfaktoren V und VII sowie PAI-1 inhibiert. In Kombination ergibt sich hieraus eine vermehrte Bildung von Fibrinnetzen in der Mikrozirkulation, was zum Sauerstoffmangel im Gewebe führt und damit Gewebeschäden hervorrufen kann.

Klinisch manifestiert sich ein Ausfall der Lungen in einem ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), das durch eine Hypoxämie mit bilateralen pneumonischen Infiltraten definiert ist. Eine kardiovaskuläre Insuffizienz wird durch eine Volumentherapie-refraktäre Hypotension gekennzeichnet, die den Einsatz von Vasopressoren wie Noradrenalin in der Therapie notwendig machen, womit das klinische Krankheitsbild des septischen Schocks erfüllt ist (Angus und van der Poll 2013). Weitere häufig betroffene Organe sind das Gehirn und die Nieren, deren Funktionsverlust mit Delirium und Polyneuropathie bzw. sinkender Urinausscheidung bei steigendem Serum-Kreatinin-Spiegel einhergeht. Fallen vier bis fünf Organsysteme aus, beträgt die Mortalitätsrate mehr als 90% (Cohen 2002).

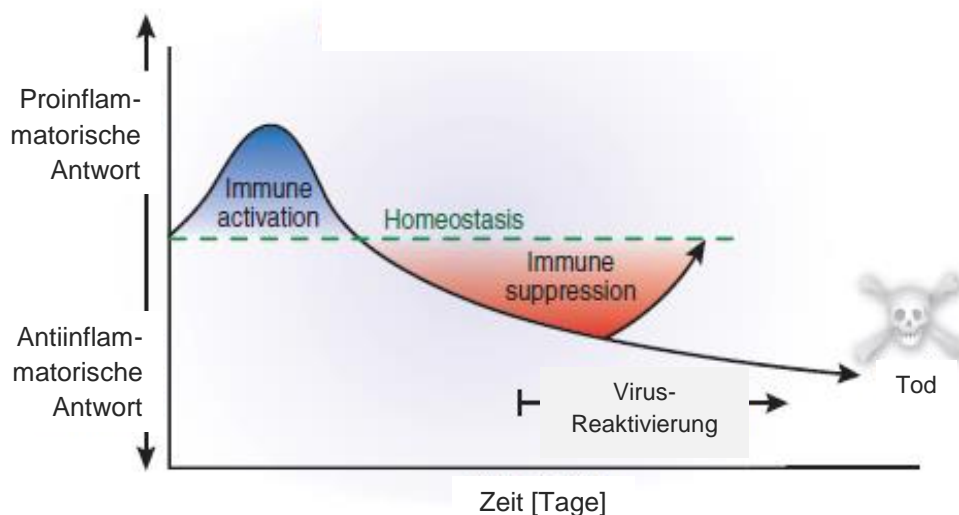


Abb. 1.4: Die Dynamik der Immunantwort bei Sepsis

modifiziert nach Hotchkiss et al. 2009, S. 1

Obwohl beide - pro- und antiinflammatorische - Immunantworten bereits zu Beginn der Sepsis aktiviert werden, dominiert die proinflammatorische Phase das frühe Stadium der Erkrankung. Im zeitlichen Verlauf überwiegt jedoch die antiinflammatorische Immunantwort. In dieser Phase der Sepsis treten sekundäre Infektionen und virale Reaktivierungen auf. Frühe Todesfälle während der proinflammatorischen Phase sind den durch den Zytokinsturm ausgelösten Ereignissen geschuldet, während sich Sterbefälle in der späteren, antiinflammatorischen Phase aus dem Unvermögen des Organismus ergeben, Infektionen durch pathogene Keime zu kontrollieren.

Auf die hyperinflammatorische Phase des Krankheitsverlaufs, die durch den oben beschriebenen Zytokinsturm gekennzeichnet ist, folgt regelhaft ein kompensatorischer Anstieg antiinflammatorischer Zytokine (vor allem IL 4 und IL 10) und damit eine hypoinflammatorische Phase (*compensatory antiinflammatory response syndrom*,

CARS) (Trappe und Riess 2005). Häufig kommt es in dieser Phase zu einem Überwiegen der antiinflammatorischen Mediatoren, die eine erfolgreiche Auseinandersetzung des Organismus mit der auslösenden Infektion komplizieren (Trappe und Riess 2005). Dieser Zustand der Immunsuppression wird auch Immunparalyse genannt und manifestiert sich in der Sepsis durch den Verlust von Kontrollmechanismen der Immunreaktion, dem Unvermögen des Immunsystems die primäre Infektion zu kontrollieren und der Entwicklung neuer Sekundärinfektionen (Hotchkiss et al. 2009). Zusätzlich wird die Immunität des Organismus durch die Apoptose von Immun- und Endothelzellen geschwächt, da Phagozyten des angeborenen Immunsystems durch apoptotische Zellen zur Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine angeregt werden, während nekrotische Zellen eine Immunstimulation hervorrufen (Hotchkiss und Karl 2003).

Die Art der Immunantwort und die Schwere des Krankheitsverlaufs werden von vielen Faktoren, einschließlich der Virulenz der Pathogene, der Komorbidität, dem Ernährungszustand und dem Alter des Patienten, beeinflusst (Moerer und Quintel 2009). Einen weiteren wichtigen Faktor bildet die genetische Prädisposition, die durch Polymorphismen in Genen für Zytokine oder andere Immuneffektor-Moleküle bzw. deren Rezeptoren entsteht (Hotchkiss und Karl 2003).

Die Erkenntnis, dass Sepsis ein so heterogen bedingtes Krankheitsbild darstellt, führte zur Entwicklung des *PIRO-Konzeptes* (P = Prädisposition für Infektionen, I = Charakteristik / Art der Infektion („*Identity*“), R = Art und Ausmaß der Wirtsantwort („*Response*“), O = Organdysfunktion), mit dem Ziel, Unterschiede und Vergleichbarkeiten unter Patienten mit Sepsis besser zu verstehen (Moerer und Quintel 2009; Zahar et al. 2011). Die zugrundeliegende Vermutung war, dass alle vier Komponenten unabhängige Effekte auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten ausüben (Zahar et al. 2011). Mit der PIRO-Klassifikation wurde für die Sepsis ein dem TNM-System der Onkologie ähnelndes *Staging-System* geschaffen (Cohen et al. 2004), mit dessen Hilfe in Zukunft für Patienten individuellere Entscheidungen hinsichtlich Prognose und Therapie getroffen werden könnten (Rubulotta et al. 2009).

1.1.4 Infektionsquellen

Eine wichtige Voraussetzung zur erfolgreichen Behandlung der Sepsis stellt die Erkennung der zugrundeliegenden anatomischen Infektionsquelle, des Infektfokus, dar (siehe auch Kapitel 1.1.5, S. 15). In Studien zu diesem Thema wurde und wird zudem immer wieder diskutiert, ob die Art des Infektfokus auch mit dem Überleben der

Patienten in direktem Zusammenhang steht (Leligdowicz et al. 2014; Zahar et al. 2011). Mehr als 80% aller septischen Geschehen können durch Infektionen des Respirationstraktes (meist Pneumonien), intraabdominelle Infektionen (meist Peritonitiden), primäre Bakteriämie sowie Infektionen des Urogenitaltraktes erklärt werden (Alberti et al. 2002). In der Häufigkeitsverteilung ist entscheidend, ob es sich um ambulant oder nosokomial erworbene Erkrankungen handelt. Für beide Gruppen gilt, dass die Lunge, mit etwa der Hälfte der Fälle, gefolgt vom Gastrointestinaltrakt, den am häufigsten vertretenen Fokus darstellt (Alberti et al. 2002). Im Folgenden überwiegen unter den nosokomialen Infekten jedoch die Fälle der Blutstrominfektionen (BSI), während bei ambulant erworbenen Entzündungen die urogenitalen Erkrankungen im Vordergrund stehen (Alberti et al. 2002). Die Krankheitsbilder der für diese Arbeit entscheidenden nosokomial erworbenen Infektionen werden im Folgenden beschrieben.

1.1.4.1 Nosokomiale Pneumonie

Die im Krankenhaus erworbene Pneumonie ist die häufigste nosokomial erworbene Infektion und mit einer Verlängerung der Intensivstations- und Krankenhausverweildauer sowie einer erhöhten Letalität verbunden (Perl und Quintel 2011). Tritt die Pneumonie nach mehr als 48 Stunden nach Beginn einer maschinellen Beatmung auf, wird diese als Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) bezeichnet (American Thoracic and Infectious Diseases Society of 2005; Perl und Quintel 2011). Diese zeichnet sich durch zunehmende pneumonische Infiltrate im Röntgenbild, dem Auftreten allgemeiner Entzündungszeichen wie Fieber oder Leukozyten-Anstieg, Veränderungen der Sputum-Charakteristik und dem Vorhandensein von pathogenen Keimen im unteren Respirationstrakt aus (Calandra et al. 2005; Kalanuria et al. 2014). Sie wird eingeteilt in eine „early onset VAP“, die innerhalb von vier Tagen nach Intubation auftritt und meist durch für Antibiotika sensitive Keime (*Streptococcus pneumoniae*, *Hämophilus influenzae*, *Methicillin-sensitiver Staphylococcus aureus* (MSSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species*, *Proteus species* und *Serratia marcescens*) hervorgerufen wird, sowie eine „late onset VAP“, die sich frühestens nach vier Beatmungstagen entwickelt und deren ursächliches Keimspektrum vor allem multiresistente Erreger (*Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* produzierende Bakterien (ESBL)) beinhaltet (Kalanuria et al. 2014). Entsprechend bedarf die Therapie der „late onset VAP“ Antibiotika mit breiterem Wirkspektrum als die der „early onset VAP“ (Kalanuria et al. 2014).

Die VAP entsteht auf Grund von Risikofaktoren, die die endotracheale Intubation mit sich bringt. So kann beispielsweise während des Intubationsvorganges eine Mikroaspiration stattfinden, ein bakterieller Biofilm auf dem Tubusmaterial anwachsen, eine Sekretansammlung rund um den Cuff entstehen, oder eine Beeinträchtigung der mukoziliaren Reinigung der Atemwege durch den Tubus erfolgen (Kalanuria et al. 2014); in jedem Fall kommt es zum Eintritt pathogener Keime in die Lungen. Die Bedeutung des Endotrachealtubus als Erregerreservoir wird dadurch unterstrichen, dass die Inzidenz einer Pneumonie unter nicht-invasiver Beatmung mit speziellen Beatmungsmasken signifikant geringer ausfällt (Hunter 2012). Weitere Risikofaktoren stellen die flache Lagerung des Patienten sowie die enterale Ernährung per Magensonde dar (Hunter 2012).

Die Diagnose einer VAP gilt als schwierig. Da der Therapiebeginn nicht verzögert werden sollte, wird zunächst eine Verdachtsdiagnose nach radiologischen und klinischen Parametern gestellt und vor Beginn der antibiotischen Therapie Material zur mikrobiologischen Diagnostik gewonnen. Im weiteren Verlauf kann über mikrobiologische und klinische Befunde eine Diagnosesicherung erfolgen (Perl und Quintel 2011). Zur Prävention einer VAP können verschiedenste Strategien verfolgt werden. So sollte beispielsweise eine endotracheale Intubation unter Anwendung von nicht-invasiven Beatmungsverfahren, wann immer möglich, umgangen und die Zahl von Reintubationen geringgehalten werden. Außerdem sollte die orale Intubation der nasalen stets vorgezogen werden und ein Aspirationsschutz in Form von subglottischer Sekretabsaugung und Oberkörperhochlagerung (30 - 45°) durchgeführt werden (Perl und Quintel 2011). Der Cuff-Druck des Tubussystems sollte 20 mmHg nicht überschreiten und eine Tracheotomie sollte möglichst frühzeitig in Erwägung gezogen werden (Kalanuria et al. 2014). Eine Reduktion der oropharyngealen Keimlast kann über orale Antiseptika erreicht werden und wird empfohlen, außerdem sind Physio- und Atemtherapeuten als Präventionsstrategie in die Behandlung mit einzubeziehen (American Thoracic und Infectious Diseases Society of 2005; Perl und Quintel 2011). Auf Grund der hohen Inzidenz, der umfangreichen Präventionsmaßnahmen sowie der erschwerten Diagnostik stellt die VAP eine hohe Herausforderung an den Intensivmediziner dar (Perl und Quintel 2011). Die erhöhte Morbidität und Mortalität macht sie auch für Patienten zu einer stetigen Bedrohung in der intensivmedizinischen Behandlung, weshalb Präventionsmaßnahmen, optimierte Diagnostik und die frühzeitige Therapie von hoher Bedeutung sind (Inchai et al. 2014).

1.1.4.2 Intraabdominelle Infektionen

Intraabdominelle Infektionen (IAI) umfassen eine sehr heterogene Gruppe von infektiösen Prozessen, die den anatomischen Ursprung zwischen Zwerchfell und Becken miteinander teilen (Calandra et al. 2005). Ihr klinischer Verlauf wird durch eine Zahl von infektionsbedingten Faktoren wie der Mikrobiologie, der Anzahl und dem Ort der anatomischen Lokalisationen sowie dem Vorhandensein von korrigierbaren anatomischen Verhältnissen inklusive der inneren Organe beeinflusst (Calandra et al. 2005). Ihr weites pathologisches Spektrum reicht von der unkomplizierten Appendizitis bis zur kotigen Peritonitis (Sartelli et al. 2012). Wichtig ist, dass Infektionen innerhalb der Bauchhöhle immer auch als Zwei-Kompartiment-Erkrankungen angesehen werden können - als erstes Kompartiment der offensichtliche Infektionsherd, als zweites die dichte mikrobiologische Flora des angrenzenden Gastrointestinaltraktes (Calandra et al. 2005; Marshall und Innes 2003).

IAI werden in die Gruppen „unkompliziert“ und „kompliziert“ unterteilt. In sogenannten unkomplizierten Fällen (z.B. akute Divertikulitis) betrifft der Infektionsvorgang ein einzelnes Organ und dehnt sich nicht auf das Peritoneum aus, während sich der infektiöse Prozess bei komplizierten Erkrankungen vom betroffenen Organ ausbreitet und eine lokale (intraabdominelle Abszesse) oder diffuse Peritonitis verursacht (Sartelli 2010). Komplizierte IAI sind meist mit einer Darmperforation und Kontamination des Bauchraumes mit dessen Keimflora verbunden, wobei das Keimspektrum von der Höhe der Perforation im Gastrointestinaltrakt abhängt (Sartelli 2010). Eine effektive Therapie bedarf daher in der Regel nicht nur der chirurgischen Fokussanierung, sondern auch einer antibiotischen Behandlung (Sartelli et al. 2012).

Eine weitere Einteilung wird für die Peritonitiden in primäre, sekundäre und tertiäre Peritonitis vorgenommen (Sartelli 2010). Die primäre Peritonitis beschreibt eine diffuse bakterielle Infektion ohne Verlust der Integrität des Gastrointestinaltraktes. Sie ist selten und tritt meist bei Kindern oder Leberzirrhotikern auf (Sartelli 2010). Die sekundäre Peritonitis, die häufigste Form der Peritonitiden, wird durch eine Perforation des Verdauungstraktes oder von infizierten Organen verursacht. In der postoperativen Phase sind häufig Anastomoseninsuffizienzen die Ursache (Sartelli 2010). Die infektiöse Flora besteht aus Keimen der Standortflora des Gastrointestinaltraktes, wobei zu beachten ist, dass bei einem anatomischen Defekt des Magens oder des Duodenums zwar kaum Anaerobier vertreten sind, dafür jedoch *Candida* als Erreger eine Rolle spielen kann (Calandra et al. 2005). Es wurde berichtet, dass *Candida species* als zweithäufigstes Pathogen in Keimkulturen von Peritonitispatienten angezüchtet werden konnten, wobei betroffene Patienten in Studien eine höhere Inzidenz von Wundinfektionen, verlängerte Krankenhausaufenthalte sowie eine

erhöhte Mortalität aufwiesen (Hasibeder und Halabi 2014). Da die Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika den häufigsten Risikofaktor für Infektionen mit *Candida spp.* darstellt (Sartelli 2010), muss die empirische Antibiotika-Therapie, die bei Hochrisikopatienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf unumgänglich ist, auf der exakten Kenntnis von Ursprung der Infektion, Peritonitis-Typ, Krankheitsschwere, patientenbezogenen Risikofaktoren sowie vorheriger antibiotischer oder antimykotischer Behandlung basieren (Hasibeder und Halabi 2014). Insgesamt zeigten Patienten mit sekundärer Peritonitis und Sepsis eine durchschnittliche Mortalität von rund 30% (Sartelli 2010). Die tertiäre Peritonitis ist definiert als Peritonitis, die mehr als 48 Stunden nach erfolgreicher Therapie einer primären oder sekundären Infektion weiterbesteht oder erneut auftritt (Calandra et al. 2005).

Eine Peritonitis stellt sich klinisch als akutes Abdomen dar. Das wichtigste Symptom einer generalisierten Peritonitis ist der abdominelle Schmerz. Dieser ist in der Regel zu Anfang über dem infizierten Areal am größten und verteilt sich im Verlauf über das gesamte Abdomen. Auch die Dauer des Schmerzes ist von Bedeutung, so kann ein über 24 bis 48 Stunden andauernder ständiger Schmerz auf Sepsis und Multiorganversagen hindeuten (Sharma et al. 2013). In der körperlichen Untersuchung der Patienten kann infolge eines Ileus ein gespanntes Abdomen mit verminderter Atemverschieblichkeit der Organe sowie fehlenden Darmgeräuschen auffallen (Sharma et al. 2013). Klinische Symptome eines hypovolämischen Schocks wie Hypotonie, Tachykardie und Oligurie sind in den ersten Tagen einer akuten generalisierten Peritonitis häufig vorhanden (Sharma et al. 2013). Bei stabilen Patienten ist die Computertomographie das bildgebende Verfahren der Wahl in der Diagnostik der meisten intraabdominellen Prozesse, da kleine Mengen freier Flüssigkeit, Infektionsareale und andere Pathologien des Gastrointestinaltraktes mit hoher Sensitivität erkannt werden können (Sartelli 2010).

Der richtige Zeitpunkt und die Adäquanz der Fokussanierung sind in der Therapie von IAI die wichtigsten Punkte, da ein inadäquates und spätes Eingreifen einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben der Patienten haben kann (Sartelli 2010). Nicht-operative Interventionsverfahren beinhalten neben der antibiotischen Therapie perkutane Drainagen von abszedierenden Prozessen. Die Chirurgie ist jedoch die wichtigste therapeutische Maßnahme zur Kontrolle von IAI und umfasst beispielsweise die Resektion von erkrankten oder perforierten Organen sowie das Debridement von nekrotischem Gewebe (Sartelli 2010).

Komplizierte intraabdominelle Infektionen repräsentieren einen wichtigen Krankheitsauslöser und sind häufig mit schlechten Prognosen für die Patienten verbunden (Sartelli 2010). Die frühzeitige Fokussanierung bleibt der Eckpfeiler in der Therapie von

IAI. Trotz Fortschritten in Diagnostik, Chirurgie und antimikrobieller Behandlung bleibt die mit komplizierten IAI assoziierte Mortalität unannehmbar hoch (Sartelli 2010). Aggressivere interventionelle Techniken für die zukünftige Therapie von IAI werden daher derzeit diskutiert, konnten in prospektiven Studien jedoch noch nicht validiert werden (Sartelli 2010).

1.1.4.3 Nosokomiale Blutstrominfektionen

Von einer Bakteriämie spricht man bei kulturellem Nachweis von Bakterien im Blut. Es handelt sich also um einen mikrobiologischen Befund, dem eine klinische Diagnose zugeordnet werden muss (Hagel et al. 2013). Bakteriämien treten mit einer Häufigkeit von 100 - 200 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr auf, von denen die meisten (> 70%) durch diagnostische oder therapeutische medizinische Maßnahmen (zum Beispiel Sonden- oder ZVK-Anlagen) begünstigt werden (Hagel et al. 2013). Sie sind eine bedeutende Ursache für die schwere Sepsis und den septischen Schock, die mit hohem medizinischen Aufwand sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Patienten assoziiert sind (Tabah et al. 2012). Die Krankenhaussterblichkeit der Patienten mit Bakteriämien variiert stark und ist unter anderem stark von den verursachenden Erregern abhängig (Hagel et al. 2013). In der Epidemiologie von Blutstrominfektionen (BSI) ergaben sich in den letzten Jahren viele Veränderungen, die unter anderem mit dem Aufkommen von multiresistenten Keimen und hierdurch gesteigerten Therapiefehlerraten sowie dem gesteigerten Risiko von ungünstigem Patienten-Outcome zusammenhängen (Tabah et al. 2012).

BSI werden in die zwei Kategorien primäre und sekundäre BSI unterteilt. Primäre Bakteriämien umfassen Infektionen unbekanntem Ursprungs bei Patienten ohne ersichtlichen Fokus, während sekundäre BSI von Mikroorganismen verursacht werden, die mit einem anderen Infektfokus in Verbindung stehen (Calandra et al. 2005). So wird eine Sepsis, bei der der aus der Blutkultur isolierte Erreger mit dem Erreger einer Infektion an anderer Stelle übereinstimmt, als sekundäre Form klassifiziert und nicht als eigenständige Infektion gewertet (Hagel et al. 2013). Der Anteil primärer Bakteriämien variiert in der Literatur zwischen < 5% und > 30%. Die große Abweichung spiegelt Unterschiede in zugrundeliegenden Studiendesigns und Krankheitsdefinitionen wider. Beispielsweise unterteilen manche Studien ihr Patientenkollektiv in Patienten mit BSI unbekanntem Ursprungs und Katheter-assoziierten BSI, wobei andere diese beiden Gruppen zusammenfassen (Calandra et al. 2005). Dieser Arbeit liegt die Definition der *International Sepsis Forum Consensus Conference* zugrunde, nach der die primäre Bakteriämie alle Bakteriämien unklaren Ursprungs bei Patienten ohne identifizierbare

Infektionsquelle sowie alle mit intravaskulären Kathetern assoziierten Blutstrominfektionen umfasst (Calandra et al. 2005).

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung einer Blutstrominfektion gehören Variablen wie höheres Alter, Multimorbidität, Transfusion von Blutprodukten, totale parenterale Ernährung, Hypothermie sowie die Verwendung von invasiven Produkten wie zentralvenösen oder arteriellen Kathetern (Timsit und Laupland 2012). Etwa 90% aller primären Bakteriämien treten bei Patienten mit intravaskulären *Devices*, vor allem Zentralvenenkathetern, auf, was diese zum einflussreichsten Risikofaktor einer BSI macht (Hugonnet et al. 2004).

Im Zentrum der Untersuchung von Patienten mit Bakteriämien steht die Blutkulturdiagnostik. Beispielsweise liegt die Keimausbeute bei Endokarditiden bei > 90% (Hagel et al. 2013). Zu den am häufigsten geäußerten Kritikpunkten an dieser Form der Diagnostik gehören die teils hohen Raten an negativen Ergebnissen sowie an Kontaminationen mit Hautkeimen, die allerdings durch leitliniengerechte Abnahmetechnik auf < 3% reduziert werden können (Hagel et al. 2013). So sollte der Abnahmezeitpunkt unabhängig von einer bestimmten Fieberhöhe unbedingt vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie liegen, die Blutabnahme in einer strikten aseptischen Punktionstechnik aus einer peripheren Vene durchgeführt werden, das abgenommene Blutvolumen für 2 bis 3 Kulturen ausreichen und 8 - 10 ml pro Kulturflasche nicht unterschreiten sowie eine kontaminationsfreie Inokulation der Kulturflasche sichergestellt sein (Hagel et al. 2013). Die abgenommenen Blutkulturen bedürfen anschließend eines raschen Transports ohne lange Standzeit ins mikrobiologische Labor (Hagel et al. 2013). Das Keimspektrum einer nosokomialen Bakteriämie wird in vielen Erhebungen von Koagulase-negativen Staphylokokken (v.a. bei Katheter-assoziierten Infektionen), Enterokokken oder *Candida species* dominiert, während in ambulanten Fällen von BSI *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* und Pneumokokken die Statistik anführen (Hagel et al. 2013). Im Falle einer Candidämie muss statt von einer Bakteriämie von einer Fungämie gesprochen werden. Bei den häufigsten Erregern ist in Deutschland im Mittel noch mit einer guten Antibiotikempfindlichkeit zu rechnen, während die Häufigkeit von multiresistenten *E.coli*-Stämmen auf durchschnittlich 10% angestiegen ist (Hagel et al. 2013).

Obwohl nur eine Minderheit von Patienten zum Zeitpunkt ihrer Intensivstationsaufnahme eine primäre Bakteriämie aufweist, bleibt das Screening auf BSI sehr wichtig, da es dabei helfen könnte, Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Krankheitsverläufe und Tod innerhalb ihres Krankenhausaufenthaltes zu identifizieren. Trotz der relativ geringen Fallzahl ist die Prognose für Patienten mit positiver Blutkultur

schlecht, vor allem wenn der Keimnachweis trotz laufender antimikrobieller Therapie erfolgt (Nasa et al. 2011).

1.1.5 Leitliniengerechte Therapie

Die „*Surviving Sepsis Campaign*“, ein internationales Konsortium von Experten aus den medizinischen Bereichen Notfall- und Intensivmedizin sowie Infektiologie, veröffentlichte im Jahr 2013 die dritte Auflage der Leitlinien für das klinische Management von schwerer Sepsis und septischem Schock (Angus und van der Poll 2013). Den primären Behandlungsansatz nach Diagnosestellung der Sepsis stellt in diesen Empfehlungen die Einleitung einer antimikrobiellen Therapie dar (Dellinger et al. 2013). Diese sollte nach Abnahme von Blutkulturen zur Diagnostik, jedoch frühestmöglich (innerhalb der ersten Stunde) erfolgen (*hit early*) und Breitspektrum-Antibiotika mit Wirksamkeit gegen die häufigsten multiresistenten Erreger enthalten (*hit hard*) (Hagel und Brunkhorst 2011). Studienergebnisse, wie das vermehrte Auftreten von kardiovaskulärem Kollaps bei verzögerter antimikrobieller Behandlung (Rivers et al. 2001) oder eine Erhöhung der Sterblichkeit um 7% pro Stunde Verspätung der Antibiotikagabe (Kumar et al. 2006), belegen die Bedeutung dieses Therapieansatzes. Das antibiotische Regime sollte täglich auf eine mögliche Deeskalation (z.B. Dosis-Reduktion), überprüft werden, wobei als Hilfe zur Einschätzung der Therapieeffektivität Procalcitonin-Verlaufsmessungen erwogen werden können (Dellinger et al. 2013). Zentrales Therapieziel der ersten zwölf Stunden nach Diagnosestellung stellt zudem das Finden der Infektionsquelle und die Fokussanierung dar (Dellinger et al. 2013). Die vollständige Sanierung des Infektionsherdes ist Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung des septischen Geschehens, während eine unzureichende Fokussanierung mit erhöhter Letalität einhergeht (Hagel und Brunkhorst 2011; Koperna und Schulz 2000).

Am Anfang der Patientenbehandlung steht laut Empfehlung der aktuellen Leitlinien eine initiale Stabilisierungsphase, während der außer dem sofortigen Beginn einer antimikrobiellen Therapie und der Fokussuche die Kreislaufstabilisation mit Behebung der Gewebeminderperfusion im Vordergrund steht (Dellinger et al. 2013). Diese wird definiert als eine Volumentherapie-refraktäre Hypotension oder durch eine Serum-Lactatkonzentration von > 4 mmol/l. Innerhalb der ersten sechs Stunden sollen demnach ein zentralvenöser Druck von 8 - 12 mmHg, eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung von 65 - 70%, ein mittlerer arterieller Druck von > 65 mmHg, eine Urinausscheidung von $> 0,5$ ml/kg/h sowie eine Normalisierung des Lactatspiegels erreicht

werden (Dellinger et al. 2013). Um diese Forderungen zu erfüllen, müssen zu Therapiebeginn kreislauf- und organsupportive Maßnahmen eingeleitet werden. Bereits unmittelbar nach Diagnosestellung sollte mit einer Kristalloid-basierter Volumensubstitution mit dem Ziel der hämodynamischen Stabilisation des Patienten begonnen werden (Dellinger et al. 2013). Bei besonders hohem Volumenbedarf kann über die Gabe von Humanalbumin nachgedacht werden. Die Applikation von Volumexpandern wie Hydroxyethylstärke (HAES) wird jedoch nicht mehr empfohlen (Dellinger et al. 2013), da diese in Studien mit ernsthaften Nebenwirkungen wie Koagulopathie und akutem Nierenversagen assoziiert war (Brunkhorst et al. 2008). Sollte die Hypotension nach Volumentherapie weiterhin bestehen, müssen zum Erreichen der oben genannten Zielwerte Vasopressoren eingesetzt werden. Hierbei gilt Noradrenalin als Mittel der ersten Wahl, die zusätzliche oder ersatzweise Gabe von Adrenalin oder Dobutamin sollte im Einzelfall geprüft werden (Dellinger et al. 2013).

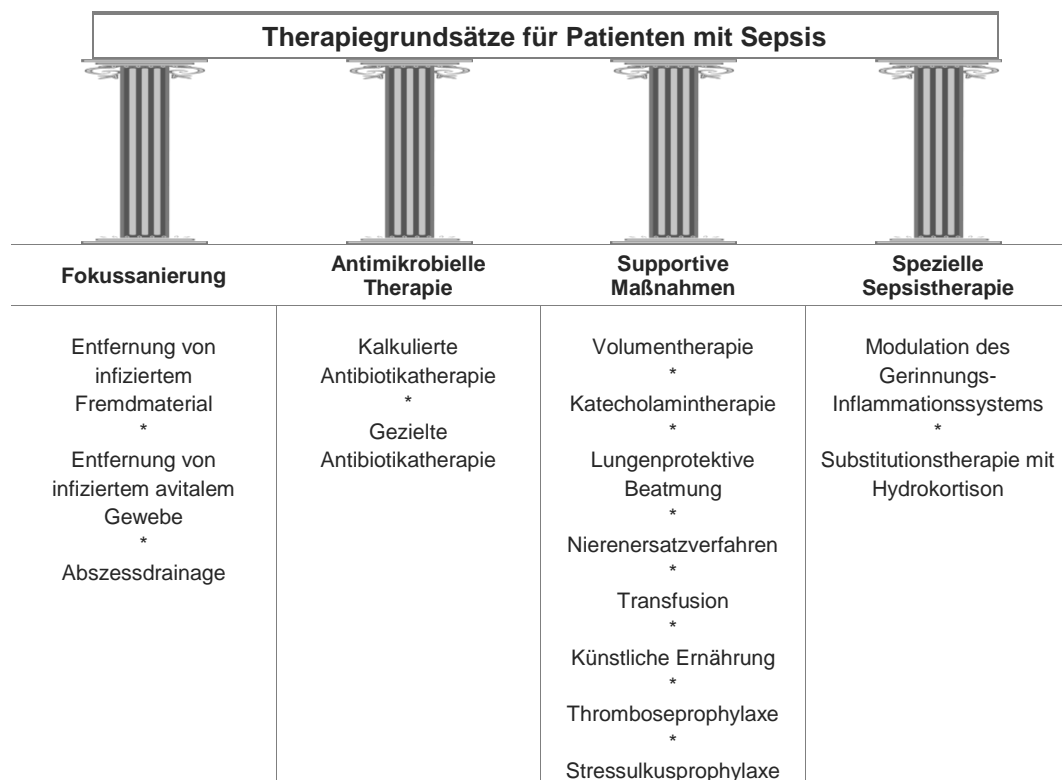


Abb. 1.5: Vier Säulen der Sepsistherapie
 modifiziert nach Weigand et al. 2003, S. 4

Die Therapie einer Sepsis stützt sich auf vier Grundsätze die sich aus der Fokussanierung, der antimikrobiellen Therapie, unterstützenden intensivmedizinischen Maßnahmen wie Volumenmanagement, Katecholamineinsatz, Beatmung, Dialyse etc. sowie spezielleren Therapieansätzen wie Gerinnungsmodulation oder Kortisonsubstitution zusammensetzen. Die Fokussanierung sowie die passende Antibiotikatherapie bilden hierbei die zentralen Punkte.

Eine Substitutionstherapie mit Hydrokortison wird auf Grund erhöhter Raten von Superinfektionen sowie Hyperglykämien und Hybernatriämien in der Vorgeschichte nur noch als Ultima Ratio bei Patienten im Therapie-refraktären septischen Schock empfohlen (Hagel und Brunkhorst 2011). Ebenfalls zur supportiven Therapie gehören die maschinelle Beatmung der Patienten sowie die extrakorporalen Nierenersatzverfahren. Da bei etwa 25 - 42% der Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ein akutes Lungenversagen (ARDS: *Acute Respiratory Distress Syndrome*) auftritt, sollte die Entscheidung zur Intubation und mechanischen Beatmung frühzeitig und großzügig gefällt werden (Hagel und Brunkhorst 2011). Zu den Indikationen gehören schwere Tachypnoe (Atemfrequenz > 35), muskuläre Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur), eingeschränkte Vigilanz sowie ein Sauerstoffsättigungsabfall unter 90% trotz Sauerstoffinsufflation (Hagel und Brunkhorst 2011). Die Beatmung sollte zur Lungenprotektion mit einem niedrigen Atemzugvolumen (6 ml/kg), einem Plateaudruck von < 30 cmH₂O sowie positiven endexpiratorischen Drücken (PEEP) durchgeführt werden (Dellinger et al. 2013).

Um die Entwicklung eines akuten Nierenversagens zu verhindern, ist eine Optimierung der systemischen Hämodynamik die wichtigste Maßnahme (Hagel und Brunkhorst 2011). Tritt bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock dennoch ein akutes Nierenversagen ein, gilt dieses als unabhängiger Risikofaktor für die Letalität der Patienten (Hagel und Brunkhorst 2011; Oppert et al. 2008). In der Therapie können kontinuierliche (z.B. CVVH: *continuous venovenous hemofiltration*) sowie intermittierende (z.B. IHD: *intermittent hemodialysis*) Verfahren als gleichwertig angesehen werden (Dellinger et al. 2013). In einzelnen Fällen kommen als zusätzliche supportive Maßnahmen Behandlungen wie Erythrozytentransfusionen (ab einer Hämoglobin-Konzentration von < 7 g/dl, der Zielwert beträgt 7 bis 9 g/dl) oder eine intensivierete Insulintherapie (ab zwei aufeinanderfolgenden Blutzuckerwerten von > 180 mg/dl) in Betracht (Dellinger et al. 2013). Bei Blutzuckerwerten < 180 mg/dl sollte auf eine Insulintherapie verzichtet werden, da diese in Studien mit signifikant erhöhten Raten von schweren Hypoglykämien und längeren Intensivstationsaufenthalten in Verbindung gebracht wurde (Brunkhorst et al. 2008). Bei allen Patienten sollten eine Thromboseprophylaxe, möglichst mit niedermolekularem Heparin, eine Stressulkusprophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren oder H₂-Rezeptor-Antagonisten sowie eine orale bzw. enterale Ernährung durchgeführt werden.

Therapieansätze mit Präparaten wie Immunglobulinen, Selen, rekombinantem aktivierten Protein C (rhAPC), Antithrombin III sowie Bicarbonat bei einer Lactatazidose mit einem pH > 7,15 werden nicht mehr empfohlen (Dellinger et al. 2013). Das seit 2001 in den USA und seit 2002 in Europa zugelassene Medikament Drotrecogin alfa

(Xigris), eine rekombinante Form von aktiviertem Protein C, wurde 2011 vom Hersteller auf Grund fehlender Wirkung bei einem erhöhten Blutungsrisiko komplett vom Markt genommen (Hagel et al. 2013). Als Reaktion auf eine aktuelle Studie zur Bedeutung von IL 3 als möglichem therapeutischem Ansatzpunkt in der Immunotherapie der Sepsis äußern sich Hotchkiss und Sherwood zurückhaltend und beschreiben die Fokussanierung, die Volumensubstitution sowie die antibiotische Therapie weiterhin als die Grundpfeiler der Sepsistherapie (Hotchkiss und Sherwood 2015).

1.2 Fragestellung

Obwohl die Sepsis eine der häufigsten Komplikationen und Todesursachen in der intensivmedizinischen Behandlung darstellt, sind bis heute Aspekte zur Prädisposition, Pathogenese und Mechanismen für die Entwicklung unterschiedlich schwerer Krankheitsverläufe teilweise ungeklärt (Angus und van der Poll 2013; Hotchkiss und Karl 2003). Eine Sepsis entsteht auf dem Boden einer schweren Infektion, deren Bekämpfung die Bestimmung der Infektionsquelle, also des Infektfokus, voraussetzt. Epidemiologische Daten zeigen, dass Infektionen der Lunge, gefolgt vom Abdomen und der primären Bakteriämie die häufigsten nosokomialen Pforten für ein septisches Geschehen darstellen (Alberti et al. 2002). Inwieweit die Art der Infektionsquelle sowie der mikrobiologischen Pathogene den Krankheitsverlauf und das Überleben von Sepsispatienten unabhängig beeinflussen, konnte bisher nicht letztendlich geklärt werden und wird unter Experten kontrovers diskutiert. Während einige Studien einen signifikanten Einfluss des Infektfokus und der beteiligten Mikroorganismen auf das Überleben von Patienten mit Sepsis zeigten (Cohen et al. 2004; Leligowicz et al. 2014), konnte in anderen Untersuchungen keinerlei Bedeutung der Art der Infektionsquelle für die Mortalität von Sepsispatienten gefunden werden (Zahar et al. 2011).

Diese Dissertation soll einen Beitrag zu der Diskussion leisten, ob die Art des primären Infektfokus Einfluss auf die Mortalität oder die Schwere des Krankheitsverlaufs von Sepsispatienten nimmt. Die Beantwortung dieser Frage könnte dabei helfen, Identifikationskriterien für Hochrisikopatienten sowie Prognosekriterien für den individuellen Krankheitsverlauf einzelner Patienten zu schaffen. Patienten mit bronchialem sowie abdominellem Infektfokus und primärer Bakteriämie sollen hinsichtlich ihrer Mortalität nach 90 Tagen sowie ihres individuellen Krankheitsverlaufs verglichen werden. Als Kriterien für die Schwere der Erkrankung und deren Verlauf dienen über 28 Tage prospektiv aufgezeichnete klinische Daten wie Laborwerte, Kreislauf-, Nieren- und Beatmungsparameter, die organspezifische Dysfunktionen sowie die Notwendigkeit von Organersatz-Therapien widerspiegeln.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten - Screening

Für die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie, ein Kooperationsprojekt der Klinik für Gastroenterologie sowie der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Göttingen, wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren drei Intensivstationen (zwei anästhesiologisch geführte Intensivstationen und eine Intensivstation der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie) im täglichen Screening auf Patienten kaukasischer Herkunft überprüft, die das Krankheitsbild einer Sepsis entsprechend der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz erfüllten (siehe Tab. 1.1: Diagnosekriterien der Sepsis, Kapitel 1.1.1, S. 2).

Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patienten in die Studie stellten dar:

- Alter unter 18 Jahre
- Bekannte Schwangerschaft
- Behandlung mit Immunsuppressiva bzw. Chemotherapie
- Bekannter Myokardinfarkt / V.a. Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen
- Herzinsuffizienz mit NYHA-Klassifikation IV
- HIV-Infektion
- Nichterwartetes Überleben der nächsten 28 Tage auf Grund einer unheilbaren Vorerkrankung wie unheilbarem Krebs, Lungenerkrankung im Endstadium, Sauerstoffbedarf in der Häuslichkeit, Nierenerkrankung im Endstadium
- Fehlende Bereitschaft des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters zur Teilnahme an der Studie

Nach Einschluss in die Studie wurde zur Beantwortung anderer Fragestellungen innerhalb der Arbeitsgruppe jedem Patienten eine Blutprobe entnommen und diese im Labor analysiert. Die Blutentnahme und –untersuchung sowie die im Folgenden beschriebene Auswertung der Patientendaten wurden im Rahmen des Studienprojekts „GenoSep“ von der Ethikkommission mit ihrem Votum vom 28.03.2012 unter der Antragsnummer 15/1/12 genehmigt.

2.2 Klinische Datenerhebung

Der Krankheitsverlauf der Sepsispatienten wurde mittels täglicher Visiten über 28 Tage erfasst und pseudonymisiert dokumentiert. Dabei wurden folgende relevante Parameter nach Organsystem aufgenommen und beurteilt:

- ZNS: Vigilanz, Sedierung mit Hilfe der *Glasgow Coma Scale*
- Herz und Kreislauf: Blutdruck, Herzfrequenz und Katecholamintherapie
- Lunge: Gasaustausch mittels Blutgasanalyse sowie Beatmungsparameter
- Niere: Urinausscheidung, Kreatinin und Dialysepflichtigkeit
- Leber: Gerinnungsparameter und Leberenzyme (AST, ALT)
- Entzündungswerte: Leukozytenzahl, CRP und Procalcitonin

Tab. 2.1: SOFA-Score (*sequential organ failure assessment*)

Organsystem	1	2	3	4
Lunge (PaO ₂ / FiO ₂) [mmHg]	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere (Kreatinin) [mg/dl]	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 (oder Ausfuhrmenge <500 ml/Tag)	> 5 (oder Ausfuhrmenge <200 ml/Tag)
Leber (Bilirubin) [mg/dl]	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	> 12
Herz-Kreislauf (Blutdruck [mmHg] / Katecholamine)	MAP < 70	Katecholamine niedrig *	Katecholamine mittel *	Katecholamine hoch *
Gerinnung (Thrombozyten [1000/mm ²])	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS (Glasgow Coma Scale)	14 - 13	12 - 10	9 - 6	< 6

* Katecholamindosis
niedrig – Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosis) für min. 1 Stunde
mittel – Dopamin > 5 oder Adrenalin/Noradrenalin < 0,1 µg/kg*min
hoch – Dopamin > 15 oder Adrenalin/Noradrenalin > 0,1 µg/kg*min

modifiziert nach Jones et al. 2009, S. 11

Als Hilfe zur Bewertung der Krankheitsschwere des einzelnen Patienten wurden aus den erhobenen Werten der SOFA- sowie der APACHE II-Score (Tab. 2.1. und Tab. 2.2) berechnet, anhand derer die Morbidität der Patienten evaluiert werden kann (Cohen et al. 2004). Während der einmalig bei Aufnahme erhobene APACHE II-Score dazu dient, die Erkrankungsschwere des Patienten zum Aufnahmezeitpunkt auf der Intensivstation zu erfassen und daraus ein Mortalitätsrisiko zu errechnen (Greim und Schwuchow 2006), gilt der SOFA-Score als validiertes System, um vor allem bei Sepsispatienten täglich bereits vorhandene oder neu entstandene Organsystem-spezifische Dysfunktionen zu erfassen, sie nach Schweregrad zu beurteilen und in den zeitlichen Verlauf der Therapie einzuordnen (Greim und Schwuchow 2006).

Tab. 2.2: APACHE II-Score (*acute physiology and chronic health evaluation*)

Acute Physiology Score	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temp. Rektal (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
MAP (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Herzfrequenz/min	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Atemfrequenz/min	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxygenierung*									
AaDO2 (mmHg)	≥ 500	350-499	200-349		> 200				
PaO2 (mmHg)					> 70	61-70		55-60	< 55
pH	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Natrium (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Kalium (mmol/l)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Kreatinin (mg/dl)	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hämatokrit (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leukozyten (x1000/mm ³)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow-Coma-Scale	Punkte = 15 - aktueller Glasgow-Coma-Scale								
* FIO2≥0,5 – Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO2									
1. PiO2=FIO2x713mmHg									
3. AaDO2=PAO2-PaO2									
FIO2<0,5 –arterielle Sauerstoffdruck (paO2 mmHg)									
2. PAO2=PiO2-(PaCO2 x 1,25)									
Age Points (Jahre):	≤ 44 = 0	45-54 = 2	55-64 = 3	65-74 = 5	≥ 75 = 6				
Chronic Health Score (nur, wenn einer der folgenden Punkte vor dem Krankenhausaufenthalt positiv)					ja	nein			
# Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und portaler Hochdruck									
# Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck									
# Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma									
# Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit schwerer Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen)									
# Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (> 40mmHg)									
# Chronische Dialyse									
# Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)									
	Nicht operiert oder postoperativ nach Notfall-OP				5	0			
	Postoperativ nach elektiver OP				2	0			
Acute Physiology Score + Age Points + Chronic Health Score = Apache II Score									

modifiziert nach Knaus et al. 1985, S. 3

Des Weiteren enthielten die Aufzeichnungen für jeden Patienten den Krankenhausaufnahmegrund, die Vorerkrankungen sowie die Vormedikation, den primären Infektfokus bei Sepsisbeginn sowie die laborchemisch nachgewiesene Keimbelastung und die durchgeführte antibiotische Therapie. Abschließend wurde nach 90 Tagen für jeden Patienten eine Überlebenskontrolle durchgeführt.

Zur Auswertung für diese Dissertation wurde das Probandenkollektiv anhand des primären Infektfokus unterteilt. Untersucht wurden dabei die Infektionsquellen Lunge, Abdomen und primäre Bakteriämie, da diese im untersuchten Patientenkollektiv am häufigsten vertreten waren (siehe Abb. 3.1, S. 25). Patienten mit anderem Infektionsherd wurden auf Grund der zu geringen Fallzahl nicht berücksichtigt.

Von allen Patienten wurden zu Erkrankungsbeginn routinemäßig Blut- und Urinkulturen sowie Kulturen aus dem Trachealsekret zum für die Fokussuche wichtigen Keimnachweis gewonnen. Die mikrobiologischen Befunde, die aus dem jeweils fokusspezifisch untersuchten Medium (Pneumonie, intraabdominelle Infektion und primäre Bakteriämie) resultierten, bestätigten den klinischen Verdacht des Vorliegens der untersuchten Infektionsquellen. Für Patienten in der Gruppe mit Lungenfokus, die das klinische Bild einer Pneumonie zeigten, erfolgte dementsprechend eine Auswertung der Erreger aus der mikrobiologischen Untersuchung des Tracheal- bzw. Bronchialsekrets. Bei Sepsispatienten, die sich in die Gruppe mit Fokus Abdomen einordnen lassen, bildete hauptsächlich eine Perforation im Verdauungstrakt die Infektionsbasis. Der ausgewertete Erregernachweis erfolgte hier vor allem aus intraoperativen Abstrichen des Abdomens und aus Robinsonflüssigkeit aus Insuffizienzdrainagen. Bei Patienten mit einer primären Bakteriämie bestand klinisch häufig eine Katheterassoziierte Infektion (z.B. Zentralvenenkatheter). Keime, die in die Auswertung einfließen, konnten hier in der Blutkultur sowie an den infizierten Fremdkörpern selbst nachgewiesen werden.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden klinischen Daten entstammen einer Datenbank, die mehreren an diesem Projekt beteiligten Promovierenden zur Verfügung steht. So werden zurzeit von Bronja Hillebrecht, Benjamin Liese, Luisa von Gruben, Sebastian Gerber, Chang Ho Hong, Maximilian Steinau und Evelyn Mulwande unter unterschiedlichen, klar abgegrenzten, Fragestellungen Auswertungen dieser Datenbank mit dem Ziel der Dissertation angefertigt. Während sich hierbei einige Promovierende mit verschiedenen, für die Pathogenese der Sepsis interessanten, genetischen Polymorphismen beschäftigen (PD 1, CD 14, TLR 4), werten andere die erfassten klinischen Daten nach unterschiedlichen Gesichtspunkten, wie beispielsweise Sepsisassoziiertem ARDS, dem Einfluss von Vorerkrankungen auf den Krankheitsverlauf

oder - in dieser Arbeit - der Bedeutung der Infektionsquelle für Mortalität und Morbidität der Patienten aus. Alle Doktoranden waren seit Studienbeginn im Jahr 2012 ungefähr zum selben Anteil an der Erfassung der Daten für die Datenbank beteiligt.

Im Einzelnen bestand mein persönlicher Beitrag zum Projekt - wie bei den anderen beteiligten Promovierenden - vor allem aus Arbeiten zur Patientenrekrutierung und Patientennachverfolgung. So wurden durch die Doktoranden die Stationen 0117, 0118 und 1014 der UMG täglich anhand der elektronischen Datenkurven auf Patienten mit einem septischen Krankheitsbild überprüft (siehe Kapitel 2.1, S. 20). Wurden Patienten gefunden, die den Einschlusskriterien der Studie entsprachen und die keine Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.1, S. 20) aufwiesen, folgte nach Gespräch mit verantwortlichem Stationsarzt, Patient bzw. Angehörigen die Abnahme einer Blutprobe zur Analyse im Labor. Diese wurde für die Beantwortung von Dissertationsfragestellungen anderer Promovierender bezüglich genetischer Polymorphismen (siehe oben) benötigt. Die anfallenden Laborarbeiten zur Weiterverarbeitung der Blutproben der Patienten, die in Laboren der Klinik für Gastroenterologie unter Hilfestellung der Medizinisch-Technischen Angestellten Waltraut Kopp durchgeführt wurden, gehörten zeitweise ebenfalls zu meinem Betätigungsfeld, fließen in diese Arbeit unter rein klinischer Fragestellung jedoch nicht ein. Die Datenkurven von in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Verlauf durch die Doktoranden über 28 Tage beobachtet und die für das Projekt interessanten Werte (siehe Kapitel 2.2, S. 20) in einem CRF-Bogen dokumentiert. 90 Tage nach Einschlussdatum wurde für jeden Patienten eine Überlebenskontrolle durchgeführt. Auch die hierzu notwendigen Patienten- bzw. Angehörigen-Gespräche gehörten zu meinen Aufgaben. Zusätzlich wurden regelmäßige Kontrollen der in die Datenbank übertragenen Werte durchgeführt. Die beschriebenen Arbeiten absolvierte ich insgesamt über einen Zeitraum von acht Monaten täglich in der Zeit von 9:00 Uhr bis 16:00 Uhr. Zudem gehören die Ausarbeitung der Fragestellung, die Anfertigung der statistischen Auswertung sowie die Literaturrecherche für diese Dissertationsschrift und die entstandene Publikation (siehe unten) zu meinen Leistungen innerhalb der Arbeitsgruppe.

Aus dem Projekt „GenoSep“ resultierten bisher einige Publikationen mit den Titeln: *“90-day survival rate of patients with sepsis relates to programmed cell-death 1 (PD-1) genetic polymorphism rs11568821“* im *Journal of Investigative Medicine* (Mansur et al. 2014a), *“The regulatory toll like receptor 4 genetic polymorphism rs11536889 is associated with renal, coagulation and hepatic organ failure in sepsis patients“* im *Journal of Translational Medicine* (Mansur et al. 2014b), *“Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis“* in *Scientific Reports* (Mansur et al. 2015c), *“The*

CD14 rs2569190 TT Genotype Is Associated with an Improved 30-Day Survival in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Cohort Study in *PLoS ONE* (Mansur et al. 2015d) sowie *Impact of statin therapy on mortality in patients with sepsis-associated respiratory distress syndrome (ARDS) depends on ARDS severity: a prospective observational cohort study* im *BMC Medicine* (Mansur et al. 2015a). Aus den der vorliegenden Dissertation zugrundeliegenden Daten entstand zudem die Publikation mit dem Titel *Primary Bacteraemia is associated with a higher mortality risk compared with pulmonary and intra-abdominal infections in patients with sepsis: a prospective observational cohort study* (Mansur et al. 2015b) im *BMJ Open*.

2.3 Auswertung und Statistik

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden statistischen Analysen wurden mit der Software "Statistica" (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA, Version 10) durchgeführt. Signifikanzen, basierend auf Kontingenztabelle, wurden mit einem Chi-Quadrat-Test berechnet. Alle kontinuierlichen Variablen wurden mit einer Kruskal-Wallis-ANOVA analysiert. Wurden zwei kontinuierliche Variablen miteinander verglichen, wurde ein Mann-Whitney-Test benutzt.

Um die Signifikanz der klinischen Analysen zur Morbidität, gemessen am SOFA-Score, über einen Zeitraum von 28 Tagen zu bestimmen, wurde ein lineares Regressions-Modell in Form einer ANOVA mit den Parametern "Zeit", "Infektfokus" und „Zeit-Infektfokus-Interaktion“ erstellt. Die Mortalitätsanalyse wurde mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, und die Daten an Hand eines Log-Rank-Tests analysiert. Um die Mortalität aller drei untersuchten Patientengruppen (gruppiert nach Infektfokus) untereinander zu vergleichen wurde zusätzlich eine Kaplan-Meier-Analyse mit Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Für alle Variablen, in denen die untersuchten Patientengruppen zum Zeitpunkt des Krankheitsbeginns signifikant variierten (z.B. Vorerkrankungen wie IDDM und Tumor (siehe Tab.3.1, Kapitel 3.1, S.26)) sowie für alle potentiellen Störvariablen wie Alter, Geschlecht und BMI wurde eine multivariate Cox-Regressions-Analyse zur Auswirkung auf die Mortalität erstellt und der Effekt der untersuchten Variablen auf das Überleben der Patienten mit Hilfe des Hazard Ratio ausgedrückt. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikant gewertet.

Bei der Planung der statistischen Datenanalyse sowie beim Erstellen der Tabellen und Abbildungen standen Mitarbeiter der „Zentralen Serviceeinheit Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ des Instituts für Medizinische Statistik der Universität Göttingen unterstützend zur Seite.

3. Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Dieser Arbeit liegen Daten aus einem Studienkollektiv von 376 kaukasischen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägtem septischen Krankheitsbild (Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock) zugrunde. Alle bedurften zum Zeitpunkt ihres Einschlusses in die Studie intensivmedizinischer Betreuung. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde nach dem jeweiligen Infektfokus in Gruppen unterteilt. Die größte Gruppe (61%) bestand aus 198 Patienten mit pulmonalem Infektionsherd, gefolgt von einer Patientengruppe (n = 105; 32%), deren Erkrankung abdominell verursacht wurde (Abb. 3.1). 24 Patienten (7%) fielen in die Gruppe der „primären Bakteriämie“, während weitere 20 Patienten (6%) dem Infektfokus „Knochen und Weichteile“ zugeordnet werden konnten (Abb. 3.1). Die letzten Gruppen bildeten die Probanden mit urogenitaler Infektion (n = 6; 2%), die „chirurgischen Wunden“ (n = 6; 2%) sowie die Gruppe „Sonstige“ (n = 17; 5%), die Patienten beinhaltete, deren Fokus mit weniger als 1% im Kollektiv vertreten war (Abb. 3.1).

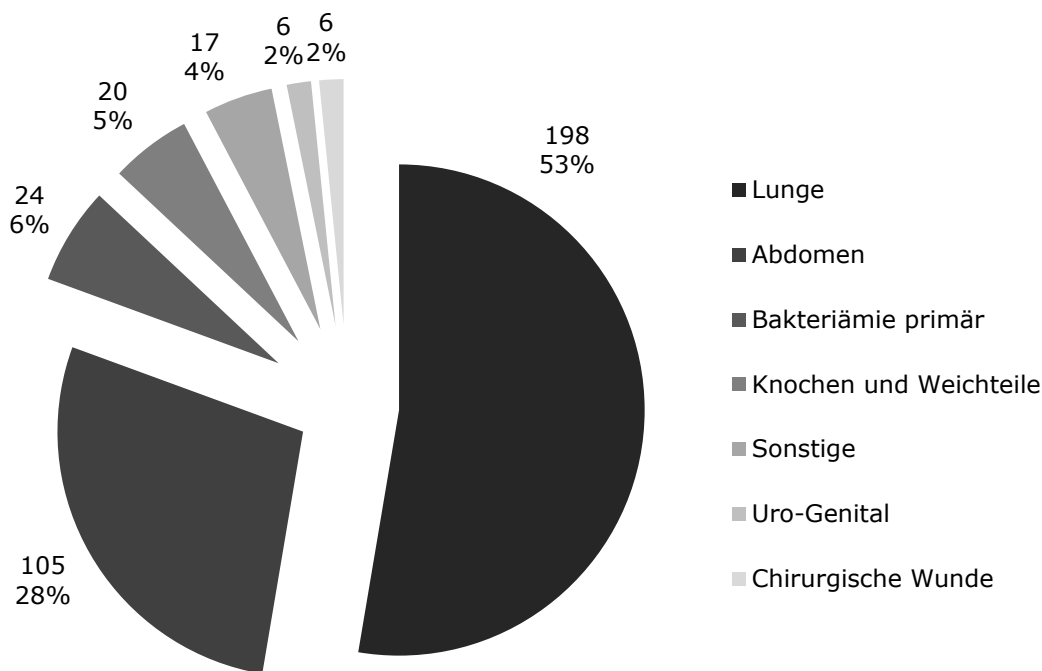


Abb. 3.1: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Infektfoki

Das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten wurde nach primärem Infektfokus in die Gruppen „Lunge“, „Abdomen“, „primäre Bakteriämie“, „Knochen und Weichteile“, „Uro-Genital“, „chirurgische Wunde“ und „Sonstige“ unterteilt. Patienten mit Fokus „Lunge“ bilden mit 53% die größte Untergruppe, gefolgt von Patienten mit Fokus „Abdomen“ mit 28%. Die Infektfoki „primäre Bakteriämie“ mit 6%, „Knochen und Weichteile“ mit 5%, „Sonstige“ mit 4% und „Uro-Genital“ sowie chirurgische Wunde“ mit je 2% zeigen sich im Gesamtkollektiv eher selten.

Die Festlegung des Infektfokus erfolgte anhand des mikrobiologischen Keimnachweises in für den jeweiligen Fokus spezifischen Materialien bzw. bei nicht gelungenem Erregernachweis (z.B. bei antibiotischer Vorbehandlung) anhand des klinischen Krankheitsbildes (vermehrtes oder eitriges Trachealsekret, pneumonische Infiltrate, peritonitische Abwehr, Anastomoseninsuffizienz etc.).

Tab. 3.1: Patientenkollektiv zu Beginn der Sepsis

	Alle	Lunge	Abdomen	Bakteriämie	<i>p-Wert</i>
	n = 327	n = 198	n = 105	n = 24	
Alter [Jahre], MW ± SD	62,8±15	61,9±15	65,0±13	60,5±16	0,2426
Geschlecht männlich, Anzahl (%)	220 (67)	140 (70)	65 (61)	15 (62)	0,2614
Body Mass Index, MW ± SD	27,8±6	27,7±7	27,5±5	29,6±5	0,0885
Schwere der Sepsis					
SOFA score, MW ± SD	9±4	9±3	8±4	10±5	0,3099
APACHE II score, MW ± SD	21±7	21±6	20±8	22±7	0,3538
Organsupportive Therapie					
maschinelle Beatmung, Anzahl (%)	278 (85)	179 (90)	78 (74)	21 (87)	0,0008
Vasopressor-Einsatz, Anzahl (%)	210 (64)	124 (62)	69 (65)	17 (70)	0,6778
Nierenersatzverfahren, Anzahl (%)	29 (8)	14 (7)	10 (9)	5 (20)	0,0781
Chirurgische Vorgeschichte					
elektive OP, Anzahl (%)	99 (30)	54 (27)	39 (37)	6 (25)	0,1730
Notfall-OP, Anzahl (%)	158 (48)	89 (45)	59 (56)	10 (41)	0,1401
konservative Behandlung, Anzahl (%)	69 (21)	54 (27)	7 (6)	8 (33)	0,0001
Komorbiditäten, Anzahl (%)					
arterieller Hypertonus	188 (57)	110 (55)	62 (59)	16 (66)	0,5395
Myocardinfarkt	28 (8)	18 (9)	8 (7)	2 (8)	0,9087
COPD	57 (17)	35 (17)	18 (17)	4 (16)	0,9880
chron. Niereninsuffizienz	37 (11)	21 (10)	10 (9)	6 (25)	0,0857
Diabetes mellitus (NIDDM)	31 (9)	20 (10)	9 (8)	2 (8)	0,8928
Diabetes mellitus (IDDM)	37 (11)	17 (8)	12 (11)	8 (33)	0,0015
chron. Lebererkrankungen	18 (5)	7 (3)	9 (8)	2 (8)	0,1538
Tumorerkrankungen	62 (18)	30 (15)	32 (30)	0 (0)	0,0003
Apoplex	21 (6)	16 (8)	5 (4)	0 (0)	0,2192

Für diese Arbeit werden die Daten der drei im Kollektiv am häufigsten vertretenen Gruppen verwendet, also Daten der Gruppe mit pulmonalem Fokus, mit abdominellem Fokus und mit primärer Bakteriämie. Somit bleiben insgesamt 327 Patienten, deren Daten in die Auswertung mit einfließen. Im Geschlechtervergleich fanden sich 220 (67%) männliche und 107 (33%) weibliche Probanden (Tab. 3.1). Das Alter der Patienten reichte von 19 bis 91 Jahren, im Mittel lag es bei 62,8 Jahren. Am Diagnosetag der Sepsis betrug der SOFA-Score durchschnittlich 9 Punkte, der APACHE-Score 21 Punkte (Tab. 3.1).

Am gleichen Tag benötigten 85% der Patienten eine maschinelle Beatmung, 8% waren abhängig von Nierenersatzverfahren und bei 64% kamen vasoaktive Medikamente zur Kreislaufstabilisation zum Einsatz. In ihrer unmittelbaren medizinischen Vorgeschichte zeigten 99 Patienten (30%) eine elektive Operation, bei 48% der Probanden (n = 158) fand eine notfallmäßige Operation statt und bei 69 Patienten (21%) wurde eine konservative Behandlung durchgeführt (Tab. 3.1). Als Vorerkrankungen traten arterieller Hypertonus, Myokardinfarkte, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, insulinabhängiger und -unabhängiger Diabetes mellitus, chronische Lebererkrankungen, Tumorerkrankungen sowie apoplektische Insulte auf (Tab. 3.1).

3.1.1 Fokus „LUNGE“

Die Patientengruppe mit pulmonalem Infektfokus beinhaltete 198 Probanden, die auf Basis einer nosokomialen Pneumonie eine Sepsis entwickelten und bei denen eine Keimbelastung im Trachealsekret nachweisbar war. Von den 198 Personen waren 140 (70%) männlichen und 58 (30%) weiblichen Geschlechts (Tab. 3.1). Das Alter der Patienten lag durchschnittlich bei 61,9 Jahren. Am Diagnosetag der Sepsis betrug der SOFA-Score im Mittel 9 Punkte, der APACHE-Score 21 Punkte (Tab. 3.1). Am gleichen Tag benötigten 90% der Patienten eine maschinelle Beatmung, 7% waren abhängig von Nierenersatzverfahren und bei 62% kamen vasoaktive Medikamente zur Kreislaufstabilisation zum Einsatz. Als direkte Vorbehandlung erhielten 54 Patienten (27%) eine elektive Operation, 45% der Probanden (n = 89) eine notfallmäßige Operation, bei 54 Patienten (27%) blieb die Behandlung konservativ (Tab. 3.1). Das Vorerkrankungsspektrum wich nicht wesentlich von dem des Gesamtkollektivs ab.

Am Diagnosetag der Sepsis ist bei dieser Patientengruppe die hohe Beatmungspflichtigkeit auffällig, die mit 90% signifikant höher liegt ($p = 0,0008$) als bei Patienten mit abdominellem Infektfokus oder primärer Bakteriämie (Tab. 3.1). Weitere Abweichungen von Werten des Gesamtkollektivs traten nicht auf.

3.1.2 Fokus „ABDOMEN“

Die Patientengruppe mit abdominellem Infektfokus beinhaltete 105 Probanden, davon 65 (62%) Männer und 40 (38%) Frauen (Tab. 3.1). In den meisten Fällen handelte es sich um Patienten, deren Sepsis auf eine Perforation im Verdauungstrakt, also eine sekundäre Peritonitis zurückführbar war. Der Keimnachweis erfolgte hier in der Regel aus intraoperativen Abstrichen bzw. aus Drainageflüssigkeit. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65 Jahre. Am Diagnosetag der Sepsis betrug der SOFA-Score durchschnittlich 8 Punkte, der APACHE-Score 20 Punkte (Tab. 3.1). Am gleichen Tag benötigten 78% der Patienten eine maschinelle Beatmung, 9% waren abhängig von Nierenersatzverfahren und bei 65% kamen vasoaktive Medikamente zur Kreislaufstabilisierung zum Einsatz. Vorerkrankungen traten mit vergleichbarer Häufigkeit wie im Gesamtkollektiv auf. Die unmittelbare Vorgeschichte wies bei 39 Patienten (37%) eine elektive, bei 59 Patienten (56%) eine notfallmäßige Operation, und bei nur 7 Patienten (6%) eine rein konservative Behandlung auf (Tab. 3.1).

Damit wurden signifikant weniger ($p = 0,0001$) Probanden dieser Gruppe konservativ behandelt, das heißt im Vergleich zu Patienten mit Infektion der Lunge oder primärer Bakteriämie mehr Operationen durchgeführt. Im Verhältnis zur Patientengruppe mit pulmonalem Fokus lag der Anteil der beatmungspflichtigen Patienten mit abdominaler Infektion mit 78% deutlich niedriger. Andere wesentliche Abweichungen vom Gesamtkollektiv konnten für den Diagnosetag nicht festgestellt werden.

3.1.3 Fokus „PRIMÄRE BAKTERIÄMIE“

Patienten mit primär im Blut nachweisbaren Erregern wurden in der Gruppe der primären Bakteriämie zusammengefasst. Häufig konnten bei ihnen als Quelle der Infektion infizierte Venenkatheter oder besiedelte Herzklappen mit klinischem Bild einer Endokarditis identifiziert werden. Die Patienten mit Katheter-assoziierten Infektionen wurden auf Grund der geringen Fallzahl nicht als eigenständiges Patientenkollektiv angenommen. Die Patientengruppe bestand aus 24 Probanden, von denen 15 (62%) männlichen und 9 (38%) weiblichen Geschlechts waren (Tab. 3.1). Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 60,5 Jahren. Am Diagnosetag der Sepsis betrug der SOFA-Score durchschnittlich 10 Punkte, der APACHE-Score 22 Punkte (Tab. 3.1). Am gleichen Tag benötigten 87% der Patienten eine maschinelle Beatmung, 20% waren abhängig von Nierenersatzverfahren und bei 70% kamen vasoaktive Medikamente zur Kreislaufstabilisation zum Einsatz. Die der Sepsis vorangegangene Behandlung wurde

in 33% (n = 8) konservativ durchgeführt, 6 Patienten (25%) wurden elektiv operiert, während 10 Probanden (41%) eine notfallmäßige Operation erhielten.

Im Gegensatz zu Patienten mit pulmonalen oder abdominellen Infektionen fielen im Vorerkrankungsspektrum in dieser Gruppe signifikant mehr (p = 0,0015) Personen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (IDDM) und signifikant weniger (p = 0,0003) Personen mit Tumorerkrankungen auf. Das übrige Spektrum wich nicht wesentlich von dem des Gesamtkollektivs ab (Tab. 3.1). Weitere Unterschiede zu Werten des Gesamtkollektivs wurden nicht auffällig.

3.1.4 Vital- und Laborparameter

Zu den wichtigsten Beurteilungsparametern der Schwere des Krankheitsverlaufs von Sepsispatienten gehören außer den für die Diagnose entscheidenden SIRS-Kriterien (Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Beatmungsparameter, Leukozyten) allgemeine Entzündungswerte wie das C-reaktive Protein (CRP), der mittlere arterielle Druck (MAD) sowie Messwerte für die Organfunktionen (Dellinger et al. 2013). Hier stehen vor allem Gerinnungsparameter sowie das Bilirubin als Maß für die Leberfunktion, die Ausscheidungsmenge und das Kreatinin für die Nierenfunktion sowie das Lactat als Messgröße der Gewebepfusion im Vordergrund. Einen weiteren wichtigen Kennwert für eine bakterielle Infektion und deren Verlauf sowie für die Abgrenzung einer Sepsis von einer schweren Sepsis stellt das Procalcitonin (PCT) dar (Hagel und Brunkhorst 2011).

Während der Beobachtungsphase des untersuchten Patientenkollektivs, also ab dem Diagnosetag der Sepsis über die ersten 28 Tage des Intensiv Aufenthaltes der Patienten, wurden Vitalparameter wie Körpertemperatur, Herzfrequenz und Blutdruck sowie Laborwerte wie Leukozyten, CRP, PCT, Lactat, Quick und Kreatinin regelmäßig (an Beobachtungstag 1, 2, 3, 5, 7, 14, 21 und 28) überprüft. Der mittlere arterielle Druck (MAD) wurde annäherungsweise aus den direkt messbaren Blutdruckwerten Systole (RR_{sys}) und Diastole (RR_{dia}) berechnet ($MAD = RR_{dia} + 1/3 (RR_{sys} - RR_{dia})$).

Die Körpertemperatur des Kollektivs wurde im Durchschnitt zwischen 37,9 °C und 36,8 °C gemessen. Die Herzfrequenz der Patienten lag im Bereich von 103 bpm und 72 bpm. Der MAD wurde durchschnittlich zwischen 100 und 66 berechnet. Zur Aufrechterhaltung dieses Wertes wurde der Bedarf an Vasopressoren (Noradrenalin) für das Gesamtkollektiv auf 10 µg/min gemittelt (Tab. 3.2). Signifikante Abweichungen von diesen Vitalwerten gab es, bezogen auf die gebildeten Patientengruppen für zwei Parameter. So lag die Körpertemperatur der Patienten mit pulmonalem Infektionsherd

mit 36,9 °C bis 38,0 °C über und die der Probanden mit abdominellem Infektfokus mit 36,7 °C bis 37,7 °C unter den Werten des Gesamtkollektivs ($p = 0,0032$; $p = 0,0054$) (Tab. 3.2). In der Gruppe der Patienten mit primärer Bakteriämie fielen im Vergleich signifikant niedrige Ergebnisse von 62 bis 94 für den MAD auf ($p = 0,0243$) (Tab. 3.2).

Tab. 3.2: Vital- und Laborparameter

	Alle n = 327	Lunge n = 198	Abdomen n = 105	Bakteriämie n = 24	<i>p</i> -Wert
Vitalparameter, MW ± SD					
Temperatur (°C) höchste	37,9±0,5	38,0±0,5	37,7±0,4	37,8±0,6	0,0032
Temperatur (°C) niedrigste	36,8±0,5	36,9±0,4	36,7±0,5	36,6±0,6	0,0054
Herzfrequenz (min ⁻¹) höchste	103±12	103±12	103±11	102±15	0,5067
Herzfrequenz (min ⁻¹) niedrigste	72±11	72±11	74±11	73±12	0,4774
MAD* ¹ höchster	100±11	101±12	99±10	94±15	0,0781
MAD* ¹ niedrigster	66±9	66±9	67±8	62±9	0,0243
Vasopressor (µg /min) (n)	10±9 (247)	10±9 (147)	10±7 (83)	10±9 (17)	0,2268
Laborparameter, MW ± SD					
Lactat (mmol/l)	1,7±1,1	1,6±1,0	1,7±1,1	2,0±1,2	0,1278
Thrombozyten (1000/µl)	295±148	281±133	329±168	257±154	0,0344
Quick (%) (n)	83±16 (325)	83±16 (196)	84±17 (105)	77±16 (24)	0,1528
Nierenwerte					
Urinmenge (ml/Tag)	3055±1406	2900±1281	3555±1443	2144±1535	<0,0001
Urinmenge (ml/kg/h)	1,6±0,8	1,5±0,8	1,8±0,8	0,9±0,6	<0,0001
Kreatinin (mg/dl)	1,3±0,9	1,3±0,9	1,2±1,0	1,6±1,0	0,0148
Entzündungswerte					
Leukozyten (1000/µl)	13±5	12±4	15±5	14±5	0,0001
CRP* ² (mg/l) (n)	150±85 (175)	141±97 (70)	154±69 (90)	168±107 (15)	0,2159
Procalcitonin (ng/dl) (n)	4,8±12,0 (280)	3,3±9,7 (176)	7,4±15,6 (81)	7,1±11,3 (23)	<0,0001

*¹ MAD = mittlerer arterieller Druck

*² CRP = C-reaktives Protein

Die Lactat-Konzentration im Serum lag im Durchschnitt für das gesamte Patientenkollektiv bei 1,7 mmol/l (Referenzintervall 0,5 - 2,2 mmol/l), die Thrombozyten-Anzahl pro μl Blut bei 295 000 (Referenzintervall 150 - 350 $\times 10^3/\mu\text{l}$). Auch der Quick-Wert lag mit durchschnittlich 83% im Referenzbereich von 70 - 130% (Tab. 3.2). Als Parameter für die Ausscheidungsfunktion der Nieren wurden die tägliche Urinmenge sowie die Kreatinin-Konzentration im Serum bestimmt. Für die Urinmenge konnte ein durchschnittlicher Wert von 3055 ml pro Tag bzw. 1,6 ml pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde für das Gesamtkollektiv gemessen werden. Die Kreatinin-Konzentration lag im Durchschnitt bei 1,3 mg/dl (Referenzintervall 0,55 - 1,18 mg/dl) (Tab. 3.2). Ebenfalls nicht im Referenzbereich lagen die regelmäßig bestimmten Entzündungsparameter. So betrug die Leukozyten-Konzentration im Durchschnitt des Gesamtkollektivs 13 000 pro μl (Referenzintervall 4,0 - 11,0 $\times 10^3/\mu\text{l}$), der CRP-Wert wurde mit durchschnittlichen 150 mg/l wesentlich über der oberen Referenzgrenze von 8 mg/l bestimmt und die Procalcitonin-Serumkonzentration überschritt mit 4,8 ng/dl im Durchschnitt des Gesamtkollektivs nicht nur den oberen Referenzwert von 0,06 ng/dl deutlich (Tab. 3.2), sondern auch den Schwellenwert von 2,0 ng/ml, ab dem ein schwerer Verlauf der Sepsis als hochwahrscheinlich gilt (Hagel und Brunkhorst 2011). Alle Referenzwerte sind den „Hinweisen für Labor-Untersuchungen“ der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen entnommen und sind somit auf die verwendeten Methoden im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen abgestimmt.

Signifikante Abweichungen von den beschriebenen Labor-Durchschnittswerten des Gesamtkollektivs bezogen auf die Patientengruppierung nach Infektionsfokus liegen für mehrere Parameter vor. So lag die Thrombozyten-Konzentration bei Patienten mit intraabdomineller Infektion mit 329 000/ μl signifikant über und bei Patienten mit primärer Bakteriämie mit 257 000/ μl signifikant unter dem Durchschnittswert des Gesamtkollektivs ($p = 0,0344$) (Tab. 3.2). Patienten der Gruppe ‚Fokus Abdomen‘ schieden mit 3555 ml/Tag bzw. 1,8 ml/kg/h eine signifikant höhere Urinmenge aus, als Patienten mit primärer Bakteriämie mit Werten von 2144 ml/Tag bzw. 0,9 ml/kg/h ($p < 0,0001$) (Tab. 3.2). Außerdem lag die Kreatinin-Serumkonzentration mit 1,6 mg/dl bei Patienten mit primärer Bakteriämie signifikant höher ($p = 0,0148$), als im gesamten Kollektiv (Tab. 3.2). Bei Probanden mit pulmonalem Infektfokus lagen sowohl die Leukozyten-Anzahl (12 000/ μl) als auch die PCT-Konzentration (3,3 ng/dl) signifikant ($p = 0,0001$; $p < 0,0001$) unterhalb der Werte von Patienten mit abdominellem Fokus (Leukozyten 15 000/ μl ; PCT 7,4 ng/dl) oder primärer Bakteriämie (Leukozyten 14 000/ μl ; PCT 7,1 ng/dl) (Tab. 3.2).

3.1.5 Keimbelastung

Bezogen auf alle mikrobiologischen Erregernachweise des untersuchten Patientenkollektivs im Zeitraum vom Beginn der Sepsis (erster Beobachtungstag) bis zur Entlassung von der Intensivstation lässt sich folgende Verteilung für die häufigsten Keime feststellen:

Die fünf am häufigsten vertretenen gramnegativen Bakterien sind *E.coli* (26%), Pseudomonaden (12%), *Bacteroides* (11%), *Enterobacter cloacae* (10%) sowie Klebsielle (6%) (Tab.3.3). Unter den nachgewiesenen grampositiven Bakterien sind Enterokokken (40%), Koagulase negative Staphylokokken (25%), *Staphylococcus aureus* (23%), vergrünende Streptokokken (6%) sowie *Clostridium difficile* (2%) die stärksten Vertreter (Tab. 3.3). In der Gruppe der Pilze können vor allem Hefen isoliert werden. Zu 64% handelt es sich hierbei um *Candida albicans*, zu 15% um *Candida glabrata*, zu 8% um *Candida tropicalis* und zu 2% um *Candida parapsilosis*. Ebenfalls zu 2% sind Schimmelpilze in Form von *Aspergillus fumigatus* vertreten (Tab. 3.3). Die kleinste Gruppe von Sepsis verursachenden Krankheitserregern bilden die Viren. Hier lassen sich teils per PCR, teils per Direktnachweis CMV sowie H1N1 mit einem Anteil von 26%, HSV (21%), Adenoviren sowie RS-Virusantigenen (11%) nachweisen (Tab. 3.3).

Tab. 3.3: Mikrobiologische Befunde

Gramnegativ (n = 220)		Grampositiv (n = 252)	
<i>Escherichia coli</i>	26%	<i>Enterococcus species</i>	40%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12%	Koag.neg.Staphylokokken	25%
<i>Bacteroides species</i>	11%	<i>Staphylococcus aureus</i>	23%
<i>Enterobacter cloacae</i>	10%	<i>Streptococcus viridans</i>	6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6%	<i>Clostridium difficile</i>	2%
Pilz (n = 171)		Virus (n = 19)	
<i>Candida albicans</i>	64%	CMV	26%
<i>Candida glabrata</i>	15%	H1N1	26%
<i>Candida tropicalis</i>	8%	HSV	21%
<i>Candida parapsilosis</i>	2%	Adenovirus	11%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2%	RS-Virusantigen	11%

Die Keimbelastung der einzelnen Patienten zeigt im Vergleich der untersuchten Infektfoki signifikante Unterschiede. So weisen Patienten mit Lungenfokus eine signifikant höhere Infektionsrate mit gramnegativen Bakterien auf (75%; p = 0,0026),

als Patienten mit abdominellem Fokus (57%) bzw. primärer Bakteriämie (54%) (Abb. 3.2). Außerdem konnten bei Sepsispatienten mit Fokus „Abdomen“ (76%) im Vergleich zu Patienten mit pulmonalem Fokus (52%) bzw. primärer Bakteriämie (42%) signifikant häufiger mykotische Infektionserreger gefunden werden ($p < 0,0001$) (Abb. 3.2).

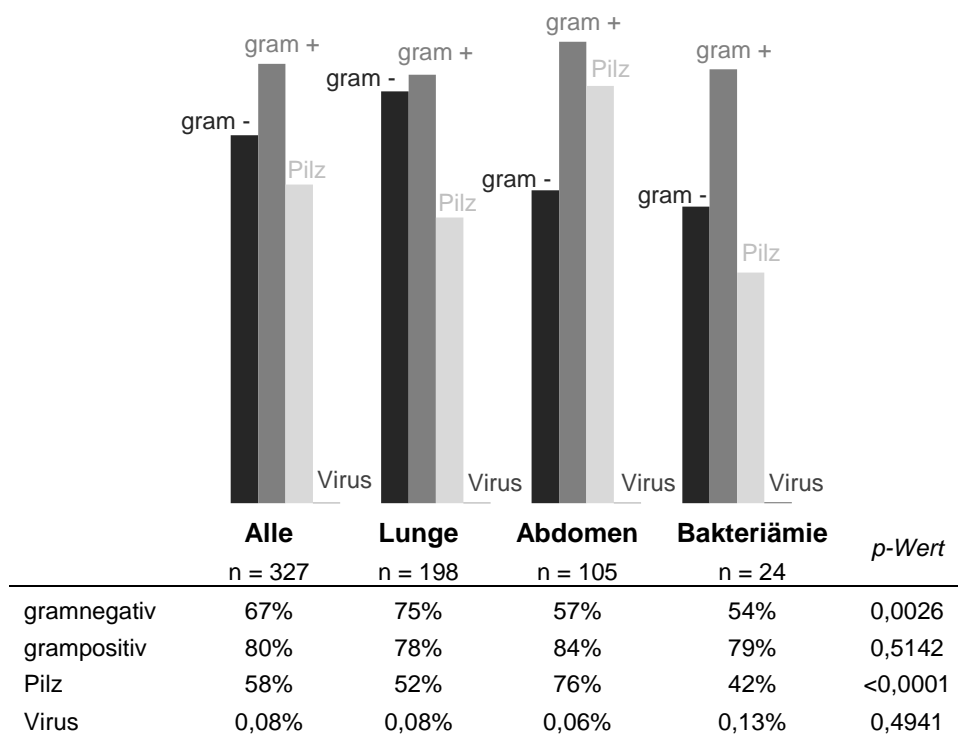


Abb. 3.2: Keimbelastung nach Infektfokus

Das Diagramm zeigt die mikrobiologisch nachgewiesene Keimlast innerhalb der untersuchten Patientengruppen sowie im Gesamtkollektiv. Die gefundenen Krankheitserreger wurden unterteilt in gramnegative und grampositive Bakterien sowie Pilze und Viren. Die Balken veranschaulichen dabei die prozentualen Anteile. Auffällig sind ein vermehrtes Auftreten von gramnegativen Bakterien bei Patienten mit pulmonaler Infektion sowie der gehäufte Nachweis von Pilzen bei Infektionen des Abdomens.

3.1.6 Antimikrobielle Therapie

Die antimikrobielle Therapie der Patienten wurde initial leitliniengerecht frühestmöglich empirisch begonnen und sobald ein Erregernachweis erbracht werden konnte, an das vorliegende Antibiogramm angepasst. Hierbei wurden die in der Literatur für den jeweiligen Infektionsherd und das jeweilige Keimspektrum empfohlenen Wirkstoffe verwendet.

Tab.3.4: Antimikrobielle Therapie

	Alle	Lunge	Abdomen	Bakteriämie
	n= 327	n = 198	n = 105	n = 24
Antibiotika, Anzahl (%)				
Penicilline	168 (51)	133 (67)	21 (20)	14 (58)
Aminopenicilline	43 (13)	30 (15)	11 (10)	2 (8)
Cephalosporine	49 (15)	42 (21)	4 (3)	3 (12)
3.Generation Cephalosporine	87 (26)	60 (30)	23 (21)	4 (16)
Carbapeneme	215 (65)	107 (54)	91 (86)	17 (70)
Makrolide	84 (25)	70 (35)	6 (5)	8 (33)
Aminoglykoside	15 (4)	7 (3)	6 (5)	2 (8)
Fluorchinolone	50 (15)	29 (14)	17 (16)	4 (16)
Imidazole	38 (11)	14 (7)	22 (20)	2 (8)
Glykopeptide	125 (38)	44 (22)	63 (60)	18 (75)
Lipopeptide	2 (0,6)	1 (0,5)	1 (0,9)	0 (0)
Lincosamide	11 (3)	8 (4)	1 (0,9)	2 (8)
Oxazolidinone	106 (32)	60 (30)	39 (37)	7 (29)
Glycylcycline	4 (1)	0 (0)	3 (2)	1 (4)
Rifampicin	4 (1)	3 (1)	0 (0)	1 (4)
Sulfamethoxazol/Trimethoprim	12 (3)	7 (3)	4 (3)	1 (4)
Antimykotika, Anzahl (%)				
Echinocandine	60 (18)	25 (12)	25 (23)	10 (41)
Triazolderivate	91 (27)	22 (11)	62 (59)	7 (29)
Polyene	5 (1)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Virustatika, Anzahl (%)				
Aciclovir	5 (1)	3 (1)	2 (1)	0 (0)
Ganciclovir / Valganciclovir	4 (1)	3 (1)	0 (0)	1 (4)
Oseltamivir (Tamiflu)	4 (1)	4 (2)	0 (0)	0 (0)

Antimykotika

Echinocandine =

Caspofungin / Anidalfungin / Micafungin

Polyene = Amphotericin

Triazolderivate = Fluconazol / Voriconazol

Antibiotika

Penicilline =

Penicillin G / Flucloxacillin / Piperacillin (+Tazobactam)

Aminopenicilline =

Amoxicillin (+Sulbactam) / Ampicillin (+Sulbactam)

3.Generation Cephalosporine =

Cefotaxim / Ceftazidim / Ceftriaxon

Cephalosporine = Cefazolin / Cefuroxim

Carbapeneme =

Imipenem (+Cilastatin) / Meropenem

Makrolide = Clarithromycin / Erythromycin

Aminoglykoside = Gentamicin / Tobramycin

Fluorchinolone =

Ciprofloxacin / Levofloxacin / Moxifloxacin

Imidazole = Metronidazol

Glykopeptide = Vancomycin

Lipopeptide = Daptomycin

Lincosamide = Clindamycin

Oxazolidinone = Linezolid

Glycylcycline = Tigecyclin

Besonders häufig (> 60%) kamen dabei im Gesamtkollektiv Carbapeneme zum Einsatz. Patienten mit pulmonalem Infektionsherd wurden im Vergleich mit den anderen beiden Gruppen vor allem (67%) mit Präparaten aus der Gruppe der Penicilline behandelt, während bei intraabdominellen Infektionen am häufigsten (86%) Carbapeneme eingesetzt wurden. Für die Therapie der primären Bakteriämie wurden in der Mehrzahl Carbapeneme (70%) und Glykopeptide (75%) verwendet. Der vergleichsweise höchste Gebrauch von Antimykotika, vor allem von Triazolderivaten, fand in der Patientengruppe mit „Fokus Abdomen“ statt (59%) (Tab. 3.4).

3.2 Mortalitätsanalysen

Für die Analyse des Einflusses des Infektfokus auf die 90-Tage-Mortalität als primären Endpunkt der Auswertung wurde die Patientengruppe des jeweils zu untersuchenden Fokus einer Gruppe, bestehend aus den Patienten der übrigen beiden Foki, gegenübergestellt und mit Hilfe eines Log-Rank-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft. Die Ergebnisse wurden jeweils in Form einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (siehe Abbildung 3.3).

Die Patienten mit pulmonalem Infektfokus zeigten im Vergleich zur Gruppe aus Patienten mit primärer Bakteriämie und abdomineller Infektion innerhalb der untersuchten 90 Tage kein signifikant erhöhtes Risiko ($p = 0,8882$), an ihrer Infektion bzw. deren Ausbreitung im Organismus zu versterben. Ca. 70% der Patienten mit Lungenfokus überlebten ihre Erkrankung (Abb. 3.3). Auch eine intraabdominelle Infektion erhöhte das Mortalitätsrisiko der Patienten vergleichsweise nicht signifikant ($p = 0,1503$), und die Sepsis wurde in ca. 75% der Fälle überlebt (Abb. 3.3). Die Patienten hingegen, deren Infektion auf eine primäre Bakteriämie zurückführbar war, verstarben signifikant häufiger ($p = 0,0208$) innerhalb des 90-tägigen Beobachtungszeitraums als Patienten mit Lungen- bzw. abdominellen Infektionen (Abb. 3.3). In dieser Gruppe überlebten nur ca. 40% der Patienten ihre Erkrankung.

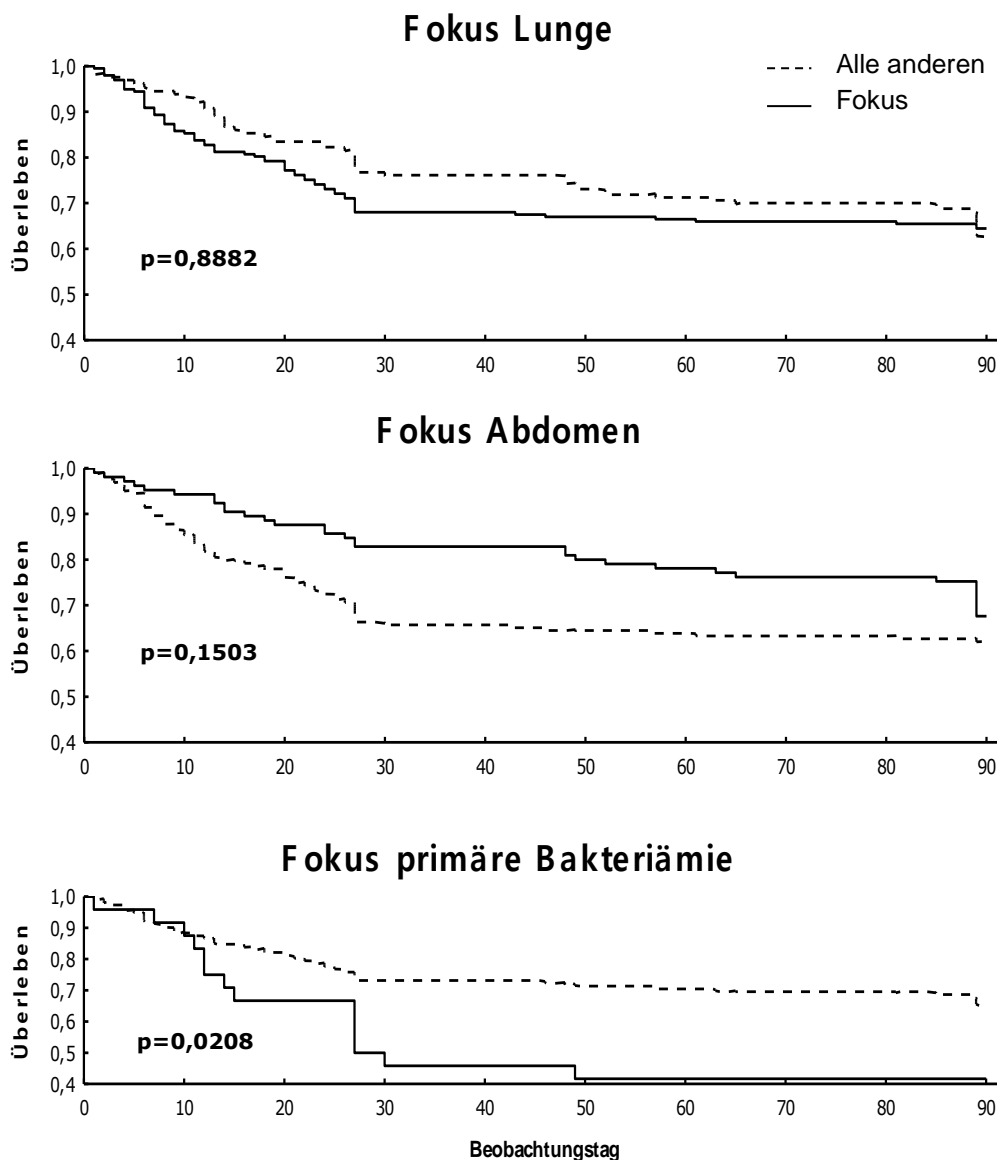


Abb. 3.3: Kaplan-Meier Überlebensanalysen nach Infektfokus mit Log-Rank-Test

Die Kollektive der zu untersuchenden Infektionsfoki wurden zur Überlebensanalyse nach einem Beobachtungszeitraum von 90 Tagen mit jeweils allen anderen Patienten des Gesamtkollektivs verglichen. Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich eine Sterblichkeit der Patienten mit pulmonaler Infektion von etwa 30%, bei Infektionen des Abdomens von etwa 25%. Signifikant darüber liegt mit etwa 60% die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit primärer Bakteriämie.

Dieses Ergebnis ließ sich im direkten Vergleich aller drei Patientengruppen reproduzieren. Für die Berechnung wurde in diesem Fall ein Chi-Quadrat-Test genutzt und das Ergebnis erneut in Form einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet. Auffällig war auch hier, dass Patienten mit Sepsis auf Grund einer primären Bakteriämie im Vergleich ein signifikant erhöhtes Risiko ($p = 0,0313$) aufwiesen, innerhalb von 90 Tagen an ihrer Erkrankung zu versterben (Abb. 3.4).

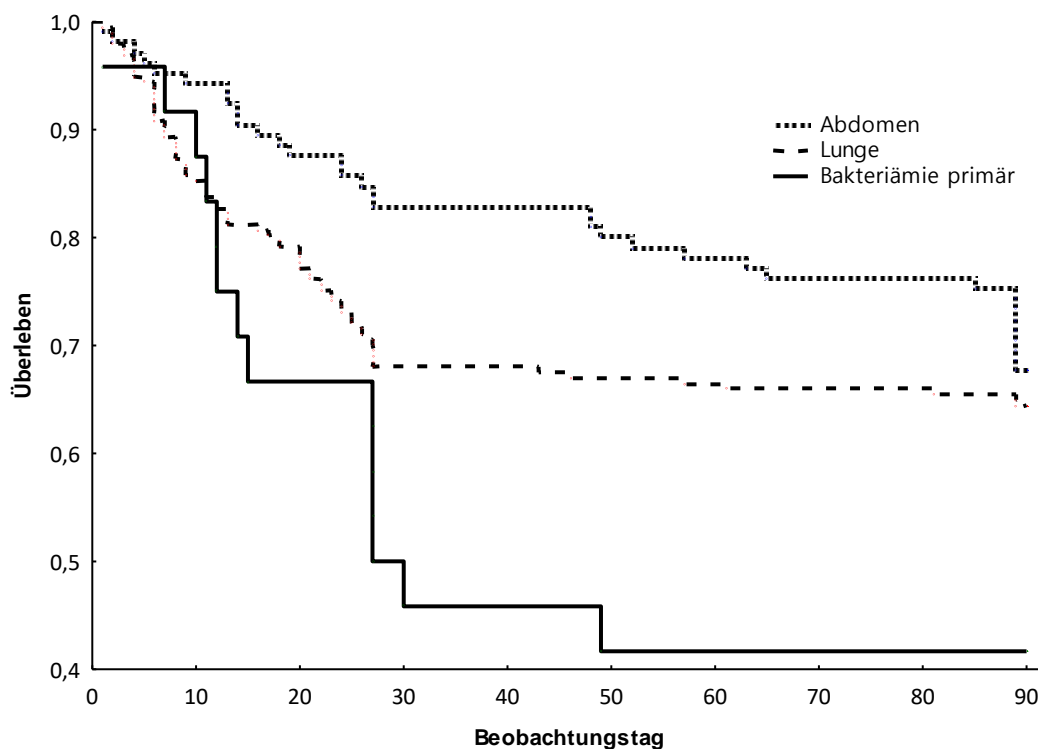


Abb. 3.4: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse nach Infektfokus mit Chi-Quadrat-Test

Vergleicht man die drei untersuchten Patientengruppen (Fokus Lunge, Fokus Abdomen und primäre Bakteriämie) hinsichtlich ihrer 90-Tage-Mortalität miteinander, so fällt auf, dass die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit primärer Bakteriämie mit etwa 60% signifikant höher liegt als bei Patienten mit pulmonaler oder abdomineller Infektion mit etwa 30%.

Tab. 3.5: Tod nach 90 Tagen

	Alle n = 327	Lunge n = 198	Abdomen n = 105	Bakteriämie n = 24	<i>p</i> -Wert
Tod nach 90 Tagen Anzahl (%)	118 (36)	70 (35)	34 (32)	14 (58)	0,0544

Da in vielen Sepsisstudien eine Analyse der 28-Tage-Mortalität üblich ist (Khamsi 2012), wurde für diese Arbeit zusätzlich das Ergebnis der Mortalitätsanalyse mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für diesen Zeitraum überprüft. Die Analyse zeigte, dass bereits nach 28 Tagen signifikant viele (50%, n = 12) Patienten mit Sepsis auf Grund primärer Bakteriämie verstorben waren, während unter Patienten mit intraabdomineller Infektion besonders wenige (17%, n = 18) Todesfälle aufgetreten waren ($p = 0,0012$) (Tab. 3.5).

Tab. 3.6: Tod nach 28 Tagen

	Alle n = 327	Lunge n = 198	Abdomen n = 105	Bakteriämie n = 24	p-Wert
Tod nach 28 Tagen Anzahl (%)	94 (28)	64 (32)	18 (17)	12 (50)	0,0012

Um eventuelle Störfaktor-Effekte verschiedener *Baseline*-Variablen auf das Überleben der Patienten auszuschließen, wurde eine multivariate Cox-Regressions-Analyse für die Parameter Alter, Geschlecht, BMI, konservative Behandlung sowie alle in ihrer Verteilung auf die Patientengruppen signifikant auffälligen Vorerkrankungen (Tab. 3.7) angeschlossen. Hierbei zeigt sich in allen Gruppen nur für das Alter ein signifikanter Einfluss auf das Versterben der Patienten. Überprüft man den Infektfokus als Effekt-Variable, zeigt sich ein Hazard Ratio (HR) von 1,11 für den Infektfokus Lunge, ein HR von 0,67 für abdominelle Infektionen und ein statistisch signifikantes HR von 2,20 für primäre Bakteriämien, was ein um 120% erhöhtes Sterberisiko in dieser Gruppe bedeutet (Tab. 3.7).

Tab. 3.7: Einfluss verschiedener Basis-Variablen auf die Mortalität

Infektfokus	Variable	Hazard Ratio	95% KI*	p-Wert
Lunge	Alter	1,02	1,00-1,03	0,0011
	Geschlecht	0,84	0,57-1,25	0,4003
	BMI	1,00	0,98-1,03	0,5038
	Diabetes mellitus (IDDM)	1,28	0,75-2,17	0,3548
	Tumorerkrankungen	1,24	0,80-1,92	0,3227
	Konservative Behandlung	1,37	0,86-2,14	0,1634
	Pulmonale Infektion	1,11	0,76-1,62	0,5554
Abdomen	Alter	1,02	1,00-1,03	0,0008
	Geschlecht	0,85	0,58-1,27	0,4511
	BMI	1,00	0,98-1,03	0,5020
	Diabetes mellitus (IDDM)	1,26	0,75-2,13	0,3737
	Tumorerkrankungen	1,32	0,85-2,05	0,2090
	Konservative Behandlung	1,25	0,80-1,97	0,3209
	Intraabdominelle Infektion	0,67	0,45-1,01	0,0589
Bakteriämie	Alter	1,02	1,00-1,03	0,0008
	Geschlecht	0,84	0,57-1,25	0,4018
	BMI	1,00	0,97-1,03	0,6464
	Diabetes mellitus (IDDM)	1,06	0,61-1,85	0,8173
	Tumorerkrankungen	1,34	0,86-2,09	0,1910
	Konservative Behandlung	1,30	0,84-2,02	0,2290
	Primäre Bakteriämie	2,20	1,21-4,02	0,0098

*KI = Konfidenzintervall

3.3 Morbidität und Krankheitsverlauf

Als Maß für die Morbidität der Patienten wurde an jedem Beobachtungstag der SOFA-Score erhoben. Außerdem wurde aufgezeichnet, an wie vielen der Beobachtungstage während ihrer intensivmedizinischen Betreuung die Patienten von einer organ-supportiven Therapie in Form von maschineller Beatmung, Vasopressor-Applikation oder Nierenersatzverfahren abhängig waren, um die Schwere des Krankheitsverlaufs beurteilen zu können.

Insgesamt hielt sich das Patientenkollektiv durchschnittlich 18 Tage auf der Intensivstation auf. Probanden mit intraabdomineller Infektion bedurften im Durchschnitt etwas länger intensivmedizinischer Behandlung (20 Tage), signifikant war diese Abweichung jedoch nicht ($p = 0,5061$) (Tab.3.8).

Am ersten Beobachtungstag fielen hinsichtlich der Morbidität, gemessen an SOFA- und APACHE II-Score, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen auf. Allerdings konnte bereits am Diagnosetag unterschiedlich starker Bedarf an organsupportiver Therapie erkannt werden. So erhielten signifikant ($p = 0,0008$) viele Patienten mit Lungenfokus (90%) eine maschinelle Beatmung, während vor allem Patienten mit abdominellem Fokus weit seltener (74%) abhängig von einer solchen Behandlung waren (Tab. 3.8).

Tab. 3.8: Krankheitsverlauf nach Infektfokus

	Alle n = 327	Lunge n = 198	Abdomen n = 105	Bakteriämie n = 24	p-Wert
Dauer ICU-Aufenthalt [Tage]	18±15	17±14	20±16	16±13	0,5061
SOFA	6,9±3,6	7,3±3,4	5,8±3,5	8,5±4,7	0,0002
SOFA-Subscores					
SOFA - pulmonal	1,9±0,7	2,2±0,6	1,5±0,7	1,9±0,9	<0,0001
SOFA - kardiovaskulär	1,5±0,9	1,5±0,9	1,3±0,9	1,7±1,2	0,4567
SOFA - ZNS	1,8±1,1	2,1±1,0	1,4±1,0	2,0±1,2	<0,0001
SOFA - renal	0,8±1,1	0,8±1,1	0,7±1,0	1,6±1,4	0,0028
SOFA - Gerinnung	0,3±0,5	0,3±0,6	0,2±0,5	0,6±0,8	0,4662
SOFA - hepatisch	0,4±0,7	0,3±0,6	0,5±0,8	0,5±0,6	0,0030
Supportive Therapie [Tage]					
maschinelle Beatmung	9±8	11±7	7±8	8±6	0,0004
Vasopressor - Einsatz	4±5	4±5	4±5	4±4	0,9937
Nierenersatzverfahren	1±4	1±4	1±3	3±4	0,0189

Angabe aller Werte als MW±SD

Während des gesamten Beobachtungszeitraums lag der SOFA-Score im Durchschnitt des Gesamtkollektivs bei einem Wert von 6,9. Hiervon wich die Patientengruppe mit primärer Bakteriämie mit Werten um 8,5 vergleichsweise signifikant ($p = 0,0002$) nach oben ab, während Patienten mit abdominellem Infektfokus durchschnittlich weniger (5,8) Punkte im Score erlangten (Tab. 3.8). Stellt man die einzelnen SOFA-Werte in ihrem zeitlichen Verlauf mit Hilfe einer ANOVA-Analyse dar, erkennt man, dass der Score bei den Patienten mit primärer Bakteriämie über den gesamten Zeitraum signifikant ($p = 0,0035$) höher lag als bei den Patientengruppen mit abdomineller oder pulmonaler Infektion. Im Gegensatz zu diesen zeigten die Punktwerte des SOFA-Score für die Gruppe der primären Bakteriämie außerdem innerhalb der ersten beiden Beobachtungswochen eine steigende Tendenz, bevor sich der Verlauf dem der beiden anderen Gruppen annäherte (Abb. 3.5).

Zusätzlich ergaben vier (pulmonal, zentralnervös, renal und hepatisch) der sechs organspezifischen SOFA-Subscores im Vergleich der drei Patientengruppen unterschiedliche Ergebnisse. Patienten mit pulmonaler Infektion zeigten im Vergleich signifikant höhere Werte für den pulmonalen SOFA-Score ($p < 0,0001$), während sie für den hepatischen Subscore signifikant weniger Punkte als Patienten der anderen Gruppen ($p = 0,0030$) erhielten (Tab. 3.8). Patienten mit abdominellem Infektfokus zeigten signifikant niedrigere Ergebnisse ($p < 0,0001$) für den SOFA-Subscore des zentralen Nervensystems (Tab. 3.8) und die Analyse des renalen Subscore ergab, dass für Patienten mit primärer Bakteriämie über den Beobachtungszeitraum signifikant höhere Werte ($p = 0,0028$) berechnet wurden, als für Patienten mit pulmonaler oder intraabdomineller Infektion (Tab. 3.8).

Auch im Bedarf organsupportiver Therapie unterschieden sich die drei Patientengruppen. So mussten Patienten mit pulmonalem Infektfokus im Vergleich zu Patienten mit primärer Bakteriämie bzw. Fokus Abdomen über den gesamten Beobachtungszeitraum im Durchschnitt signifikant ($p = 0,0004$) länger (11 Tage) künstlich beatmet werden (Tab. 3.8). Patienten mit primärer Bakteriämie benötigten während ihrer intensivmedizinischen Überwachung hingegen signifikant häufiger (3 Tage; $p = 0,0189$) extrakorporale Nierenersatzverfahren. Vom Einsatz einer kreislaufstabilisierenden Vasopressor-Therapie waren alle Patienten der drei untersuchten Gruppen in gleichem Maße (durchschnittlich 4 Tage; $p = 0,9937$) abhängig (Tab. 3.8).

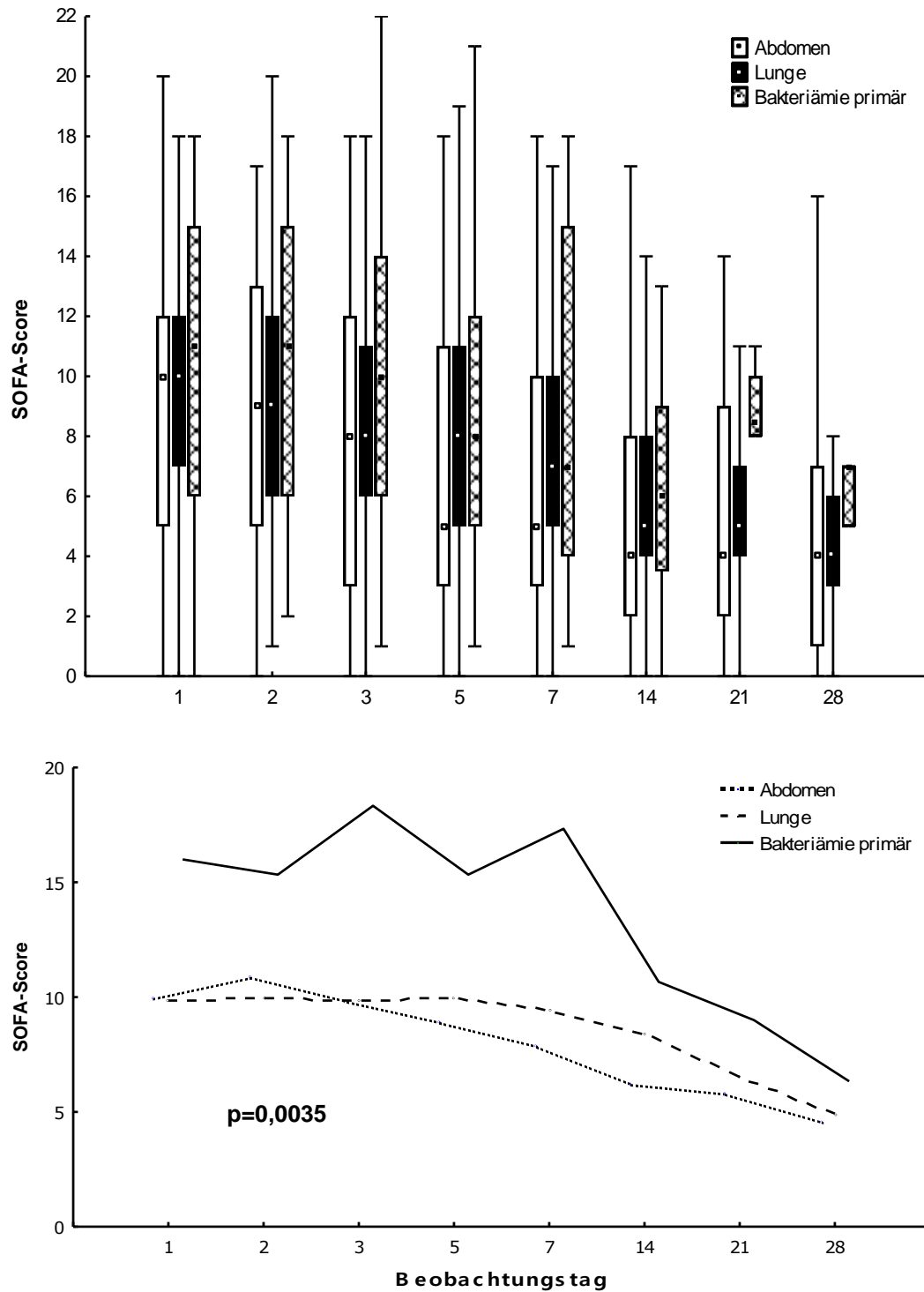


Abb. 3.5: SOFA-Score im Verlauf

Die Abbildung zeigt eine Analyse des SOFA-Score im zeitlichen Verlauf innerhalb des 28-tägigen Beobachtungszeitraums für die drei untersuchten Patientengruppen „Fokus Lunge“, „Fokus Abdomen“ und „primäre Bakteriämie“. Für das Kollektiv der Patienten mit primärer Bakteriämie liegt der SOFA-Score als Maß für Organdysfunktionen zu jedem Zeitpunkt über den Werten der anderen beiden Gruppen, was einen schwereren Verlauf der Erkrankung bei diesen Patienten verdeutlicht. Dies wird im ersten Teil als Boxplot-Verfahren, im zweiten Teil als ANOVA-Analyse dargestellt.

4. Diskussion

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Frage, inwieweit der primäre Infektfokus Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Sepsispatienten nimmt.

Die Ergebnisse der Datenanalyse zeigen, dass 90 Tage nach Erkrankungsbeginn, dem primären Endpunkt der Beobachtung, 58% der Patienten mit primärer Bakteriämie verstorben sind, während die Mortalität in den anderen beiden Gruppen bei 35% (pulmonale Infektion) bzw. 32% (abdominelle Infektion) liegt (Tab. 3.5). Überprüft man dieses Resultat durch weitere Analysen, lässt sich das Ergebnis auch in anderen Berechnungen bestätigen. Bereits innerhalb des 28-tägigen Beobachtungszeitraums verstarben 50% (n = 12) der Patienten mit primärer Bakteriämie, was signifikant über der Mortalitätsrate der Patienten mit pulmonalem (32%) und intraabdominellem (17%) Infektfokus liegt (p = 0,0012) (Tab. 3.6). Auch in der Multivariat-Analyse bleibt die primäre Bakteriämie eine signifikante Variable für die Sterblichkeit der Patienten (p = 0,0098). Mit einem Hazard Ratio von 2,2 ist das momentane Sterberisiko dieser Patientengruppe im Vergleich um 120% erhöht (Tab. 3.7). Das Ergebnis der erhöhten Mortalität bei Patienten mit primärer Bakteriämie steht im Einklang mit Aussagen verschiedener anderer Untersuchungen. Garrouste-Orgeas et al. sowie Timsit und Laupland fanden beispielsweise eine vergleichbare Mortalität (61,5%) bei Patienten mit nosokomialer Blutstrominfektion (Garrouste-Orgeas et al. 2006; Timsit und Laupland 2012). Die vorliegende Auswertung orientiert sich zudem an der Forderung von Angus und Marshall, den Beobachtungszeitraum in Sepsis-Studien über den häufig verwendeten 28-Tage-Zeitraum und die ICU-Entlassung hinaus auf 60 bis 90 Tage auszuweiten, um stabilere Ergebnisse in Mortalitätsanalysen zu erzielen (Investigators et al. 2009; Khamsi 2012). Die Notwendigkeit, den Krankheitsverlaufs und das Überleben von Sepsispatienten über einen längeren Zeitraum zu bewerten, wird auch von diversen anderen Studienresultaten belegt (Lemay et al. 2014; Winters et al. 2010).

Um die Morbidität der Sepsispatienten zu analysieren, wurden die Werte des SOFA- und des APACHE II-Scores der drei untersuchten Patientengruppen miteinander verglichen. Der SOFA-Score wurde in einer Konsensus-Konferenz der *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) im Jahr 1994 entworfen, um so objektiv wie möglich den Grad von Organdysfunktionen bzw. -versagen bei Sepsispatienten über einen bestimmten Zeitraum zu beschreiben, und erlaubt im Gegensatz zu zuvor vorhandenen Schweregrad-Indizes die separate Evaluation der einzelnen Organfunktionen (Vincent et al. 1996). Dies macht ihn zum passenden Index für die Bewertung der Morbidität des für diese Arbeit ausgewerteten Patientenkollektivs. Der APACHE II-Score wird, wie in der vorliegenden Arbeit umgesetzt, in der Regel als

Aufnahme-Score in den ersten 24 Stunden des Intensiv Aufenthaltes zur Objektivierung des Gesundheitszustandes des Patienten zum Aufnahmezeitpunkt eingesetzt (Ellwanger 2013). Er beinhaltet neben einem *Acute Physiology*-Anteil auch einen altersbezogenen Score (*Age Points*) sowie eine Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes (*Chronic Health Evaluation*) des Patienten (Ellwanger 2013). Am ersten Beobachtungstag, also zu Beginn des Krankheitsverlaufes, gab es weder im SOFA- noch im APACHE II-Score einen signifikanten, auf den Infektfokus zurückführbaren, Unterschied zwischen den Patienten, obwohl die Werte für die Gruppe mit primärer Bakteriämie in beiden Scores über denen der Patienten mit pulmonaler bzw. intraabdomineller Infektion lagen (Tab.3.1). Wahrscheinlich kann diese Ähnlichkeit der drei Gruppen auf die klinisch heterogene Präsentation von Sepsis zu Beginn der Erkrankung zurückgeführt werden. Diese Heterogenität wird durch diverse Faktoren, wie beispielsweise den Infektionserreger, die Dauer der Erkrankung sowie individuelle Patienteneinflüsse wie Genetik und Komorbidität, beeinflusst (Mansur et al. 2014b). Eventuell ließe sich mit einer höheren Anzahl untersuchter Patienten aber auch an dieser Stelle ein signifikantes Ergebnis für eine höhere Morbidität zu Sepsisbeginn bei Patienten mit primärer Blutstrominfektion erzielen. Im weiteren Verlauf des 28-tägigen Beobachtungszeitraumes ließ sich anhand des SOFA-Scores im Vergleich der untersuchten Infektfoki eine signifikant höhere Morbidität bei Patienten mit primärer Bakteriämie nachweisen ($p = 0,0002$) (Tab. 3.8).

Zusätzlich wurden organspezifische Manifestationen im Zusammenhang mit den Infektfoki „primäre Bakteriämie“, „Fokus Lunge“ und „Fokus Abdomen“ untersucht, indem die SOFA-Subscores analysiert sowie der Bedarf an organsupportiver Therapie auf der Intensivstation bewertet wurden (Tab. 3.8). Respiratorisches Versagen, das durch den SOFA-Subscore „Lunge“ und den Bedarf an mechanischer Beatmung quantifiziert wurde, trat signifikant häufiger bei Patienten mit pulmonalem Infektionsherd auf (Tab. 3.8). Dieses Ergebnis ist plausibel, da in dieser Patientengruppe häufig bereits durch die, die Sepsis verursachende Pneumonie, eine Einschränkung der Lungenfunktion vorlag. Auch Patienten mit primärer Bakteriämie wiesen im Vergleich zu Patienten mit abdominaler Infektion ein höheres Risiko auf, im Verlauf der Erkrankung eine respiratorische Insuffizienz zu entwickeln. Dieses war vermutlich dem *Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom* (SIRS), der daraus resultierenden Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und der Rekrutierung neutrophiler Granulozyten innerhalb der Lunge mit folgender Ausschüttung von toxischen Mediatoren wie reaktiven Sauerstoffspezies und Proteasen geschuldet, die zur Schädigung von Lungenparenchym und Entwicklung von respiratorischem Versagen beitragen (Martin 1999; Windsor et al. 1993).

Der signifikante Unterschied im SOFA-Subscore „ZNS“ ($p < 0,0001$) mit hohen Werten für die Patienten mit pulmonaler Infektion und primärer Bakteriämie (Tab. 3.7) sollte mit dem erhöhten Bedarf an maschineller Beatmung in diesen beiden Gruppen zu erklären sein, da diese Patienten für eine effektive künstliche Beatmung einer regelmäßigen Behandlung mit sedierender Medikation bedurften, die sich auf die Funktionen des ZNS und damit auf den SOFA-Score auswirkten.

Der beobachtete signifikant erhöhte Anteil von akutem Nierenversagen, gemessen am SOFA-Subscore „Niere“ ($p = 0,0028$), bei Patienten mit primärer Bakteriämie, der mit einem signifikant erhöhten Bedarf an einer extrakorporalen Nierenersatztherapie einherging ($p = 0,0189$) (Tab. 3.8), steht im Einklang mit Beobachtungen aus früheren Studien, dass Blutstrominfektionen mit einer hohen Inzidenz an Nierenversagen assoziiert sind (Shmuely et al. 2000). Die häufige Verwendung von Nierenersatzverfahren spricht für eine andauernde Organdysfunktion, die einen bekannten Faktor für Sepsis-bezogene Mortalität darstellt (Vincent et al. 2011) und somit zu der in der vorliegenden Auswertung erfassten erhöhten Mortalität unter Patienten mit primärer Bakteriämie (Abb.3.4) beitragen könnte. So zeigten Bagshaw et al. in ihrer Studie, dass ein Sepsis-assoziiertes akutes Nierenversagen im Vergleich zu nichtseptischem Nierenversagen als unabhängiger Faktor für Mortalität und längere Hospitalisierungszeiten gelten kann (Bagshaw et al. 2008).

Der SOFA-Subscore „Leber“ ergab für Patienten mit primärer Bakteriämie und intraabdomineller Infektion signifikant höhere Werte ($p = 0,0030$) als für Patienten mit pulmonalem Infekt (Tab. 3.8). Dieses Ergebnis lässt sich zum einen durch die anatomische Lage der Leber im Ausbreitungsgebiet komplizierter intraabdomineller Infektionen erklären, zum anderen könnte es durch die reaktive Ausschüttung von hepatotoxischen proinflammatorischen Zytokinen durch lebereigene Kupfferzellen als Antwort auf die Endotoxämie bei Blutstrominfektionen mit resultierender hepatozellulärer Dysfunktion verursacht werden (Koo et al. 1999).

Zusätzlich zu den Ergebnissen der Auswertung hinsichtlich der festgelegten Endpunkte (Mortalität und Morbidität) fielen bei der Datenanalyse noch einige weitere interessante Beobachtungen ins Auge, die sich mit Aussagen vorheriger Studien decken. So bildete beispielsweise in der Multivariat-Analyse das Alter der Patienten für alle drei untersuchten Infektfokus-Gruppen eine signifikante Variable für die Mortalität (Tab. 3.7). Dieses Resultat steht im Einklang mit den Studienergebnissen von Martin, Mannino und Moss, die das Alter als unabhängigen Prädiktor für die Mortalität bei Sepsispatienten beschrieben (Martin et al. 2006).

Des Weiteren zeigten sich für die Patientengruppe mit „Fokus Abdomen“ einige Auffälligkeiten. Zum einen lag die Rate an Pilzinfektionen in dieser Gruppe mit 76% besonders hoch (Abb. 3.2), was sich auch im gehäuften Einsatz von Antimykotika, vor allem Triazolinderivaten, in der antimikrobiellen Behandlung widerspiegelte (Tab. 3.4). Zum anderen zeigte sich im Gegensatz zu Patienten mit pulmonaler Infektion (27%) und primärer Bakteriämie (33%) eine mit 6% signifikant niedrigere Rate an rein konservativer Behandlung in der Vorgeschichte (Tab. 3.1; $p = 0,0001$). Da bei intraabdomineller Infektion außerdem besonders häufig (30%) eine Tumorerkrankung in der Krankengeschichte des Patientenkollektivs gefunden werden konnte (Tab. 3.1), liegt der Schluss nahe, dass die Sepsis dieser Patienten häufig durch eine postoperative Anastomoseninsuffizienz nach Tumorresektion im Bereich des Gastrointestinaltraktes verursacht wurde. Auch Sartelli beschreibt in seiner Studie die Anastomoseninsuffizienz als einen vielfachen Auslöser von sekundären Peritonitiden in der postoperativen Phase (Sartelli 2010). Nach Hazard Ratio trägt das erhöhte Tumorkommen in dieser Patientengruppe an sich allerdings nicht signifikant zur Mortalität der Patienten, die in dieser Gruppe im Vergleich ohnehin eher als niedrig (Tab. 3.5) eingeschätzt werden kann, bei (Tab. 3.7). Diverse Studien belegen außerdem das gehäufte Vorkommen von Pilzinfektionen, vor allem invasiver Candidiasis (Sartelli 2010), bei intraabdominellen Infektionen. Beispielsweise zählen laut Hasibeder und Halabi *Candida* spp. zu den am zweithäufigsten nachgewiesenen Erregern bei Peritonitispatienten (Hasibeder und Halabi 2014), was im Einklang mit dem in der vorliegenden Auswertung gefundenen Keimspektrum steht (Abb. 3.2). Da intraabdominelle *Candida*-Infektionen mit einer vergleichsweise schlechten Prognose einhergehen (Sartelli 2010), und die Nutzung von Breitspektrum-Antibiotika zu den häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von selbigen gehört (Sartelli 2010), sollten diese Ergebnisse in der frühen Sepsistherapie intraabdomineller Infektionen besonders ernstgenommen werden. So ist laut Hasibeder und Halabi eine empirische antimykotische Therapie bei allen Hochrisikopatienten zu Beginn der Erkrankung notwendig (Hasibeder und Halabi 2014), was auch in der aktuellen Leitlinie zur Behandlung von Sepsispatienten bestätigt wird (Dellinger et al. 2013).

Für die Patientengruppe mit primärer Bakteriämie zeigte sich eine signifikante ($p = 0,0015$) Häufung von insulinabhängigem Diabetes mellitus in den Vorerkrankungen (Tab. 3.1). Dies könnte mit der immunmodulatorischen Aktivität des Diabetes (Veränderung des Spiegels spezifischer Zyto- und Chemokine und der Anzahl bzw. des Aktivationsstatus von Leukozytenpopulationen sowie der erhöhten Apoptose- und Fibrose-Rate (Donath und Shoelson 2011)), die die Suszeptibilität der

Patienten für Infektionen erhöht, in Verbindung stehen. Im klinischen Alltag stellt die vermehrte Infektanfälligkeit von Diabetikern ein lange bekanntes Problem dar (Peleg et al. 2007). Zu den gehäuft auftretenden Infekten gehören laut Thomsen et al. auch invasive Infektionen mit Nachweis von Krankheitserregern im Blut (Thomsen et al. 2005). Für das erhöhte Infektionsrisiko sind nach Overkamp und Raible folgende Faktoren gesichert ausschlaggebend: primäre und durch Hyperglykämie bedingte Störungen der Immunantwort, Folgen der diabetischen Gefäßerkrankungen, Folgen der peripheren und autonomen Neuropathie sowie mikrobielle Faktoren wie erhöhte Haut- und Wundbesiedelungsraten mit potentiell pathogenen und zum Teil atypischen Keimen. Durch das Vorhandensein eines Diabetes mellitus alleine finden sich, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, jedoch keine Unterschiede in der Mortalität einer Bakteriämie (Overkamp und Raible 2011). Für zukünftige Studien wäre in diesem Zusammenhang eine interessante Fragestellung, ob die Sepsis-assoziierte Immunsuppression bei Patienten mit primärer Bakteriämie im Vergleich zu anderen Infektfoki schwerer verläuft und daher Medikamente mit immunmodulatorischer Aktivität einen besonders günstigen Effekt hinsichtlich des klinischen Verlaufs auf diese Patientengruppe ausüben könnten.

Außer dem gehäuften Auftreten von Diabetes mellitus fielen in der Patientengruppe mit primärer Bakteriämie ein besonders niedriger mittlerer arterieller Blutdruck sowie eine besonders niedrige Anzahl an Thrombozyten (Tab. 3.2) ins Auge. Beides stellt nach den Kriterien der *Surviving Sepsis Campaign* einen Hinweis auf einen schweren Verlauf der Sepsis mit besonders hoher Mortalität dar (Tab. 1.1), was mit den Beobachtungen der vorliegenden Auswertung bezüglich des durchschnittlichen Krankheitsverlaufes bei Bakteriämiepatienten übereinstimmt.

In der Patientengruppe mit pulmonalem Infektionsfokus zeigten sich im Vergleich zu den anderen beiden untersuchten Infektfoki signifikant niedrige Werte für die Leukozyten-Konzentration ($p = 0,0001$) und das Procalcitonin ($p < 0,0001$) im Blut (Tab. 3.2). Da ein hoher PCT-Wert positiv mit einem schlechten Outcome des Patienten korreliert, können anhand dessen prognostische Aussagen zum Überleben und zum Krankheitsverlauf des Patienten getroffen werden (Jain et al. 2014). In der vorliegenden Auswertung hätte Patienten mit pulmonalem Fokus im Gegensatz zu Patienten mit intraabdominalem Fokus oder primärer Bakteriämie also an Hand des PCT-Wertes schon zu Beginn der Erkrankung eine vergleichsweise gute Prognose hinsichtlich der Schwere des Krankheitsverlaufs gestellt werden können. Allerdings sollte der Procalcitonin-Wert, obwohl er in Kombination mit anderen klinischen Parametern durchaus als prognostischer Faktor gewertet werden kann, jedoch nicht

als alleiniger Index für die Abschätzung einer Prognose verwendet werden (Liu et al. 2015). Um für die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten verlässliche Aussagen bezüglich des prognostischen Wertes von Procalcitonin treffen zu können, müssten allerdings weitere Analysen im Rahmen einer weiteren Datenauswertung unter anderer Fragestellung durchgeführt und diese an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

Alle Patienten des untersuchten Gesamtkollektivs ($n = 327$) wurden gleichermaßen nach den aktuell gültigen Leitlinien für die Sepsistherapie behandelt. Eine antimikrobielle Medikation wurde bei klinischen Zeichen einer Infektion bzw. begründetem Verdacht auf eine Sepsis frühestmöglich eingeleitet und die Fokussanierung kurzfristig angestrebt. Mit Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiologischen Testung von Blutkultur, Trachealsekret, Drainageflüssigkeit etc. wurde die Therapie dem antimikrobiellen Resistogramm angepasst. Bei fehlendem Ansprechen auf die eingeleitete Therapie wurde außerdem schnellstmöglich eine zusätzliche Behandlung gegen virale und mykotische Infektionserreger erwogen. Da auf alle Patienten des untersuchten Kollektivs, ungeachtet ihrer Gruppenzuteilung, somit die gleichen Therapiestandards angewendet wurden, können Therapiefehler als Störvariable im Sinne einer Fehlerquelle mit verfälschendem Einfluss auf die Ergebnisse also weitestgehend ausgeschlossen werden, obwohl der Datenanalyse aus Verfügbarkeitsgründen keine konkreten Daten zum genauen Startzeitpunkt der antimikrobiellen Therapie nach Sepsisbeginn zugrundeliegen. Um auch den Einfluss anderer möglicher Störvariablen auf die primären Endpunkte (90-Tage-Mortalität, Schwere des Krankheitsverlaufs/ Morbidität) der Datenanalyse einschätzen zu können, wurde für typische Confounder wie Alter, Geschlecht und BMI sowie alle in der Verteilung auf die Patientengruppen als signifikant getesteten Basisdaten (Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Tumor, konservative Behandlung) das Hazard Ratio bestimmt, das ein deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zweier verschiedener Patientengruppen darstellt (Zwiener et al. 2011). Da bis auf das Patientenalter, das auch in der Literatur als unabhängige Variable für die Mortalität beschrieben wird (siehe oben (Martin et al. 2006)), keine der untersuchten Variablen einen eigenständigen signifikanten Einfluss auf die Prognose der Patienten zeigten, muss auch hier nicht mit einer Verfälschung der Ergebnisse gerechnet werden. Insgesamt kann die Aussage der Datenanalyse bezüglich erhöhter Mortalität und schwererem Krankheitsverlauf bei Patienten mit primärer Bakteriämie also als verlässliches, unverfälschtes Ergebnis betrachtet werden.

Einen Kritikpunkt an dieser Dissertation könnte die fehlende Datenanalyse für Patienten mit urogenital ausgelöster Sepsis darstellen, obwohl Infektionen der

urogenitalen Organe in der Literatur zu den am häufigsten vorkommenden Infektionsherden bei Sepsispatienten zählen (Angus und van der Poll 2013). Es sprechen jedoch einige Argumente für den Verzicht auf eine zusätzliche Auswertung für diesen Infektfokus. Zum einen wäre die Fallzahl für eine solche Analyse mit nur 6 Patienten (Abb. 3.1) im untersuchten Patientenkollektiv deutlich zu klein gewesen, um verlässliche Ergebnisse zu erzielen, zum anderen spielt der urogenitale Fokus laut Alberti et al. vor allem bei ambulant erworbenen Infektionen eine große Rolle (Alberti et al. 2002), während in der vorliegenden Auswertung jedoch hauptsächlich nosokomiale Infektionen untersucht wurden. Hinzu kommt, dass in dieser Dissertation vor allem Infektfoki mit in der Literatur beschriebenem fulminantem Krankheitsverlauf analysiert werden sollten. Die Konsequenzen eines urogenitalen Infektes sind normalerweise jedoch weniger schwer als solche anderer nosokomialer Infektionen (Vincent 2003). Für die Prävention urogenitaler Septitiden reicht daher in der Regel die Vermeidung einer Katheterisierung bzw., wenn nötig, die Einschränkung der Dauer der Katheterisierung aus (Vincent 2003). Eine Validierung der Daten und Ergebnisse an einem größeren Multicenter-Kollektiv sollte trotz desto nichts angestrebt werden. Hierbei könnten nicht nur die von dieser Arbeit unberücksichtigten Infektfoki (urogenital, Knochen und Weichteile, chirurgische Wunden, ZNS etc.) untersucht werden, sondern auch die Patientengruppe mit primärer Bakteriämie in eine Gruppe mit Devices-assoziiertes Infektion und eine Gruppe mit Devices-unabhängiger Sepsis unterteilt werden.

Die Datenanalyse wurde zudem rein für kaukasische Patienten durchgeführt, weshalb die Studienergebnisse nicht auf andere ethnische Gruppen übertragen werden können. Für diese müsste das Ergebnis also in weiterführenden Untersuchungen überprüft werden. Möglicherweise wird die errechnete Mortalitätsrate der vorliegenden Auswertung außerdem durch die Tatsache beeinflusst, dass nur Patienten eines Klinikums der Maximalversorgung eingeschlossen wurden, die in der Regel unter einem besonders schweren Krankheitsverlauf leiden. Patienten, die von der Sepsis weniger stark betroffen waren, konnten sicherlich in kleineren heimatnäheren Krankenhäusern versorgt werden, ohne in ein Universitätsklinikum verlegt werden zu müssen. Entsprechend dürfen Mortalität und Morbidität solcher Patienten vermutlich niedriger eingeschätzt werden als bei Patienten, deren schwere Beeinträchtigung durch die Erkrankung die Behandlung auf der Intensivstation eines Maximalversorgers notwendig werden lässt.

Zusammenfassend betrachtet belegen die vorliegenden Daten eine signifikant höhere Mortalitätsrate unter Sepsispatienten mit primären Blutstrominfektionen (58%) im Vergleich zu Sepsispatienten mit pulmonalen oder intraabdominellen Infektionen,

obwohl alle Patienten gleichermaßen nach den aktuellen Leitlinien (Dellinger et al. 2013) für die Sepsistherapie behandelt wurden. Zudem wiesen Patienten mit primärer Bakteriämie im Durchschnitt einen vergleichsweise schwereren Krankheitsverlauf mit erhöhter Rate an akutem Nierenversagen auf, das im Mausmodell die Beeinträchtigung der Erkrankten durch die Sepsis maßgeblich beeinflusste (Raven 2012). Auf Grund dieser Ergebnisse für Patienten mit Sepsis durch eine primäre Bakteriämie sollten sich zukünftige Sepsisstudien vor allem mit dieser besonders gefährdeten Gruppe von Hochrisikopatienten befassen. Neue Möglichkeiten der Intervention und weitere Verbesserungen in Prävention und Versorgung sind dringend erforderlich. Zu diesem Resultat gelangten auch Nasa et al., die ein Screening auf eine Bakteriämie bei Sepsispatienten als wichtigen Faktor beschrieben, um Patienten mit einem höheren Mortalitäts- bzw. Morbiditätsrisiko während ihres Intensivstationsaufenthaltes zu identifizieren (Nasa et al. 2011). Auch Leligdowicz et al. plädierten am Ende ihrer Untersuchungen für eine Beachtung der anatomischen Infektionsquelle in zukünftigen Studien und für die Entwicklung von prognostischen Scoring-Systemen für Sepsispatienten, da diese eng mit dem Outcome der Patienten assoziiert sei (Leligdowicz et al. 2014).

Insgesamt bleibt die Sepsis eine Erkrankung, die Patienten und Gesundheitssystem wegen ihrer hohen Sterblichkeit und langen Behandlungszeiten schwer belastet. Um den Krankheitsverlauf sowie die Prognose einer so heterogenen Erkrankung wie der Sepsis für einzelne Patienten verlässlich abschätzen zu können, genügt es allerdings wahrscheinlich nicht, nur einem einzelnen prognostisch bedeutsamen Faktor wie der Infektionsquelle Beachtung zu schenken. Im Jahr 2001 wurde daher von der *International Sepsis Definition Conference* die sogenannte *predisposition, infection type, response, organ dysfunction - (PIRO-)* Klassifikation als ein, dem TNM-Model für Krebserkrankungen ähnelndes, Staging-Konzept für Sepsispatienten (Marshall 2014) unter der Annahme entworfen, dass eine bessere Charakterisierung des Patientenphänotyps eine Verbesserung von Interventionsmöglichkeiten in Studien und ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der Sepsis mit sich bringe (Howell et al. 2011) (siehe Kapitel 1.1.3, S. 9). Howell et al. zeigten in ihrer Studie eine Möglichkeit, mit diesem Model Patientendaten wie Alter, Vorerkrankungen, Infektionsherd sowie Organsystemspezifische Parameter in Form eines Punkte-Scoring-Systems für das Staging von Sepsispatienten zusammenzufassen, schlugen gleichzeitig jedoch vor, dieses System in zukünftigen Untersuchungen um weitere Parameter wie genetische und biochemische Marker zu ergänzen (Howell et al. 2011). Die Frage nach einer genetischen Prädisposition für einen besonders schweren Krankheitsverlauf und

erhöhte Mortalität bei Sepsispatienten findet sich in vielen aktuellen Studien wieder. Allein innerhalb unserer Arbeitsgruppe konnte ein Einfluss von drei verschiedenen genetischen Polymorphismen auf den Verlauf und die Prognose der Sepsis gezeigt werden. So wiesen Mansur et al. eine Assoziation der genetischen Variation des *Programmed cell death 1 protein (PD-1)* mit erhöhter Morbidität sowie 90-Tage-Mortalität bei Patienten mit Sepsis nach (Mansur et al. 2014a), zeigten die Assoziation eines genetischen Polymorphismus im *toll-like receptor 4 (TLR-4)* mit Nieren- und Leberversagen bei Sepsispatienten (Mansur et al. 2014b) und belegten einen Überlebensvorteil von Patienten mit genetischer Variation im CD-14 Genlokus (Mansur et al. 2015d). Darüber hinaus konnte im Hinblick auf das Outcome der Patienten beeinflussende Vorerkrankungen von Mansur et. al gezeigt werden, dass im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen die chronische Niereninsuffizienz mit einer erhöhten 90-Tage-Mortalität von Sepsispatienten assoziiert ist (Mansur et al. 2015c). In Zusammenschau mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation konnten somit alleine innerhalb unserer Arbeitsgruppe diverse, eigenständig prognostisch relevante, Faktoren für Krankheitsverlauf und Mortalität bei Sepsispatienten zusammengestellt werden. Die verschiedenen Ergebnisse auf unterschiedlichen Ebenen der medizinischen Forschung innerhalb eines einzigen Studienprojekts unterstreichen erneut die Heterogenität der Erkrankung.

Als Fazit dieser Dissertation lässt sich - unter oben genannten Einschränkungen - die Frage, ob die Art des primären Infektfokus Einfluss auf die Mortalität oder die Schwere des Krankheitsverlaufs von Sepsispatienten nimmt und ob die primäre Infektionsquelle als Identifikationskriterium für Hochrisikopatienten bzw. als Prognosekriterium gewertet werden kann, eindeutig positiv beantworten. So liegt die Mortalität von Patienten mit primärer Bakteriämie mit 50% nach 28 Tagen bzw. 58% nach 90 Tagen signifikant über der von Patienten mit intraabdomineller oder pulmonaler Infektion. Auch die allgemeine Morbidität, gemessen mit Hilfe des SOFA-Scores, lag bei Patienten mit primärer Bakteriämie im Vergleich signifikant höher, was sich im erhöhten Bedarf an organsupportiver Therapieverfahren wie maschineller Beatmung oder extrakorporaler Nierenersatzverfahren widerspiegelte. Dieses Ergebnis erklärt Patienten mit primärer Bakteriämie zu Hochrisikopatienten, deren Behandlungs- und Präventionsmöglichkeiten auf Grund der besonders schlechten Prognose dieser Patientengruppe in zukünftigen Studien mit besonderem Augenmerk verfolgt werden sollten. Im Hinblick auf die beschriebene PIRO-Klassifikation könnte die primäre Bakteriämie auf Basis der vorliegenden Ergebnisse weiterhin als eigenständiger Risikofaktor für einen anzunehmenden schweren Krankheitsverlauf im Scoring-System aufgenommen

werden. Trotz dieser Erkenntnisse sollten in Zukunft auch weitere Faktoren mit möglichem Einfluss auf das septische Krankheitsbild, wie beispielsweise individuelle genetische Varianten in Genen des Immunsystems, ins Zentrum wissenschaftlicher Fragestellungen rücken, um möglichst bald bessere Ansätze in der Sepsisbehandlung und -prävention vorweisen zu können und somit Patientengefährdung und Kosten für das Gesundheitssystem mit Erfolg eindämmen zu können.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Dissertation stellte die Untersuchung von Sepsispatienten im Hinblick auf den Einfluss von häufigen Infektfoki (Lunge, Abdomen und primäre Bakteriämie) auf die Mortalität und Morbidität der Patienten dar. Hierzu wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren drei Intensivstationen der Universitätsmedizin Göttingen (zwei Anästhesiologische Intensivstationen und eine Intensivstation der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie) im täglichen Screening auf Patienten mit Sepsis überprüft.

Die Basis der dieser Arbeit zugrundeliegenden Datenanalyse bildeten über 28 Tage gesammelte Vital- und Laborparameter von insgesamt 327 kaukasischen Sepsispatienten sowie eine nach 90 Tagen nach Erkrankungsbeginn durchgeführte Überlebenskontrolle. Als Maß der Morbidität diente der für jeden Patienten täglich bestimmte SOFA-Score und dessen Subscores. Um Unterschiede im Krankheitsverlauf von Patienten mit verschiedenen Infektionsquellen als Auslöser ihrer Sepsis bewerten zu können, wurde das Kollektiv in drei Gruppen (Patienten mit pulmonaler Sepsis, Patienten mit intraabdomineller Infektion und Patienten mit primärer Bakteriämie) unterteilt und diese miteinander verglichen.

Die Auswertung anhand einer Kaplan-Meier-Kurve zeigte im Vergleich der drei Gruppen 90 Tage nach Studieneinschluss eine signifikant erhöhte Mortalität unter Patienten mit primärer Bakteriämie. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bereits nach dem 28-tägigen Beobachtungszeitraum. Um Störeffekte von Basis-Variablen wie beispielsweise Vorerkrankungen auf die Mortalität der Patienten ausschließen zu können, wurde zusätzlich eine multivariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Die primäre Bakteriämie blieb auch hier eine signifikante Variable für die Mortalität. Außerdem zeigten Patienten mit primärer Bakteriämie im Vergleich zu Patienten mit pulmonaler oder intraabdomineller Infektion während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation signifikant höhere allgemeine SOFA-Scores sowie renale SOFA-Subscores. Auch die Häufigkeit notwendiger Nierenersatztherapien war bei Patienten mit primärer Bakteriämie im Vergleich signifikant erhöht. Diese Werte zeigten einen schwereren Krankheitsverlauf mit höherer Morbidität und erhöhter Rate an akuten Nierenversagen unter Patienten mit primärer Bakteriämie im Vergleich zu den anderen beiden untersuchten Infektfoki.

Insgesamt konnte ein variierender Einfluss des Infektionsherdes auf den Verlauf der Sepsis und deren Mortalität eindeutig bestätigt werden. Die primäre Bakteriämie stellte dabei unter den untersuchten Foki den größten Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf und eine erhöhte Sterblichkeit unter den Patienten dar. Zukünftige Sepsisstudien sollten sich vor allem mit dieser besonders gefährdeten Gruppe von

Hochrisikopatienten befassen, um diesen Fortschritte in Prävention, Früherkennung, Therapie, Verlauf und Überleben ihrer Erkrankung bieten zu können.

Die vorliegenden Ergebnisse sollten allerdings zunächst an einem größeren Kollektiv, möglichst in Form einer Multicenter-Studie, für nicht-kaukasische Patienten sowie für alle nicht untersuchten Infektfoki überprüft werden.

6. Literaturverzeichnis

- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R (2002): "Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study." *Intensive Care Med* 28(2), 108-121
- American Thoracic S Infectious Diseases Society of A (2005): "Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia." *Am J Respir Crit Care Med* 171(4), 388-416
- Angus DC, van der Poll T (2013): "Severe sepsis and septic shock." *N Engl J Med* 369(9), 840-851
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001): "Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care." *Crit Care Med* 29(7), 1303-1310
- Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee ADM (2008): "Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation." *Crit Care* 12(2), R47
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ, Committee ASCC (2009): "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. 1992." *Chest* 136(5 Suppl), e28
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S (2008): "Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis." *N Engl J Med* 358(2), 125-139
- Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICUCC (2005): "The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit." *Crit Care Med* 33(7), 1538-1548
- Cohen J (2002): "The immunopathogenesis of sepsis." *Nature* 420(6917), 885-891
- Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S (2004): "New method of classifying infections in critically ill patients." *Crit Care Med* 32(7), 1510-1526
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R (2013): "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012." *Intensive Care Med* 39(2), 165-228
- Donath MY Shoelson SE (2011): "Type 2 diabetes as an inflammatory disease." *Nat Rev Immunol* 11(2), 98-107
- Ellwanger AK: Krankenhausmortalität und Langzeitüberleben invasiv beatmeter Patienten der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig bei Aufnahme im Jahr 2007-retrospektive Studie mit gezielter Betrachtung des 1. Intensivaufenthaltes und Analyse von Risikofaktoren der Krankenhausmortalität. Med. Diss. Leipzig 2014

- Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, Lazard T, Jamali S, Mourvillier B, Cohen Y (2006): "Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal." *Clin Infect Dis* 42(8), 1118-1126
- Greim C-A, Schwuchow J: *Memorix Ains - Intensivmedizinische Methoden*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2006
- Hagel S, Brunkhorst F (2011): "Sepsis." *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 48(1), 57-73
- Hagel S, Pletz MW, Brunkhorst FM, Seifert H, Kern WV (2013): "Bakteriämie und Sepsis." *Internist (Berl)* 54(4), 399-407
- Hasibeder W, Halabi M (2014): "Candida peritonitis." *Minerva Anesthesiol* 80(4), 470-481
- Hotchkiss RS, Karl IE (2003): "The pathophysiology and treatment of sepsis." *N Engl J Med* 348(2), 138-150
- Hotchkiss RS, Sherwood ER (2015): "Immunology. Getting sepsis therapy right." *Science* 347(6227), 1201-1202
- Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA (2009): "The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression." *Nat Med* 15(5), 496-497
- Howell MD, Talmor D, Schuetz P, Hunziker S, Jones AE, Shapiro NI (2011): "Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system." *Crit Care Med* 39(2), 322-327
- Hugonnet S, Sax H, Eggimann P, Chevrolet JC, Pittet D (2004): "Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis." *Emerg Infect Dis* 10(1), 76-81
- Hunter JD (2012): "Ventilator associated pneumonia." *BMJ* 344, e3325
- Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W, Chalermpanchai N (2014): "Ventilator-associated Pneumonia: Epidemiology and Prognostic Factors of 30-day Mortality." *Jpn J Infect Dis*
- Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P (2009): "Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients." *N Engl J Med* 360(13), 1283-1297
- Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, Biswas A, Sood S, Goel M, Das M (2014): "Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study." *BMC Res Notes* 7, 458
- Jones AE, Trzeciak S, Kline JA (2009): "The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation." *Crit Care Med* 37(5), 1649-1654
- Kalanuria AA, Zai W, Mirski M (2014): "Ventilator-associated pneumonia in the ICU." *Crit Care* 18(2), 208
- Khamsi R (2012): "Execution of sepsis trials needs an overhaul, experts say." *Nat Med* 18(7), 998-999

- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): "APACHE II: a severity of disease classification system." *Crit Care Med* 13(10), 818-829
- Koo DJ, Chaudry IH, Wang P (1999): "Kupffer cells are responsible for producing inflammatory cytokines and hepatocellular dysfunction during early sepsis." *J Surg Res* 83(2), 151-157
- Koperna T, Schulz F (2000): "Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection." *World J Surg* 24(1), 32-37
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L (2006): "Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock." *Crit Care Med* 34(6), 1589-1596
- Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Co-operative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G (2014): "Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock." *Am J Respir Crit Care Med* 189(10), 1204-1213
- Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM (2014): "Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly." *Am J Med Sci* 347(4), 282-288
- Lever A, Mackenzie I (2007): "Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis." *BMJ* 335(7625), 879-883
- Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L (2015): "Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS One* 10(6), e0129450
- Mansur A, Hinz J, Hillebrecht B, Bergmann I, Popov AF, Ghadimi M, Bauer M, Beissbarth T, Mihm S (2014a): "Ninety-day survival rate of patients with sepsis relates to programmed cell death 1 genetic polymorphism rs11568821." *J Investig Med* 62(3), 638-643
- Mansur A, von Gruben L, Popov AF, Steinau M, Bergmann I, Ross D, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2014b): "The regulatory toll-like receptor 4 genetic polymorphism rs11536889 is associated with renal, coagulation and hepatic organ failure in sepsis patients." *J Transl Med* 12, 177
- Mansur A, Steinau M, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015a): "Impact of statin therapy on mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) depends on ARDS severity: a prospective observational cohort study." *BMC Med* 13, 128
- Mansur A, Klee Y, Popov AF, Erlenwein J, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015b): "Primary bacteraemia is associated with a higher mortality risk compared with pulmonary and intra-abdominal infections in patients with sepsis: a prospective observational cohort study." *BMJ Open* 5(1), e006616
- Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015c): "Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis." *Sci Rep* 5, 10539

- Mansur A, Liese B, Steinau M, Ghadimi M, Bergmann I, Tzvetkov M, Popov AF, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015d): "The CD14 rs2569190 TT Genotype Is Associated with an Improved 30-Day Survival in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Cohort Study." *PLoS One* 10(5), e0127761
- Marshall JC (2014): "The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: toward a staging system for acute illness." *Virulence* 5(1), 27-35
- Marshall JC, Innes M (2003): "Intensive care unit management of intra-abdominal infection." *Crit Care Med* 31(8), 2228-2237
- Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006): "The effect of age on the development and outcome of adult sepsis." *Crit Care Med* 34(1), 15-21
- Martin TR (1999): "Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture." *Chest* 116(1 Suppl), 2S-8S
- Moerer O, Quintel M (2009): "[Sepsis in adult patients - definitions, epidemiology and economic aspects]." *Internist (Berl)* 50(7), 788, 790-784, 796-788
- Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V, Saxena S (2011): "Incidence of bacteremia at the time of ICU admission and its impact on outcome." *Indian J Anaesth* 55(6), 594-598
- Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S, German Competence Network S (2008): "Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock--a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study." *Nephrol Dial Transplant* 23(3), 904-909
- Overkamp D, Raible A: "Diabetes und Infektionen". In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2011, 561-567
- Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM (2007): "Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control." *Diabetes Metab Res Rev* 23(1), 3-13
- Perl T, Quintel M (2011): "[Nosocomial pneumonia. Prevention and diagnostic]." *Anaesthesist* 60(3), 236-242
- Raven K (2012): "Rodent models of sepsis found shockingly lacking." *Nat Med* 18(7), 998
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S (2010): "[Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]." *Anaesthesist* 59(4), 347-370
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative G (2001): "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." *N Engl J Med* 345(19), 1368-1377

- Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M (2009): "Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis." *Crit Care Med* 37(4), 1329-1335
- Sartelli M (2010): "A focus on intra-abdominal infections." *World J Emerg Surg* 5, 9
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, Viale P, Lazzareschi DV, Coccolini F, Corbella D (2012): "Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study." *World J Emerg Surg* 7(1), 36
- Sharma K, Kumar M, Batra UB (2013): "Anesthetic management for patients with perforation peritonitis." *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 29(4), 445-453
- Shmueli H, Pitlik S, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Leibovici L (2000): "Prediction of mortality in patients with bacteremia: the importance of pre-existing renal insufficiency." *Ren Fail* 22(1), 99-108
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, Paiva JA, Cakar N, Ma X, Eggimann P (2012): "Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study." *Intensive Care Med* 38(12), 1930-1945
- Thiel M, Czerner S, Prückner S, Kreimeier U (2006): "Pathophysiologie des Schocks." *Notfall + Rettungsmedizin* 9(6), 509-515
- Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT (2005): "Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults." *Clin Infect Dis* 40(4), 628-631
- Timsit JF, Laupland KB (2012): "Update on bloodstream infections in ICUs." *Curr Opin Crit Care* 18(5), 479-486
- Trappe U, Riess H (2005). *Pathophysiologische Grundsätze bei Sepsis*, Schattauer GmbH. 25 (2), 175-182
- Vincent JL (2003): "Nosocomial infections in adult intensive-care units." *Lancet* 361(9374), 2068-2077
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996): "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." *Intensive Care Med* 22(7), 707-710
- Vincent JL, Nelson DR, Williams MD (2011): "Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis?" *Crit Care Med* 39(5), 1050-1055
- Weber GF, Chousterman BG, He S, Fenn AM, Nairz M, Anzai A, Brenner T, Uhle F, Iwamoto Y, Robbins CS (2015): "Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis." *Science* 347(6227), 1260-1265
- Weigand MA, Bardenheuer HJ, Bottiger BW (2003): "[Clinical management of patients with sepsis]." *Anaesthesist* 52(1), 3-22

- Windsor AC, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ (1993): "Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome." *Br J Surg* 80(1), 10-17
- Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE (2010): "Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review." *Crit Care Med* 38(5), 1276-1283
- Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Francois A, Vesin A, Descorps-Declere A, Dubois Y, Souweine B, Haouache H, Goldgran-Toledano D (2011): "Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality." *Crit Care Med* 39(8), 1886-1895
- Zwiener I, Blettner M Hommel G (2011): "Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications." *Dtsch Arztebl Int* 108(10), 163-169

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen nachstehenden Personen, ohne deren Mithilfe diese Promotionsschrift nie entstanden wäre, meinen besonderen Dank aussprechen:

Mein Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. Mihm, meiner Doktormutter, für ihre Betreuung, ihre ständige Ansprechbarkeit, ihre stets konstruktive und hilfreiche Kritik sowie vor allem die Prozessierung dieser Arbeit in der vorliegenden Form. Trotz einiger Schwierigkeiten innerhalb der Projektgruppe blieben unsere Gespräche immer ruhig und sachlich und wirkten ermutigend und motivierend. Auch bei Problemen bei den anfallenden Laborarbeiten zeigte Frau Mihm stets offene Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Hinz sowie Dr. Ashham Mansur, den Projektleitern der Studie „GenoSep“, für die maßgebliche Mitbetreuung meiner Arbeit. Ihnen verdanke ich die Publikation meines Dissertationsthemas; außerdem stand vor allem Dr. Mansur zu jeder Zeit für Fragen zu klinischen Aspekten und statistischen Berechnungen in dieser Arbeit zur Verfügung. Ich habe unsere Zusammenarbeit stets als konstruktiv und freundschaftlich empfunden.

Mein besonderer Dank gilt Frau Waltraut Kopp, die als Medizinisch-Technische Angestellte die Laborarbeit der am Projekt beteiligten Promovierenden überwachte und immer geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke Herrn PD Dr. Jung und den Hilfswissenschaftlern der „Zentralen Serviceeinheit Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ des Instituts für Medizinische Statistik der Universität Göttingen, die mir beim „betreuten Arbeiten“ bei der Erstellung der statistischen Tabellen und Abbildungen in dieser Arbeit sehr geholfen haben.

Mein letzter Dank gilt Herrn Dr. Marco Schulze, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Universität Göttingen, für seine geduldige Beratung bezüglich der Auswertung der mikrobiologischen Befunde der in die Studie eingeschlossenen Patienten.