Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. K. Meissner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss chronischer Erkrankungen auf den Verlauf der Sepsis

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Evelyn Mulwande-Schad

aus

Daressalam, Tansania

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent/in	Prof. Dr. med. A. Mansur
Ko-Referent/in:	PD Dr. med. J. Sperling
Drittreferent/in:	

Datum der mündlichen Prüfung: 17.01.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss chronischer Erkrankungen auf den klinischen Verlauf der Sepsis" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ……..……

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden im Jahr 2015 teilweise publiziert:

Mansur A, **Mulwande E**, Steinau M, Bergmann I, Frederik Popov A, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015): Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis. Sci Rep 5, 10539

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **III**

Tabellenverzeichnis ..... **IV**

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

1 Einleitung **1**

1.1 Sepsis 1
1.1.1 Geschichte 1
1.1.2 Definition 2
1.1.3 Epidemiologie 5
1.1.4 Ätiologie 6
1.1.5 Pathophysiologie 7
1.1.6 Diagnose 9
1.1.7 Therapie 10
1.1.8 Langzeittherapie 14
1.1.9 Ökonomische Aspekte 14
1.2 Chronische Erkrankungen 15
1.2.1 Arterielle Hypertonie 18
1.2.2 Koronare Herzerkrankungen 19
1.2.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung 20
1.2.4 Chronische Nierenerkrankung 22
1.2.5 Diabetes mellitus 24
1.2.6 Chronische Lebererkrankung 26
1.2.7 Schlaganfall 28
1.2.8 Krebserkrankung 29
1.3 Ziel der Untersuchung 30

2 Material und Methoden **31**

2.1 Patienten 31
2.1.1 Einschlusskriterien 32
2.1.2 Ausschlusskriterien 33
2.2 Datenerhebung 34
2.2.1 Anthropometrische Daten 34
2.2.2 Anamnestische Daten und klinischer Verlauf 37
2.2.3 SOFA-Score 43
2.2.4 APACHE-II-Score 44
2.2.5 Statistische Analysen 48

3 Ergebnisse **50**

3.1 Anthropometrische Daten 50

3.2 Mortalität 52
3.3 Morbidität und Organdysfunktion 56
3.4 Subgruppenanalyse der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz 57

4 Diskussion 59
4.1 Einordnung der Untersuchung in die aktuelle Forschung 67
4.2 Fazit 72

5 Zusammenfassung 73

6 Literaturverzeichnis 74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sepsisdefinition. Zusammenhang zwischen Infektion, SIRS und Sepsis 3
Abbildung 2: Therapieleitweg nach der Verdachtsdiagnose Sepsis.....13
Abbildung 3: Vorerkrankungen.....35
Abbildung 4: Vormedikation.....36
Abbildung 5: Infektionsfokus.....37
Abbildung 6: Tagesprotokoll.....39
Abbildung 7: Mikrobiologie und Erregernachweis 40
Abbildung 8: Angaben zur Antibiotikatherapie.....41
Abbildung 9: Abbildung der elektronischen Datenbank. 42
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse.....54
Abbildung 11: Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz 62
Abbildung 12: Todesursachen nach Krankheitsarten 2017 66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der systemischen Entzündungsreaktion. Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock 4
Tabelle 2: Schritte zur Sepsisdiagnostik und Therapieeinleitung 10
Tabelle 3: Die 20 häufigsten Erkrankungen im Jahr 2015; Behandlungsort: Deutschland; Alle Altersgruppen; Geschlecht: weiblich 16
Tabelle 4: Die 20 häufigsten Erkrankungen im Jahr 2015; Behandlungsort: Deutschland; Alle Altersgruppen; Geschlecht: männlich 17
Tabelle 5: Die Stadien der Hypertonie nach JNC (*Joint National Committee on Detection, Education, and Treatment of High Blood Pressure*) 19
Tabelle 6: Klassifizierung der COPD nach GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases*) 21
Tabelle 7: Die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz 23
Tabelle 8: Diagnosekriterien für die Sepsis entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien 32
Tabelle 9 Ausschlusskriterien des Studienprotokolls 33
Tabelle 10: Definitionstabelle SOFA-Score 44
Tabelle 11: APACHE-II-Score Erhebungsborgen Teil 1. Physiologische Werte (*Acute Physiology Score*) 46
Tabelle 12: APACHE-II-Score Erhebungsbogen Teil 2. Alterspunkte (*Age Points*) 47
Tabelle 13: APACHE-II-Score Erhebungsbogen Teil 3. Gesundheitswerte (*Chronic Health Score*) 47
Tabelle 14: Anthropometrische Daten. Basischarakteristika der Patienten zu Sepsisbeginn 51
Tabelle 15: Multivariate Cox Regressionsanalyse 53
Tabelle 16: Morbidität. Krankheitsschwere im Vergleich 55
Tabelle 17: Subgruppenanalyse der CKD-Patienten 58
Tabelle 18: Pathologische Befunde des Herz-Kreislauf-Systems bei CKD 61

Abkürzungsverzeichnis

aHT	Arterielle Hypertonie
ACCP/SCCM	*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*
$AaDO_2$	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE-II	*Acute Physiology and Chronic Health*
BMI	*Body Mass Index*
CA	Karzinom *engl. Carcinoma*
CI	*Confidence Intervall*
CLD	Chronische Lebererkrankung *engl. Chronic liver disease*
CKD	Chronische Nierenerkrankung *engl. Chronic kidney disease*
COPD	Chronische Lungenerkrankung *engl. Chronic obstructive pulmonary disease*
CRF	*Case-Report-Form*
FiO_2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	*Glasgow Coma Scale*
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	*Hazard Ratio*
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
ICCA	*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*
ICU	*Intensive Care Unite*
IU/l	*International Unit/Liter*
IDDM	Insulinabhängiger Diabetes mellitus *engl. Insulin dependet diabetes mellitus*
ITS	Intensivstation
i.V.	Im Verlauf
KHK	Koronare Herzerkrankung
MAP	Arterieller Mitteldruck
MOV	Multiorganversagen
NIDDM	nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus *engl. Non insulin dependent diabetes mellitus*
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
$PaCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck

sek.	Sekunde
SOFA	*früher: Sepsis-related Organ Failure Assessment*; *heute*: *Sequential Organ Failure Assessement*
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Sepsis

1.1.1 Geschichte

Sepsis wird definiert als eine schwere Erkrankung, bei der es zu einer komplexen systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion auf eine Infektion kommt (Engel et al. 2007a; Reinhart und Brunkhorst 2010). Für diese Infektion können Krankheitserreger wie Bakterien und deren Toxine sowie Bestandteile von Viren und Pilzen verantwortlich sein, die in die Blutbahn eindringen und eine systemische Entzündung auslösen (Jauch et al. 2012).

Schon Hippokrates beschrieb die Krankheit um 400 v. Chr. Er nannte es „ein Fieber, das verursacht wird durch eine Materie die fault“, welches nach einer Verwundung auftritt und häufig mit dem Tod endet. Diese Beschreibung stellt eine der ersten Hypothesen zum pathophysiologischen Sepsiskonzept dar und blieb bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts bestehen (Thaller et al. 2006). Im Jahre 1914 fand der Arzt und Bakteriologe Hugo Schottmüller eine umfassendere Definition: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar der Art, daß durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden“ (Schottmüller 1914). Diese für damaligen Verhältnisse detaillierte Beschreibung hat heute nur noch teilweise Gültigkeit.

1.1.2 **Definition**

Durch aktuelle Forschungen konnte man der Kernaussage Schottmüllers neue Punkte hinzufügen. Im Jahre 1992 formulierten die amerikanische Fachgesellschaften, das *American College of Chest Physicians* und die *Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) in ihrer Konsensuskonferenz eine einheitliche Definition und Schweregradeinteilung der Sepsis. Die neue Formulierung bildete erstmalig eine international akzeptierte Grundlage für klinische und epidemiologische Studien zur Sepsis (Schulte am Esch et al. 2011). Sie beschreiben die Sepsis als eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion eines Organismus infektiösen Ursprungs, die dadurch charakterisiert ist, dass es dem Wirt nicht gelingt die Entzündungsantwort mit ihren destruktiven Teilkomponenten lokal zu begrenzen. Die *SIRS* (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) stellt dabei die erste Stufe der systemischen inflammatorischen Immunreaktion auf eine Provokation dar (Kretz und Teufel 2006; Engel et al. 2007a). Sie ist gekennzeichnet durch folgende Kriterien*: Körpertemperatur > 38°C oder < 36°C, Tachykardie (Herzfrequenz > 90/min), Tachypnoe (Atemfrequenz > 20/min* oder *Hyperventilation (PaCO₂ < 4,3 kPa bzw. 33 mmHg))* und *Leukozytose oder Leukopenie (Leukozytose: > 12.000 weiße Blutkörperchen/mm³; Leukopenie: < 4.000/mm³ oder > 10 % unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild)*. Das Vorhandensein von mindestens zwei der oben genannten Krankheitssymptome charakterisiert eine *SIRS*. Besteht nun zusätzlich zu dieser Konstellation von mind. zwei *SIRS*-Kriterien eine nachgewiesene Infektion oder besteht ein begründeter Infektionsverdacht, muss die Diagnose Sepsis gestellt werden (Thaller et al. 2006; Stehr et al. 2012)**.** Deutlich ist, dass im Gegensatz zur Beschreibung Schottmüllers von 1914, nun vor allem in der inflammatorischen Wirtsreaktion der entscheidende Faktor in der Pathogenese des septischen Krankheitsbildes gesehen wird. Man beschreibt in diesem Zusammenhang die Aktivierung komplexer biologischer Kaskaden- und spezieller Zellsysteme sowie die Bildung und Freisetzung von humoralen und zellulären Mediatoren, welche die inflammatorische Wirtsreaktion bestimmen (Schuster und Müller-Werdan 2005; Reinhart und Brunkhorst 2010)**.**

Neben der Sepsis gehören nun auch die schwere Sepsis und der septische Schock zu diesem Krankheitskontinuum. Von einer schweren Sepsis spricht man bei Vorliegen mindestens einer infektionsbezogenen Organdysfunktion (z. B. Vigilanzminderung oder Hypotension), wobei der Begriff des septischen Schocks auf Patienten beschränkt ist, die trotz kreislaufunterstützender Volumensubstitution weiterhin ein Kreislaufversagen aufweisen und zusätzliche Vasopressoren benötigen (Tab. 1). Bei Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock handelt es sich um ineinander übergehende Krankheitsstadien, die jeweils mit einer erhöhten Letalität einhergehen (Thaller et al. 2006)

Abbildung 1: Sepsisdefinition. Zusammenhang zwischen Infektion, SIRS und Sepsis
Diagnose Sepsis bei 2 von 4 SIRS-Kriterien aufgrund einer vermuteten oder bewiesenen Infektion. Diagnose schwere Sepsis bei Sepsis mit Organdysfunktion. Diagnose septischer Schock bei zusätzlichem volumenrefraktärem kardiovaskulärem Versagen. (Abb. Modifiziert nach eine Vorbild von Weis et al. 2017)

Tabelle 1: Definition der systemischen Entzündungsreaktion. Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock

Bezeichnung	Definition
Systemische Entzündungsreaktion (SIRS)	zwei od. mehr der folgenden Entzündungszeichen: -Fieber oder Hypothermie (Körpertemperatur > 38°C od. < 36°C) -Tachykardie (Herzfrequenz >90/min) -Tachypnoe (Atemfrequenz > 20/min od. $PaCO_2 \leq 32$ mmHg -Leukozytenzahl < 4000/mm^3, > 12000/mm^3 oder > 10% Stabkernige
Sepsis	SIRS + Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis + Organversagen Zeichen einer Organdysfunktion, Hypoperfusion od. arterielle Hypotension. Hypoperfusion z. B.: Hypoxämie, Oligurie, Laktatazidose, akute Verwirrtheit
Septischer Schock	Schwere Sepsis + arterielle Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr: systolischer Druck < 90 mmHg, mittlerer Druck < 60mmHg od. Abfall des systolischen Drucks > 40mmHg des Ausgangswertes

Modifiziert nach Trampuza und Zimmerlib (2003)

Die Festlegung auf eine genauen Definition und Beschreibung der Diagnosekriterien stellt weiterhin einer Herausforderung dar. Im Jahr 2016 wurde im Anschluss an eine weitere internationale Konsensuskonferenz, eine neue Definition der Sepsis veröffentlicht. Hier wird die Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Wirtsantwort auf eine Infektion definiert (Singer et al. 2016; Gül et al. 2017). Als Organdysfunktion gilt in diesem Zusammenhang eine akute Veränderung des SOFA-Scores ≥ 2 Punkte als Folge der Infektion (Tab 10.) (Definition SOFA-Score Kapitel 3.2.3). Laut der neuen Beschreibung geht jede Sepsis mit einer Organdysfunktion einher und hebt den Begriff schwere Sepsis damit auf. Ein septischer Schock besteht bei einer Laktatkonzentration von > 2 mmol/l (> 18 mg/dl), trotz adäquater Volumensubstitution (Singer et al. 2016; Weis et al. 2017; Napolitano 2018). Da zu Beginn dieser Untersuchung die alte Sepsisdefinition entsprechend der ACCP/SCCM von 1992 noch Gültigkeit besaß, ist diese die Grundlage diese Arbeit.

1.1.3 Epidemiologie

Die Sepsis tritt häufig auf und ist mit einer hohen Letalität verbunden. Aktuelle Schätzungen verzeichnen weltweit 30. Millionen Krankheitsfälle und 6. Millionen (Mio.) Todesfälle pro Jahr (Fleischmann et al. 2016a; Reinhart et al. 2017). Laut Untersuchungen des US-amerikanischen *Centers for Disease Contol and Prevention* (CDC) beträgt die Inzidenz in den Vereinigten Staaten etwa 751.000 Fälle pro Jahr (300 Fälle/100.000 Einwohner), womit sie höher ist als bei den Erkrankungen Myokardinfarkt oder Schlaganfall (Angus et al. 2001; Moerer und Quintel 2009). Durch das Kompetenznetz Sepsis standen seit 2003 erstmals verlässliche Daten zur Häufigkeit und Mortalität der schweren Sepsis und des septischen Schocks in Deutschland zur Verfügung. Die Studie des Kompetenznetzes enthielt Informationen von 2075 Intensivstationen (ITS) an 1380 deutschen Krankenhäusern und beschrieb eine Inzidenz der Sepsis von ca. 58.000-79.000 Fällen pro Jahr (85-116/100.000 Einwohner). Abrechnungsdaten des Deutschen *Instituts für das Entgeldsystem im Krankenhaus* für die Jahre 2007-2013 verzeichneten eine deutliche Steigerung der Inzidenz auf ca. 256-335/100.000 Einwohner, mit nun 279.530 Fällen pro Jahr. Sepsis stellt eine der Haupttodesursachen auf nichtkardiologischen ITSs in Deutschland dar und ist, trotz moderner Intensivmedizin, die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen (Bauer et al. 2006; Engel et al. 2007a; Engel et al. 2007b; Moerer und Quintel 2009; Reinhart et al. 2010; Fleischmann et al. 2016b). In Betrachtung der einzelnen Sepsis-Stadien beträgt die Häufigkeit etwa 45% für die unkomplizierte Sepsis, 33% für die schwere Sepsis und 22% für den septischen Schock (Thaller et al. 2006). Die Sterblichkeit hängt dabei entscheidend mit dem Schweregrad der Sepsis zusammen und liegt bei der schweren Sepsis bei 54% (Bauer et al. 2006; Engel et al. 2007a; Engel et al. 2007b; Moerer und Quintel 2009; Reinhart et al. 2010). Die durchschnittliche Letalität für alle Sepsis-Stadien zusammengenommen beträgt ca. 20% mit Anstieg auf 45-60% im septischen Schock (Thaller et al. 2006). Die prozentuale Häufigkeit schwerer septischer Erkrankungen auf der ITS liegt bei etwa 10-15%, einige Untersuchungen kommen sogar auf eine Rate von über 25%. Nicht zu vergessen sei der Anteil an septischen Patienten, die nicht auf der ITS behandelt werden, welcher in einigen Ländern 30-50% beträgt (Moerer und Quintel 2009). Obwohl die Inzidenz der Sepsis in den letzten 10 Jahren zugenommen hat, werden der Stellenwert und die

Folgen der Erkrankung im klinischen Alltag und auch in der allgemeinen Öffentlichkeit noch häufig verkannt (Moerer und Quintel 2009; Stehr et al. 2012; Christ und Brunkhorst 2019). Verdeutlicht wird dies in einer Studie von Rubulotta et al. (2009), bei der 47% der befragten Personen der Begriff „Sepsis“ nicht einmal bekannt war.

1.1.4 **Ätiologie**

Eine Sepsis entsteht in der Regel auf dem Grund einer prädisponierenden Immunschwäche bei Zuständen und Krankheitsbildern wie: *Allgemeininfektion, allgemeine Abwehrschwäche (z. B. bei Diabetes, Leberzirrhose oder Alkoholismus), Trauma (z. B. mit ausgedehnter Operation), immunsuppressive Therapie und Chemotherapie* (Schulte am Esch et al. 2011). Mit den regelmäßigen Veränderungen in Vorkommen und Resistenz von Erregern (Mattner et al. 2012) ist auch die Ätiologie der Sepsis im ständigen Wandel (Schulte am Esch et al. 2011). Zurzeit sind häufiger gramnegative Bakterien (30-40% aller Sepsis-Erkrankungen) für die Sepsisentstehung verantwortlich. Sie treten außerhalb, aber auch innerhalb (nosokomial) der Kliniken auf und sind im Rahmen schwerer Sepsiserkrankungen mit einer hohen Morbidität und Letalität verbunden. Gramnegative Bakterien kommen vor allem bei Pneumonien, Harnwegsinfekten, Enterokolitiden oder infizierten Wunden vor (Alexander und Flasnoecker 1999). Die wichtigsten Vertreter sind u.a. *Escherichia coli, Pseudomonas aerunginose, Proteus und Klebsiellen* (Arastéh und Baenkler 2001). Die grampositiven Bakterien stehen als Sepsisverursacher an zweiter Stelle. Die klinischen Auswirkungen einer grampositiven Sepsis unterscheiden sich wenig von der einer gramnegativen Sepsis. Pathophysiologisch betrachtet übernehmen hier andere Zellbestandteile die Schlüsselrolle bei der Aktivierung der inflammatorischen Immunreaktion des Organismus. Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Enterokokken sind hier die Hauptakteure (wichtige Vertreter: *Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus epidermidis, Enterokokkus faecalis/faecium*) (Alexander und Flasnoecker 1999). Neben der Lunge und dem Abdomen stellen die Meningen und der Urogenitaltrakt die häufigsten septischen Infektionsfoki auf den operativen ITSs dar. Dabei sind mehr als 50% der Sepsisfälle nosokomialen Ursprungs. Von diesen werden ca. die Hälfte auf den Intensivstationen selbst erworben (Schulte am Esch et al. 2011; Marx et al. 2016).

1.1.5 **Pathophysiologie**

Innerhalb der vergangenen Jahrzehnte ist es gelungen, Teile des pathophysiologischen Prozesses der Inflammationsreaktion im Rahmen der Sepsis zu verstehen. Dabei stellte sich heraus, dass der Schweregrad und der Verlauf der Sepsis einerseits durch die direkte Toxizität und Virulenz des Erregers und andererseits auch durch die Art und das Ausmaß der Wirtsreaktion bestimmt werden. Vier grundlegenden Komponenten machen die inflammatorische Reaktion aus: *auslösende Faktoren (Art/Toxizität des Erregers), erkennende Sensoren (aktivierte Zellen des Immunsystems), Mediatoren der Inflammation und* die *Ziele der Inflammationsmediatoren* (Stehr et al. 2012). Nachdem es zu einer Invasion eines Erregers in den Wirtsorganismus gekommen ist, werden Bestandteile des Erregers durch Rezeptoren an der Zelloberfläche von Immunzellen (z. B. TLR/Toll-like-Rezeptoren; CD-14 Rezeptoren) erkannt. Diese Rezeptoren befinden sich vor allem auf Leukozyten, die dann in der weiteren Folge die entzündliche und immunologische Antwort des infizierten Wirtsorganismus auslösen (Thaller et al. 2006). Zu den mikrobiellen Strukturen, die vom Immunsystem erkannt und als fremd eingestuft werden, gehören bakterielle Membranbestandteile, bakterielle RNA/DNA sowie Exotoxine und Endotoxine (Thaller et al. 2006; Stehr et al. 2012). Die aktivierten Immunzellen des Wirtsorganismus produzieren daraufhin zahlreiche Mediatoren (v.a. Zytokine), welche die Immunreaktion modulieren (Thaller et al. 2006). Eine tragende Rolle bei der immunologischen Antwort spielen unter anderem Neutrophile Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten. So können Neutrophile Granulozyten beispielsweise das bakterizide Superoxyd produzieren und modulieren die Entzündung durch Freisetzung von TNF-α (Tumor-Nekrose-Faktor) und Interleukin-1 sowie BPIP (bakterien-permeabilisierendes Protein) und Defensine (Trampuza und Zimmerlib 2003). Monozyten und Makrophagen produzieren sowohl proinflammatorische Mediatoren wie TNF-α, Interleukin-1, -6, -8 und Interferon-γ, als auch antiinflammatorische Mediatoren wie Interleukin-1R und sTNF-R. Von den Lymphozyten (v.a. CD-4 T-Lymphozyten) werden als proinflammatorische Mediatoren TNF-α, IL-2 und IFN-γ und als antiinflammatorische Mediatoren zum Beispiel das Interleukin-4 und Interleukin-10 synthetisiert. Bei einer Sepsis sind anfänglich stets die proinflammatorischen Zytokine im Serum erhöht und in weiteren Verlauf dann die gegenregulatorischen

antiinflammatorischen Zytokine. Auch stimulierte Thrombozyten und Endothelzellen wirken unter anderem durch die Produktion von Prostaglandinen, Selectinen und Stickstoffmonoxid bei der Immunreaktion mit. Bakterien und deren Bestandteile können das Komplementsystem und das Gerinnungssystem aber auch direkt aktivieren. Beim Komplementsystem handelt es sich um einen Teil der unspezifischen Immunabwehr, der durch eine überschießende Aktivierung, wie es bei der Sepsis geschieht, selbst zur Gefahr für den Wirtsorganismus werden kann. Beispielsweise kann der aktivierte Komplementfaktor C5a zur Immunparalyse, zu Multiorganversagen und zur Störungen der Koagulation und Fibrinolyse führen**.** Durch selbstaktivierte Mechanismen des Gerinnungsystems kann es zur Thrombinbildung und Fibrinablagerung kommen, welche Mikrothromben und somit eine Störung der Zirkulation auslösen können. Dies kann im Organversagen münden (Bauer et al. 2006; Engelmann und Schuster 2006; Stehr et al. 2012).

Zusammenfassend lässt sich beschreiben, dass sich nach dem Eindringen von pathogenen Erregern bei der normalen Immunantwort eines infizierten Organismus ein komplexer Prozess abspielt, der zum Ziel hat die bakterielle Invasion lokal zu begrenzen und Reparaturvorgänge im zerstörten Gewebe in die Wege zu leiten. Dabei basiert die Entzündungsreaktion auf der Aktivierung lokaler und zirkulierender phagozytierender Zellen und auf der Produktion von proinflammatorischen und antiinflammatorischen Mediatoren. Gelingt es dem Wirtsorganismus nicht den inflammatorischen Prozess lokal zu begrenzen, kann es zu einer generalisierten Entzündungsreaktion des gesamten Organismus kommen. In diesem Fall ist das Resultat der generalisierten Entzündung die Sepsis (Thaller et al. 2006; Niederbichler et al. 2009)**.** Die Auswirkungen eines generalisierten Entzündungsprozesses können einerseits die Makrozirkulation, andererseits die Mikrozirkulation betreffen, was in eine Gewebehypoxie münden kann. Auch der zellulären Stoffwechsel kann direkt von den Auswirkungen betroffen sein. Aus den Zirkulationsstörungen können sich in weiterer Folge Multiorgandsyfunktionen bis hin zu Multiorganversagen (MOV) entwickeln, die nicht oder unzureichend behandelt schnell zum Tod führen (Thaller et al. 2006; Engelmann und Schuster 2007; Stehr et al. 2012).

1.1.6 **Diagnose**

Die Diagnose einer Sepsis stellt für Kliniker noch häufig eine Herausforderung dar. Das Problem bei der Diagnostik ist das Fehlen eindeutiger, spezifischer laborchemischer und klinischer Parameter (Bauer et al. 2006; Thaller et al. 2006; Fuchs et al. 2019). Eine frühe Diagnose, die frühzeitige Einschätzung des Schweregrads der Sepsis sowie ein rechtzeitiger Therapiebeginn sind für das Überleben des Patienten essenziell (Schulte am Esch et al. 2011; Cajöri et al. 2019; Fuchs et al. 2019), denn die Zeit stellt einen entscheidenden Faktor in der Dynamik des septischen Prozesses dar (Bauer et al. 2006; Thaller et al. 2006). Die in dieser Untersuchung angewandte Methodik zur Ermittlung einer Sepsis entspricht den Empfehlungen der deutschen Sepsis Gesellschaft, der deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, und den Richtlinien der „*International Sepsis Definition Conference*“ von 2001. Sie besteht aus der Kombination von Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Daten und Organfunktionen und ist recht sensitiv, aber wenig spezifisch (Bauer et al. 2006; Niederbichler et al. 2009) (Tab. 1,8). Die Diagnose Sepsis muss gestellt werden, wenn eine mikrobiologische oder klinisch nachgewiesene Infektion die Ursache eines *SIRS* darstellt (Weigand et al. 2003). Die klinische Einschätzung stellt dennoch das wichtigste Kriterium zur Diagnose dar, denn schon die Kombination aus mindestens zwei unspezifischen Parametern oder Symptomen und einer möglichen Infektion, muss die Verdachtsdiagnose Sepsis ergeben (Tab. 1,8). Es reicht demnach schon der Verdacht aus, um eine sofortige Therapie einzuleiten (Stehr et al. 2012). Das bedeutet, dass dem Nachweis einer Bakteriämie als essenzieller Bestandteil der Sepsis-Diagnostik, nicht zu viel Gewicht zugeschrieben werden darf (Weigand et al. 2003; Stehr et al. 2012), denn der mikrobiologische Nachweis einer Sepsis gelingt nicht bei allen Patienten. Bei 30% der Blutkulturen, kann mitunter gar kein mikrobiologisch gesicherter Infektionsnachweis gestellt werden, obwohl die klinischen Kriterien einer Infektion erfüllt sind (Trampuza und Zimmerlib 2003; Bauer et al. 2006). Dies verdeutlicht die Komplexität, welche die Sepsis-Diagnostik im klinischen Alltag mit sich bringt. Die folgende Tabelle stellt die Schrittfolge vor, die für eine korrekte Diagnostik und Therapieeinleitung einzuhalten ist.

Tabelle 2: Schritte zur Sepsisdiagnostik und Therapieeinleitung

Sepsisdiagnostik und Therapieeinleitung
Infektion? - Abschätzung der Symptome und klinischen Parameter
Sepsis? - Evaluation des klinischen Sepsisverdachts (SIRS + Infektion/Infektverdacht)
Erregernachweis - Abnahme von Blutkulturen durch frische Venenpunktion, möglichst vor der antimikrobiellen Therapie
Antibiotikatherapie - Auswahl des passenden Antibiotikums
Schweregradbestimmung/Sepsis-Stadium - Besteht Organdysfunktion/Organversagen?
Therapie – schnellen Einleiten kausaler und supportiver Therapiemaßnahmen

(Weigand et al. 2003; Thaller et al. 2006; Gründling et al. 2019)

Sepsis-Marker wie das Procalcitonin (PCT) und das CRP sind nützliche Hilfs-Parameter. Die Marker, allen voran das PCT, korrelieren mit der Stärke der Inflammationsreaktion und können so eine Aussage über das Sepsis-Stadium machen (Bauer et al. 2006; Engel et al. 2007a).

1.1.7 **Therapie**

Therapieempfehlungen mit Leitliniencharakter sind in Deutschland von der deutschen Sepsis Gesellschaft und für den internationalen Raum durch die „*Surviving Sepsis Campaign*“ herausgegeben worden (Bauer et al. 2006). Sie beinhalten eine Reihe therapeutischer Maßnahmen, bestehend aus kausaler, supportiver und spezieller Sepsistherapie sowie prophylaktischen Maßnahmen, die zum Ziel haben, das Krankheitsgeschehen und dazugehörige Komplikationen einzudämmen (Thaller et al. 2006; Fuchs et al. 2019). Dabei kristallisieren sich vier Behandlungs-pfeiler heraus, deren therapeutische Wirksamkeit gesichert ist: *Antimikrobielle Therapie, Herdsanierung, Supportive Maßnahmen und Spezielle Sepsistherapie* (Weigand et al. 2003; Stehr et al. 2012). Von großer therapeutischer Bedeutung ist eine frühzeitige, adäquate antimikrobielle Therapie. Sie sollte möglichst innerhalb von 3 Stunden nach der Diagnosestellung erfolgen und trägt erheblich zur Verminderung der Mortalität bei (Trampuza und Zimmerlib 2003; Weigand et al. 2003;

Stehr et al. 2012; Oppert 2016). Einer anfänglich schnell angesetzten kalkulierten Antibiose sollte eine auf den Erreger abgestimmte, gezielte Antibiose folgen, sobald die mikrobiologischen Daten zur Verfügung stehen (Weigand et al. 2003). Empfohlen werden hohe Dosen von schnellwirkenden, bakteriziden, parenteral applizierbaren Antibiotika (Walmrath et al. 2001). Die Identifizierung und chirurgische Sanierung des septischen Herdes stellt eine weitere wichtige therapeutische Grundlage dar. Dazu gehören beispielsweise die Abszessdrainage/-spaltung und das Entfernen von nekrotischem Gewebe oder infiziertem Fremdmaterial, um eine Keimreduktion zu erzielen und eine weitere bakterielle Streuung zu unterbinden (Trampuza und Zimmerlib 2003; Weigand et al. 2003; Oppert 2016; Gründling et al. 2019). Die supportive Therapie dient der Stabilisierung der Makrozirkulation, zur Vermeidung von Organdysfunktionen und beinhaltet u.a. die Volumengabe bei Hypotonie. Eine Katecholamintherapie als supportive Maßnahme ist beispielsweise indiziert, wenn trotz Volumentherapie kein adäquater arterieller Mitteldruck erreicht werden kann. Die Mittel der Wahl stellen dabei Noradrenalin und Dobutamin dar. Auch lungenprotektive Beatmungsstrategien, die Sicherstellung eines optimalen Hämoglobingehaltes oder die Nierenersatztherapie sind unter anderem Teil der supportiven Therapie (Walmrath et al. 2001; Trampuza und Zimmerlib 2003; Kretz und Teufel 2006). An letzter Stelle steht die spezielle Sepsistherapie. Unter spezieller Sepsistherapie versteht man beispielsweise die Substitution von Kortikosteroiden oder die Modulation des Gerinnungs-und Inflammationssystem. Hydrocortison in der sogenannte „Stress-Dosis“ von 200-300mg/d, kann bei katecholaminpflichtigen septischen Schock, die Letalität reduzieren. Kontraindiziert ist diese Maßnahme bei einer Sepsis ohne Schock (Thaller et al. 2006). Bei dem neueren Therapieansatz der Modulation des Gerinnungssystems spielen Gerinnungsinhibitoren wie das Antithrombin III oder das aktivierte Protein C eine Rolle. Sie sollen der pathologisch erhöhten Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems, durch Sepsis-assoziierte Zytokine entgegenwirken. Studien konnten zeigen, dass das aktivierte Protein C dabei die größte therapeutische Effektivität besitzt (Kretz und Teufel 2006). Grundsätzlich ist die Sepsis als medizinischer Notfall zu betrachten. Auch wenn sich die Sepsistherapie noch als lückenhaft darstellt und weiterhin an vielen neuen Therapieansätzen geforscht wird, zeigt sich, dass ein schneller Therapiebeginn innerhalb des oben

beschrieben Leitfadens, zu einem dramatischen Abfall der Letalität führen kann (Walmrath et al. 2001; Weigand et al. 2003; Stehr et al. 2012; Oppert 2016).

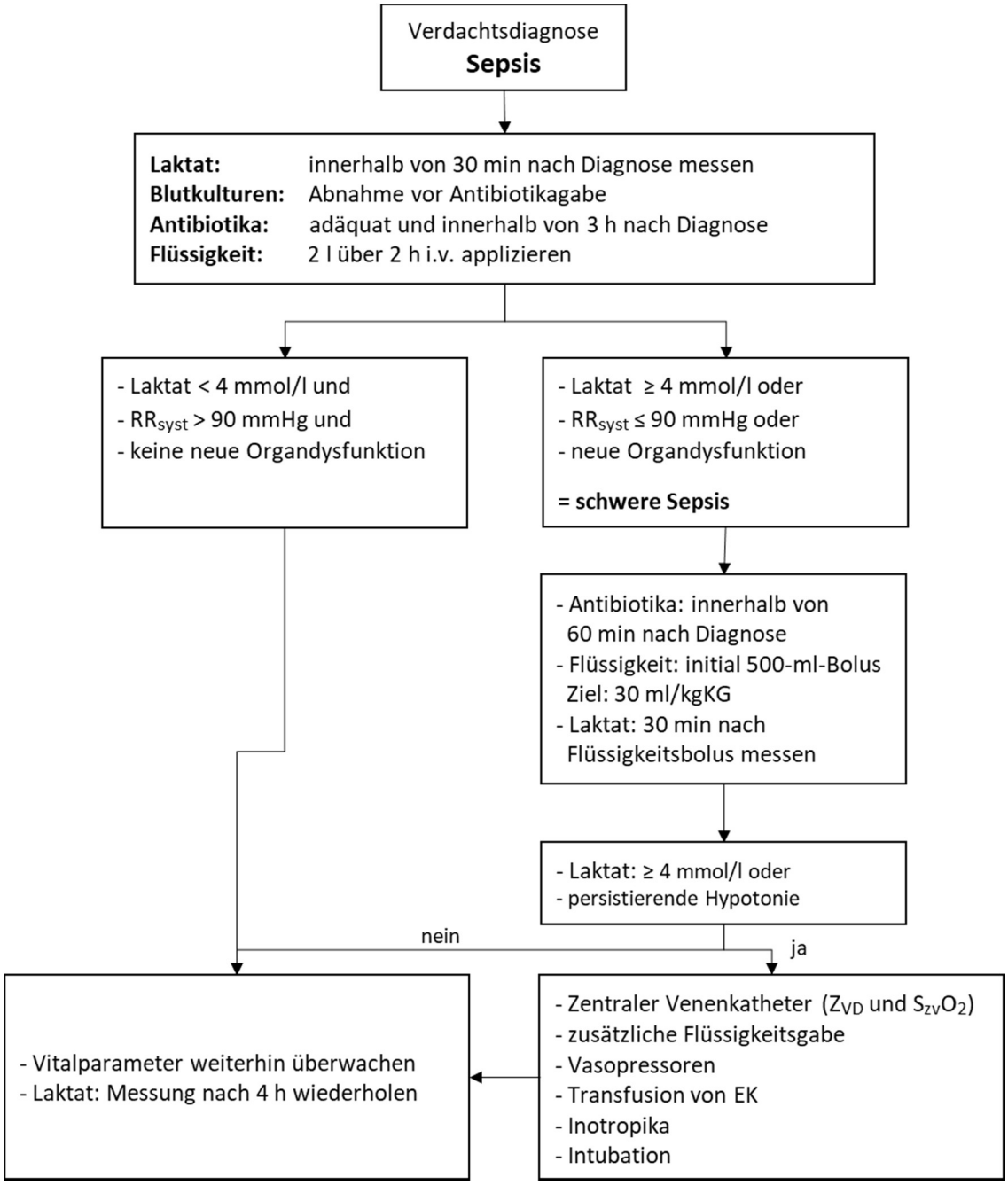

Abbildung 2: Therapieleitweg nach der Verdachtsdiagnose Sepsis

Therapieleitweg bei der Verdachtsdiagnose Sepsis. *EK Erythrozytenkonzentrat; $SzvO_2$ zentralvenöse Sauerstoffsättigung; ZVD zentraler Venendruck.* (Modifiziert nach Stehr et al. 2012)

1.1.8 Langzeittherapie

Einen bislang wenig untersuchte Thematik stellt die Langzeitsterblichkeit dar. Eine Studie von Sasse und Nauenberg (1995) zeigte anhand von 153 Sepsispatienten, dass die Sepsis einen starken Einfluss auf die Langzeitsterblichkeit sowie die Lebensqualität der überlebenden Patienten hat. Die Krankenhausletalität betrug in der Studie 51%, nach 6 Monaten lag die Letalität bei 65% und nach einem Jahr bei 72%. Trotz der Tatsache, dass ein Teil dieser Patienten schwere unheilbare Erkrankungen aufwiesen (Sasse et al. 1995; Moerer und Quintel 2009), stellte die Untersuchung eine bedeutende Grundlage für weitere Forschungen bezüglich der Langzeitfolgen der Sepsis dar. Noch immer stehen Fragen bezüglich der Letalität, der Langzeitprognose und der Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf der Sepsis offen. Entsprechend nehmen die Punkte Langzeitsterblichkeit und Einflussfaktoren in dieser Arbeit eine zentrale Rolle ein.

1.1.9 Ökonomische Aspekte

Durch innovative Entwicklungen der Medizintechnik und wachsenden Erfolgen in der Pharmakologie, werden immer mehr Behandlungen bei älteren, zum Teil auch immunsupprimierten Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen möglich. Dies ist einer der Gründe für die demographischen Veränderungen in der Gesellschaft (Moerer und Quintel 2009). Die Menge der alternden Bevölkerung wächst (Böhm et al. 2009). Die allgemeine Zunahme invasiver Verfahren in konservativer und operativer Medizin, vor allem bei älteren Patienten, führt auch zu einer kontinuierlichen Zunahme der Inzidenz septischer Komplikationen (Trampuza und Zimmerlib 2003; Bauer et al. 2006; Fleischmann et al. 2016a). Die oben gezeigten epidemiologischen Daten zur Sepsis lassen auch auf eine entsprechende steigende ökonomische Belastung des Gesundheitssystems schließen (Moerer und Burchardi 2006; Moerer und Quintel 2009). Allein in den USA verursacht die schwere Sepsis jährliche Kosten von 16,7 Milliarden Dollar (Angus et al. 2001; Walmrath et al. 2001). In Deutschland ergeben sich aktuell Kosten von mehr als 9. Milliarden Euro. Sepsispatienten bedürfen nicht nur einer aufwendigeren, teureren Intensivbehandlung, ihr Aufenthalt auf der ITS ist überdies, laut einer Studie von Pittet et al. (1993), im Durchschnitt um das Vierfache länger als bei nicht-septischen

Patienten (Moerer und Burchardi 2004; Gründling et al. 2019). Die ökonomische Belastung unterstreicht die Notwendigkeit der Entwicklung neuer therapeutischer Standards und prophylaktischer Maßnahmen zur Sepsisfrüherkennung sowie der frühzeitigen Behandlung von Risikofaktoren (Moerer und Burchardi 2004).

1.2 Chronische Erkrankungen

Um die Komplexität der Sepsis, der Sepsisentstehung und der Krankheitsfolgen vollständig verstehen zu können, muss ein gezielter Fokus auf ihre Risikofaktoren gerichtet werden. Forschungsgruppen wie Alberti et al. (2003) oder Levy et al. (2003) beschrieben, dass vorbestehende chronische Erkrankungen oder genetische Prädispositionen eine ausschlaggebende Rolle bei der Sepsisentstehung und während des Kra3nkheitsverlaufs einnehmen. Ebenso wiesen sie darauf hin, dass diese auch das Krankheitsergebnis mitbestimmen können**.** Mit wachsendem Verständnis um die Rolle der Risikofaktoren, können in Zukunft neue Fortschritte bei der Reduktion der Letalität und Erfolge in der Prävention der Sepsis erzielt werden (Moerer und Quintel 2009). Für diese Untersuchung wurden bei 482 Sepsispatienten der ITS, im Zeitraum von 2012 bis 2015, nach eingehender anamnestischer Erhebung, die vorbestehenden Allgemeinerkrankungen ermittelt. Aus der Gesamtheit der erfassten Allgemeinerkrankungen wurden die häufigsten Erkrankungen des Patientenkollektivs eruiert. Dabei ergaben sich neun chronische Erkrankungen als häufigste: *arterielle Hypertonie (55%), Krebserkrankung (20%), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (16%), Chronische Nierenerkrankung (12%), Diabetes mellitus Typ 1 (12%), Diabetes mellitus Typ 2 (10%), Koronare Herzerkrankungen (7%), Chronische Lebererkrankung (7%) und Schlaganfall (6%)* (Tab. 14). Die Häufigkeitsermittlung der chronischen Erkrankungen der Untersuchung, passt zu den Auswertungen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland und den Daten des Statistischen Bundesamts (Destatis) zu den häufigsten Krankenhausdiagnosen (Tab. 3,4). In den Statistiken beider Institutionen erscheinen die neun chronischen Erkrankungen unter den häufigste Allgemeinerkrankungen und Krankenhausdiagnosen der deutschen Bevölkerung (Destatis 2012; GBE 2014)**.** Darüber hinaus betreffen und repräsentieren die neun Erkrankungen die lebenswichtigsten Organsysteme des menschlichen Organismus. Dies macht die Untersuchung ihrer Rolle bei der

Sepsisentstehung umso wichtiger (Kuntz und Kuntz 1998; Hacke et al. 2001; Alwan 2011; GBE 2015).

Tabelle 3: Die 20 häufigsten Erkrankungen im Jahr 2015; Behandlungsort: Deutschland; Alle Altersgruppen; Geschlecht: weiblich

Häufigste Erkrankungen 2015 (Frauen)		
ICD10	**Rang**	**Fälle**
I50 Herzinsuffizienz	1	225.156
I10 Essentielle (primäre) Hypertonie	**2**	**152.632**
K80 Cholelithiasis	3	143.398
I48 Vorhofflattern und Vorhofflimmern	4	141.517
C50 Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]	**5**	**132.047**
M54 Rückenschmerzen	6	128.716
S06 Intrakranielle Verletzung	7	127.965
S72 Fraktur des Femurs	8	125.219
I63 Hirninfarkt	**9**	**121.579**
M17 Gonarthrose [Arthrose des Kniegelenkes]	10	115.112
O80 Spontangeburt eines Einlings	11	111.996
J18 Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	12	111.953
J44 Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	**13**	**109.219**
M16 Koxarthrose [Arthrose des Hüftgelenkes]	14	101.541
F33 Rezidivierende depressive Störung	15	90.693
A09 Sonstige Gastroenteritis und Kolitis infektiösen und nicht näher bezeichneten Ursprungs	16	90.222
O70 Dammriss unter der Geburt	17	89.782
N39 Sonstige Krankheiten des Harnsystems	**18**	**89.140**
F10 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol	19	88.224
S52 Fraktur des Unterarmes	20	87.307
Alle angezeigten Diagnosen/Behandlungsanlässe		2.383.418
Alle Diagnosen/Behandlungsanlässe		10.354.778

(GBE 2015)
Tabelle erstellt am 27.07.2018 16:17 Uhr unter http://www.gbe-bund.de.

Tabelle 4: Die 20 häufigsten Erkrankungen im Jahr 2015; Behandlungsort: Deutschland; Alle Altersgruppen; Geschlecht: männlich

Häufigste Erkrankungen 2015 (Männer)		
ICD10	**Rang**	**Fälle**
F10 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol	1	238.747
I50 Herzinsuffizienz	2	219.476
I48 Vorhofflattern und Vorhofflimmern	3	156.754
I20 Angina pectoris	**4**	**156.411**
K40 Hernia inguinalis	5	148.486
I21 Akuter Myokardinfarkt	6	145.198
S06 Intrakranielle Verletzung	7	144.629
I25 Chronische ischämische Herzkrankheit	**8**	**142.286**
J18 Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	9	141.427
J44 Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	**10**	**132.523**
I63 Hirninfarkt	11	129.223
I70 Atherosklerose	12	123.961
C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	**13**	**121.783**
E11 Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes)	**14**	**95.500**
G47 Schlafstörungen	15	88.885
M54 Rückenschmerzen	16	88.173
K80 Cholelithiasis	17	85.583
N20 Nieren- und Ureterstein	**18**	**79.373**
G40 Epilepsie	19	79.248
R07 Hals- und Brustschmerzen	20	78.328
Alle angezeigten Diagnosen/Behandlungsanlässe		2.595.994
Alle Diagnosen/Behandlungsanlässe		9.403.478

(GBE 2015)
Tabelle erstellt am 27.07.2018 16:17 Uhr unter http://www.gbe-bund.de.

Die Ergebnisse zur Häufigkeit der Erkrankungen unter den 482 Patienten sowie ihre statistisch erwiesene Häufigkeit im Krankenhausalltag und in den allgemeinmedizinischen Praxen, begründen ihre Aufnahme in die Untersuchung (Mansur et al. 2015; Destatis 2012). Im Folgenden wird kurz auf jede der neun chronischen Erkrankungen eingegangen.

1.2.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie (aHT), auch chronische arterielle Blutdruckerhöhung, wird definiert als „pathologische Erhöhung des Blutdrucks mit konsekutiv erhöhtem kardiovaskulärem Risiko“ (Pschyrembel 2011). Dabei wird laut der WHO-Definition jeder nicht reaktiv bedingter Blutdruckwert vom > 140 mmHg systolisch und > 90 mmHg diastolisch als Hypertonus eingestuft (Schulte am Esch et al. 2011) (Tab. 5). Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. beschreibt die aHT als den wichtigsten Risikofaktor für die Mortalität weltweit, mit 9,4 Mio. Todesfällen allein für das Jahr 2010. Aktuelle Studien zeigen, dass in Deutschland jeder dritte im Alter von 18-79 Jahren unter Bluthochdruck leidet. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz und liegt bei der Altersgruppe von 70-79 Jahren schon bei 74,2% (Kintscher et al. 2014). Betrachtet man die Prävalenz in Bezug auf die gesamteuropäische Allgemeinbevölkerung beträgt sie zwischen 30-45% (European Society of Cardiology 2013). Trotz der Tatsache, dass die aHT relativ einfach zu diagnostizieren und zumeist auch effektiv zu therapieren ist, können die mit ihr verbundenen kardiovaskulären Folgeschäden, wie ein Schlaganfall oder eine KHK, gravierende Auswirkungen haben. Beide, Schlaganfall und KHK, gehören zu den Haupttodesursachen der Bevölkerung in den Industrienationen. Sowohl die Ätiologie, als auch die Pathogenese der aHT sind multifaktoriell und in wesentlichen Aspekten ungeklärt. Faktoren wie übermäßiger Kochsalzkonsum, Adipositas, psychischer Stress, Rauchen, Alkoholkonsum, aber auch genetische Faktoren, tragen zur Entstehung der Krankheit bei. Für 90-95% der Patienten mit einer primären Hypertonie lässt sich keine klare Ursache der Erkrankung feststellen. Bei 5-10% der Patienten ist die Ursache organischen Ursprungs, beispielsweise bei einer Nierenarterienstenose (sekundäre Hypertonie) (Renz-Polster und Aries 2006). Durch eine unbehandelte aHT kann es im Zuge von Spätkomplikationen zu Schädigungen an den Endorganen kommen. Darüber hinaus gehört die aHT, neben den Koronaren Herzerkrankungen (KHK), den Herzklappenerkrankungen, der Herzinsuffizienz und den Herzrhythmusstörungen, zu den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, die im Krankenhausalltag zu ausgeprägten perioperativen Komplikationen, wie starken Blutdruckschwankungen, führen kann. Da ein Großteil der zu narkotisierenden

Patienten an einer aHT leidet, hebt dies die Bedeutung der Erkrankung für die Anästhesie und Intensivmedizin hervor (Kretz und Teufel 2006).

Tabelle 5: Die Stadien der Hypertonie nach JNC (*Joint National Committee on Detection, Education, and Treatment of High Blood Pressure*)

Stadien der Hypertonie nach JNC		
Stadium	**systolischer Wert** (mmHg)	**diastolischer Wert** (mmHg)
Normal	< 130	< 85
Hochnormal	130-139	85-89
Stadium 1 *(milde Hypertonie)*	140-159	90-99
Stadium 2 *(mittelschwere Hypertonie)*	160-179	100-109
Stadium 3 *(schwere Hypertonie)*	180-209	110-119
Stadium 4 *(sehr schwere Hypertonie)*	≥ 210	≥ 120

Modifiziert nach Renz-Polster und Aries (2006)

1.2.2 Koronare Herzerkrankungen

Die KHK ist eine chronische Erkrankung der Herzkranzgefäße, welche durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels entsteht (Arastéh und Baenkler 2001; Löwel 2006). Resultat des Missverhältnisses ist ein Sauerstoffmangel, welcher durch die Verengung oder den Verschluss eines oder mehrerer Koronararterien zu Stande kommt und zu einer Mangelversorgung der entsprechenden Herzmuskelregion führt. Ursache für Verengungen oder Verschluss der Herzkranzgefäße wiederum sind Verkalkungen (Arteriosklerose). Die KHK umfasst eine Gruppe von Erkrankungen des Herzens, die in den Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen zählen. Allein in Deutschland verstirbt jeder Zweite an einer Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems (367.000 von 830.000) und rund 250.000 Menschen erleiden pro Jahr einen Myokardinfarkt als Folge einer KHK (Löwel 2006; Renz-Polster und Aries 2006). Zu den klinischen Ausprägungsformen der KHK gehören die stabile Angina pectoris, die stille Myokardischämie, die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt, die KHK bedingte Herzinsuffizienz sowie

der plötzliche Herztod (Löwel 2006). Das Leitsymptom von Patienten mit einer KHK stellt die Angina pectoris dar, die am häufigsten als retrosternaler Schmerz oder Druckgefühl imponiert (Arastéh und Baenkler 2001). Zu den Risikofaktoren einer KHK zählen unter anderem die aHT, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus (DM), Adipositas und Tabakkonsum, aber auch familiäre Disposition und psychosoziale Faktoren (Alexander und Flasnoecker 1999). Schätzungsweise 30% der perioperativen Patienten leiden an einer KHK, wobei die Anzahl in operativen Bereichen wie der Gefäßchirurgie auf 80% ansteigen kann. Diese Patienten bringen hohe Risiken für Myokardinfarkte, schwere Rhythmusstörungen oder kardiale Dekompensationen während der perioperativen Phasen mit sich (Kretz und Teufel 2006).

1.2.3 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (im medizinische Sprachgebrauch auch COPD, engl. *Chronic obstructive pulmonary disease*) wird definiert als „eine gesteigerte Entzündungsantwort auf inhalative Noxen mit einer progredienten obstruktiven Atemwegseinschränkung“ (Renz-Polster und Aries 2006). Dabei fasst sie eine Reihe von Krankheitsbildern zusammen, die alle durch eine Atemwegsobstruktion charakterisiert sind. Dazu gehören: *Chronische Bronchitis, Obstruktives Lungenemphysem und Asthmatoides Syndrom* (Schulte am Esch et al. 2011). Bei dieser multifaktoriellen Erkrankung ist die Atemwegsobstruktion typischerweise progredient und mit einer abnormen Entzündungsreaktion assoziiert. Die COPD entsteht auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und kann als Spätkomplikation das Lungenemphysem entwickeln (Bungeroth 2010). Ursache für die Erkrankung sind aspirierte Partikel oder Gase, in erster Linie jedoch Zigarettenrauch. Bedeutend ist, dass nicht nur die Lunge von der COPD betroffen sein muss. Es kann ebenso zu signifikanten extrapulmonalen Effekten wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteopenien und chronischen Infektionen kommen, welche dann die Schwere der Erkrankung mitbestimmen (Vogelmeier et al. 2007). Durch die GOLD-Klassifikation (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases*) kann die COPD in verschiedene Schweregrade unterteilt werden, was eine Erleichterung bezüglich der Therapie und Prognoseeinschätzung bewirkt (Bungeroth 2010) (Tab. 6).

Tabelle 6: Klassifizierung der COPD nach GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases*)

Klassifizierung der COPD				
	Stadium I *leicht*	**Stadium II** *mittelschwer*	**Stadium III** *schwer*	**Stadium IV** *sehr schwer*
normale Spirometrie	$FEV_1/FVC < 70\%$	$FEV_1/FVC < 70\%$	$FEV_1/FVC < 70\%$	$FEV_1/FVC < 70\%$
Gefährdet	$FEV_1 \geq 80\%$	FEV_1 50%-80%	FEV_1 30%-50%	$FEV_1 < 30\%$ oder < 50% plus
chronische Symptome (Husten, Auswurf); Exposition gegenüber Risikofaktoren	mit od. ohne Symptome	mit od. ohne Symptome	mit od. ohne Symptome	Vorliegen einer chron. Ateminsuffizienz oder Rechtsherzinsuffizienz

Modifiziert nach Brändli und Russi (2008)

In Deutschland beträgt die Prävalenz der COPD etwa 10%. Weltweit gehört sie zu den vierthäufigsten Todesursachen, mit steigender Tendenz. Prognosen zufolge ist ein weiterer Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität zu erwarten, so dass die COPD 2020 auf Platz 3. der häufigsten Todesursachen vorrücken könnte (Arasteh und Baenkler 2001; Vogelmeier et al. 2007). Hauptrisikofaktoren sind Tabakkonsum (90% der Fälle) und andere inhalative Noxen, wie berufsbedingte Stäube und Gase (Schwefeldioxide, saure Aerosole, Feinstaub etc.), aber auch rezidivierende Bronchitiden und eine reduzierte bronchopulmonale Abwehr (Schulte am Esch et al. 2011). Die umweltbezogenen Faktoren sind meist mit endogenen Risikofaktoren, wie der genetischen Prädisposition, verknüpft (Mannino und Buist 2007). Bei akuter Dekompensation liefert die COPD zumeist Anlass zur intensivmedizinischen Behandlung (Schulte am Esch et al. 2011). In der Regel ist eine Dekompensation der COPD durch eine Infektexazerbation bedingt. Ausgelöst werden diese Infektexazerbationen beispielsweise durch Keime wie *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus Influenzae* oder *Pseudomonas aeruginosa*. Auch Viren können als Auslöser fungieren (Koczulla et al. 2009). In kritischen Fällen kann die COPD in einer Pneumonie oder einem Lungenabszess münden (Bungeroth 2010). Der Übergang in eine Sepsis kann dabei fließend sein (Köhler et al. 2014).

1.2.4 Chronische Nierenerkrankung

Eine chronische Nierenkrankheit (auch chronische Niereninsuffizienz oder chronisches Nierenversagen; in deutschen wissenschaftlichen Arbeiten hat sich das englische Kürzel CKD für *Chronic kideny disease* durchgesetzt) liegt vor, wenn es langsam über mindestens drei Monate zu einer irreversiblen, progredienten Abnahme der Nierenfunktion kommt (Renz-Polster und Aries 2006). Die Funktionsminderung entspricht einer dauerhaften Einschränkung der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktionen mit dem Resultat multipler organischer und biochemischer Veränderungen. Die Veränderungen können primär als Folge von Nierenerkrankungen glomerulärer, tubulointerstitieller oder vaskulärer Natur zu Stande kommen. Sekundäre Ursachen sind in der Regel systemische Erkrankungen mit Nierenbeteiligung, wie der DM oder die aHT. Das chronische Nierenversagen stellt dabei immer die gemeinsame Endstrecke aller renalen oder systemischen Erkrankungen dar, mit der terminalen Niereninsuffizienz als lebensbedrohliche Endphase der Erkrankung, welche unbehandelt zum Tod führt (Alexander und Flasnoecker 1999; Renz-Polster und Aries 2006). Erstaunlich ist, dass nur wenige epidemiologische Daten zur CKD existieren (Anders 2005). Daten von 1992 besagen, dass die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz in Deutschland bei 60:1.000.000 lag. Weltweit waren zu der Zeit 700.000 Patienten dialysepflichtig (Alexander und Flasnoecker 1999). Nach der „*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*“, der amerikanischen *National Kidney Foundation*, lässt sich die CKD in fünf Stadien einteilen (Tab. 7), die mit einer progredienten Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) einhergehen. Die GFR ist das Maß für die Nierenfunktion, erkennbar an der reduzierten endogenen Kreatinin-*Clearance* oder dem Serumkreatinin. Für zuverlässigere Aussagen über die Nierenfunktion wird heute die international anerkannte MDRD-Formel (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*) angewandt, für die das Serumkreatinin, das Alter und das Geschlecht des Patienten bekannt sein muss (Anders 2005).

Tabelle 7: Die Stadien der chronischen Niereninsuffizienz

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz			
Stadium	**Beschreibung**	**GFR** (ml/min/1,73m²)	**Klinik**
1	Nierenschädigung: normale Nierenfunktion	≥ 90	keine (erhöhte Eiweißausscheidung/Albuminurie)
2	Nierenschädigung: leichte Funktionsschädigung *(voll kompensierte Niereninsuffizienz)*	60 - 89	Retentionsparameter normal (erhöhte Eiweißausscheidung/Albuminurie), ggf. Hypertonie u. sek. Hyperparathyreodismus
3	Nierenschädigung: mittelschwere Funktionsschädigung *(teilkompensierte Niereninsuffizienz)*	30 - 59	↑Retentionsparameter, renale Anämie, Hypertonie, sek. Hyperparathyreodismus
4	Nierenschädigung: hochgradige Funktionsstörung *(dekompensierte Niereninsuffizienz)*	15 - 29	beginnende Urämie
5	terminale Niereninsuffizienz	< 15	Urämie

Modifiziert nach Arasteh und Baenkler (2001)

Die Ursache einer CKD kann in zahlreichen erworbenen und angeborenen Nierenerkrankungen, sowie systemischen Erkrankungen liegen. Gegenwärtig sind vor allem systemische Erkrankungen wie der DM (hauptsächlich Typ 2) und eine vaskuläre Nephropathie bei arteriellem Bluthochdruck hauptverantwortlich; unter anderem gefolgt von Glomerulonephritiden und interstitieller Nephritis (Kuhlmann und Alscher 2003; Ammirati 2020). Die diabetische Nephropathie als eine der häufigsten Ursachen für die CKD führt zu vermehrtem Auftreten von nodulären Glomerulosklerosen, die in einer Hypertonie und schließlich in einer irreversiblen Niereninsuffizienz münden. Sie geht mit einer massiven Prognoseverschlechterung einher (Marischler 2007). Des Weiteren entwickeln eine hohe Zahl von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Dialyse kardiovaskuläre Komplikationen. Diese Krankheitskombination stellt die häufigste Todesursache bei Patienten mit CKD dar (Kuhlmann und Alscher 2003; Salleck und John 2017). Zusätzlich können mit zunehmender Verminderung der Nierenfunktion weitere Folgeerkrankungen und Komplikationen in unterschiedlichen Organsystemen auftreten: *Störungen im Wasser-,*

Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt mit der Folge der Überwässerung und Azidose, weitere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und KHK, renale Osteopathien mit der Folge vermehrten Knochenumbaus, hämatologische Veränderungen mit der Folge des Auftretens von Anämien, ein gestörter Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und eine gestörte Immunkompetenz mit der Folge einer erhöhten Infektanfälligkeit (Kuhlmann und Alscher 2003). Insbesondere der letzte Punkt ist im Zusammenhang mit einer Sepsis-Erkrankung hervorzuheben. Durch Veränderungen der spezifischen Immunabwehr steigt die Anfälligkeit für bakterielle und virale Infektionen (Hauser et al. 2008). Den kardiovaskulären Komplikationen folgend, stehen die Infektkomplikationen mit 15% auf dem zweiten Platz der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit CKD (Alexander und Flasnoecker 1999; Girndt 2012; Heemann und Witzke 2016).

1.2.5 **Diabetes mellitus**

Der Begriff Diabetes mellitus (DM) beschreibt eine chronische Stoffwechselerkrankung, bei der die Dysregulation des Glukosestoffwechsels mit dem Leitsymptom einer Hyperglykämie im Mittelpunkt steht. Dabei liegt die Ursache der Hyperglykämie entweder in einem absoluten Insulinmangel, ausgelöst durch eine gestörte Insulinsekretion, oder in einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel, verursacht durch eine gestörte Insulinwirkung. Man unterscheidet zwei Hauptformen des DM, den DM Typ 1 (auch *IDDM- insulin dependet diabetes mellitus*) und Typ 2 (auch *NIDDM-non insulin dependet diabetes mellitus*). Bei beiden Formen des DM besteht eine genetische Prädisposition (Marischler 2007; Heidemann et al. 2011). Da sich die englischen Kürzel (*IDDM/NIDDM*) in deutschen wissenschaftlichen Arbeiten etabliert haben, finden sie auch in dieser Arbeit Verwendung.

Beim IDDM handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit zunehmender Destruktion der β-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas, wodurch die Insulinsekretion verhindert wird. Die Typ 1 Form tritt bei 70-80% der Fälle vor dem 35. Lebensjahr auf, kann sich aber grundsätzlich in jedem Alter manifestieren. Die Erkrankung tritt zu Beginn meist unvermittelt auf und kann durch eine akute Stoffwechselbelastung (Infektion oder Operation) ausgelöst werden. Liegt ein

vollständiger Verlust der β-Zellen vor, ist eine lebenslange Insulintherapie unabdingbar (Marischler 2007). Der NIDDM ist durch einen relativen Insulinmangel bei Insulinresistenz gekennzeichnet und macht 90% aller Diabetesfälle aus. Hier ist die genetische Prädisposition deutlich stärker ausgeprägt als beim IDDM (Kretz et al. 2006; Marischler 2007). Der NIDDM ist eine polygene Erkrankung, bei der neben der genetischen Vorbelastung auch andere Faktoren wie Adipositas, mangelnde körperliche Bewegung sowie ein hohes Lebensalter eine tragende Rolle spielen (Alexander und Flasnoecker 1999). Bei beiden Formen besteht die Problematik im gestörten Glukosestoffwechsel. Das Hormon Insulin ist für die Glukoseaufnahme in die Zellen zuständig und auch an der Regulation vieler anderer Stoffwechselprozesse beteiligt. Besteht eine verminderte Insulinwirkung oder ein Insulinmangel kommt es zum Blutglukoseanstieg, zur vermehrten Lipolyse und zur Elektrolytentgleisung (Alexander und Flasnoecker 1999). Sechs Prozent der erwachsenen Weltbevölkerung leidet an DM. Das macht etwa 250 Mio. Menschen aus (Renz-Polster und Aries 2006). In der Bundesrepublik beträgt die Prävalenz etwa 3-5%, mit steigender Tendenz. Dabei sind ca. 14% der über 65-jährigen betroffen (Giani et al. 2004). Sowohl das Alter als auch eine Überernährung führen dabei zum vermehrten Auftreten der Erkrankung. Bei mehr als 90% der Diabetiker liegt ein NIDDM vor (Arastéh und Baenkler 2001; Marischler 2007). In der Regel vergehen in Deutschland durchschnittlich 5-8 Jahre bevor eine DM diagnostiziert wird, weshalb 25% der Patienten zu diesem Zeitpunkt schon diabetische Folgeschäden, wie eine Nephropathie oder eine KHK aufweisen. DM-Patienten sind für den Fachbereich der Anästhesie und Intensivmedizin nicht nur wegen der steigenden Inzidenz, sondern auch wegen ihres speziellen perioperativen Managements und dem Komplikationsrisiko (bspw. ein ketoazidotisches Koma auf Grund einer Infektion) von Bedeutung (Renz-Polster und Aries 2006). So weisen besonders NIDDM-Diabetiker häufig Immunschwächen, verursacht durch Leukozytendysfunktionen, auf. Das Resultat sind rezidivierende bakterielle Infekte der Harnwege und der Haut, so wie Wundheilungsstörungen (Marischler 2007). Auch hier gilt, Immunschwäche und Infektanfälligkeit können rasch in einer Sepsis münden. Dies wurde durch verschiedene Untersuchungen der vergangenen Jahre gezeigt in denen Diabetiker eine erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und Sepsis aufwiesen (Koh et al. 2011).

1.2.6 **Chronische Lebererkrankung**

Der Oberbegriff Chronische Lebererkrankung (in deutschen wissenschaftlichen Arbeiten hat sich die engl. Abkürzung CLD für *Chronic liver disease* etabliert) fasst eine Vielzahl von krankhaften Veränderungen der Leber und der Gallenwege zusammen, die sich primär auf das Leberparenchym oder auf den Gallenwegen manifestieren. Eine CLD kann sowohl die Leber als auch die Gallenwege betreffen, da diese eine funktionelle und strukturelle Einheit bilden. Ursachen, Symptome, Krankheitsverläufe und Prognosen der verschiedenen Lebererkrankungen können sich stark unterscheiden (Dollinger et al. 2005; Hausmann et al. 2006). In jeden Fall wird eine CLD jedoch durch eine Krankheitsdauer von mehr als 6 Monaten definiert (GBE 1998). Die häufigsten Formen einer CLD stellen die toxischen Hepatopathien, durch Alkohol oder Medikamente, die Hepatitiden (B, C, D), die Steatosis hepatis (Fettleber – alkoholbedingt/nicht-alkoholbedingt) und die autoimmune Hepatopathie dar (Blum 2006). Aus all diesen können sich schwere chronische Folgeerkrankungen, wie die Leberzirrhose oder das Hepatozelluläre Karzinom (HCC), entwickeln. Achtzig Prozent der CLDs entstehen in Deutschland infolge von übermäßigem Alkoholkonsum. Es handelt sich dabei um alkoholtoxische Hepatopathien (Dollinger et al. 2005). Alkoholabusus kann zur Entwicklung von drei typischen Krankheitsbildern führen: *Alkoholbedingte Fettleber, Alkoholhepatitis und die alkoholische Leberzirrhose* (Ruehe 2005). Deutschlandweit schätzt man 30-50% aller Lebererkrankungen als alkoholbedingt ein. Alkohol ist demnach führende Ursache von chronischen Leberleiden und stellt nicht nur ein medizinisches sondern auch ein sozioökonomisches Problem dar (Ruehe 2005).

Bei der chronischen Hepatitis handelt es sich um kein einheitliches Krankheitsbild, sondern um ein Syndrom. Ätiologie, Pathogenese und Progressionsstadien können sich bei dieser Krankheitsgruppe stark unterscheiden (Kuntz und Kuntz 1998; Maier 2000b). Zu den häufigsten chronischen Hepatitiden gehören die Virushepatitiden B und C (HBV, HCV), wobei 5-7% (HBV) bzw. 2-3% (HCV) der Weltbevölkerung als chronisch infiziert gelten (Dollinger et al. 2005). Global betrachtet gehört die chronische Hepatitis B somit zu den häufigsten Todesursachen (Maier 2000a). In 20-30% der Fälle gehen die chronische Hepatitis B und C unbehandelt in eine Leberzirrhose über (GBE 1998).

Eine Steatosis hepatis (Fettleber) kann alkoholbedingt oder nichtalkoholbedingt sein. In beiden Fällen ist die Regulation des Fettstoffwechsels gestört. Die häufigsten Ursachen für eine Steatosis hepatis sind Alkoholabusus, NIDDM , Adipositas und eine Hyperlipoproteinämie (Göke und Pusl 2005; Ruehe 2005).

Autoimmune Hepatopathien treten oftmals in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen auf, wobei ihre Ursache als weitgehend ungeklärt gilt. Die primäre Cholangitis, die primäre biliäre Zirrhose und die autoimmune Hepatitis bilden die Hauptgruppe der autoimmunen Lebererkrankungen (Dollinger et al. 2005; Ruehe 2005).

Die Leberzirrhose und das HCC stellen irreversible Folgeerkrankungen einer CLD dar. Besonders die alkoholbedinge Leberzirrhose bedingt eine erhöhte Sterblichkeitsrate von 40-80%. Eine fortgeschrittene Zirrhose geht mit einer zunehmenden Einschränkung der Leberfunktion einher. Mögliche Komplikationen können Gerinnungsstörungen, lebensbedrohliche Ösophagusvarizien, Niereninsuffizienz und eine erhöhte Infektanfälligkeit sein (GBE 1998; Bahr und Manns 1999). Das HCC, als weitere Komplikation der CLD, ist ein hochmaligner Tumor mit ausgeprägter Progredienz und äußerst ungünstiger Prognose. Hauptrisikofaktoren für ein HCC stellen eine bestehende Leberzirrhose und die chronische Hepatitis B dar (Dollinger et al. 2005). Durch klinische Untersuchungen konnten dies bestätigt werden und zeigte, dass das HCC im hohen Maße mit der Prävalenz der HBV-Infektion korreliert. Dabei beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung etwa 6 Monate (Hahn und Riemann 1999). Als größtes und stoffwechselaktivstes Organ des Menschen spielt die Leber in der Intensivmedizin eine zentrale Rolle. Mit einem Anteil von ca. 25% am Herzzeitvolumen gehört sie zu den am stärksten durchbluteten Organen (Alexander und Flasnoecker 1999; Renz-Polster und Aries 2006) und durch ihre vielfältigen Aufgaben im Stoffwechsel, bei Immunfunktionen und im Gerinnungssystem, führt eine Beeinträchtigung der Leber zu multiplen Funktionsstörungen an verschiedenen extrahepatischen Organsystemen. Diese Entwicklung kann rasch in ein Multiorgandysfunktionssyndrom übergehen (Bauer und Kortgen 2012). Daneben stellt auch die Erhöhte Infektanfälligkeit in fortgeschritten Phasen chronischer Lebererkrankungen in der Intensivmedizin eine bedeutende Komponente dar (GBE 1998).

1.2.7 **Schlaganfall**

Der Schlaganfall (auch Apoplex) wird definiert als eine akute neurologische Symptomatik, wie zum Bespiel Lähmung, Sprach-, Seh- oder Gefühlsstörung, verursacht durch eine Durchblutungsstörung des Gehirns. Eine Durchblutungsstörung kann dabei sowohl eine vaskuläre Hämorrhagie, als auch eine zerebrale Ischämie meinen (Sitzer und Aksu 2011). Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Ursachen (Pinto 2011). Zu 80-85% sind zerebrale Ischämien als Folge von Thromboembolien der zerebralen Gefäße, kardiogenen Embolien oder zerebralen Mikroangiopathien die Ursache der Durchblutungsstörung. Die vaskulären Hämorrhagien in Form von intrazerebralen Hämatomen oder Subarachnoidal-blutungen machen 15-20% der Fälle aus (Masuhr et al. 2013). Die häufigsten Ursachen für einen Schlaganfall sind Angiopathien wie atherosklerotische Makroangiopathie oder Dissektionen zerebraler Arterien. Auch kardiale Erkrankungen wie Vorhofflimmern und KHK mit Folge einer Embolie können Ursache eines Schlaganfalls sein (Sitzer und Aksu 2011). Epidemiologisch gehört der Schlaganfall zu den häufigsten vaskulären Erkrankungen und kommt in bestimmten Altersgruppen noch häufiger vor als der Myokardinfarkt. In den Industrienationen gehört vor allem der ischämisch bedingte Schlaganfall zu den häufigsten Todesursachen, wobei das Risiko mit zunehmendem Alter steigt (Pinto 2011). In Deutschland liegt die Inzidenz bei schätzungsweise 160-210/100.000, während die Prävalenz bei Erwachsenen auf 2000-2500/100.000 geschätzt wird (Masuhr et al. 2013). Zu den Risikofaktoren für einen Schlaganfall gehören ein hohes Alter und männliches Geschlecht, aber auch klassische Risikofaktoren für eine KHK, wie Tabakkonsum, Adipositas, körperliche Inaktivität, Hypercholesterinämie und die aHT. Als Komplikationen des Schlaganfalls gelten unter anderem maligne Hirnödeme und die Pneumonie. Eine Pneumonie kann durch Schluckstörungen mit stiller Aspiration von Speichel und mangelndem Abhusten entstehen. Davon betroffen sind etwa 10% aller Schlaganfallpatienten. Die Ursache liegt in der motorischen Beeinträchtigung, in Vigilanzstörungen, aber auch in passageren Immundefizienzen infolge des Schlaganfalls (Sitzer und Aksu 2011).

1.2.8 **Krebserkrankung**

Der Oberbegriff Krebs dient als Sammelbezeichnung für die Gruppe der malignen Tumorerkrankungen (Pschyrembel 2014). Krebserkrankungen stellen nach den Erkrankungen des Herz-Krauslauf-Systems die zweithäufigste Todesursache in Deutschland dar (Becker und Wahrendorf 2013; Destatis 2017a). Sie sind gekennzeichnet durch ein unkontrolliertes Wachstum körpereigener Zellen (Tumorzellen), die invasiv gesundes Gewebe verdrängen und zerstören (Leischner 2010). Grundsätzlich kann es in jedem menschlichen Organ zur Entstehung von Krebs kommen. Es bestehen jedoch Häufigkeitsunterschiede entsprechend von Faktoren wie Alter, Geschlecht, geografischer Region oder Lebensgewohnheit (Böhm et al. 2009). Die Ursachen von Krebserkrankungen können unterschiedlicher Natur sein, wobei man zwischen erworbenen und angeborenen genetischen Läsionen (Mutationen) unterscheidet (Dempke 2006). Zu den erworbenen Faktoren zählen unter anderem ungesunde Ernährung (verursacht 30% aller Tumorerkrankungen), chronische Infektionen (HBV, HCV, Papillomaviren), chemische Substanzen (Tabakbestandteile) oder Strahlensexposition (UV-Strahlung). Alter, Geschlecht und genetische Faktoren zählen zu den angeborenen Ursachen (Wagener 1996; Leischner 2010), wobei die Entstehung einer Krebserkrankung sich in der Regel als multifaktoriell darstellt und nicht auf einer einzigen Ursache beruht (Böhm et al. 2009). Weiteres Charakteristikum aller malignen Tumore ist die Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung. Metastasen erhöhen die Rezidivwahrscheinlichkeit. Ebenso resultieren Metastasen in einer Schädigung weiterer Organe, wodurch das Krankheitsergebnis wesentlich verschlechtert wird (Leischner 2010). Nach den Untersuchungen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Robert Koch-Instituts (RKI) werden in Deutschland am häufigsten Brustdrüsen (bei Frauen), Prostata, Lunge und Dickdarm von Krebs befallen (Kaatsch et al. 2012). Die Inzidenz lag im Jahr 2012 bei etwa 480.000 (mit steigender Prognose), wobei Männer (ca. 252.100) etwas häufiger betroffen waren als Frauen (ca. 225.900). Während Brust- und Prostatakrebs Überlebenswahrscheinlichkeiten von über 70-90% aufweisen (5-Jahre Überlebensrate), haben Patienten mit Lungenkrebs eine 5-Jahre Überlebensrate von nur 15-20%. Bei Darmkrebs liegt sie bei knapp über 60% (Kaatsch et al. 2015). In der Bundes Republik gehören bösartige Krebserkrankungen zu

den häufigsten Todesursachen, wobei mit einer steigenden Tendenz zu rechnen ist (Schumpelick et al. 2010).

1.3 Ziel der Untersuchung

In den vergangenen Jahren hat sich die Forschung hauptsächlich mit den Fragen nach der genauen Definition, der Klassifizierung, der Epidemiologie und der Pathophysiologie der Sepsis auseinandergesetzt. Im Zentrum der Kliniker standen vor allem die Fragen der Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Erkrankung. Durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse etablierte sich auch eine neue Forschungsrichtung. Diese richtet sich vermehrt auf spezielle Faktoren, erworben oder angeboren, die sich als Risikofaktoren für die Sepsisentstehung hervorgehoben haben. Verschiedene Untersuchungen identifizierten Merkmale wie Alter, Geschlecht, genetischen Faktoren oder die Vorerkrankungen der Patienten, als solche Risikofaktoren (Alberti et al. 2001; Levy et al. 2003; Martin et al. 2003; Leelahavanichkul et al. 2011). Daraus ergeben sich weiterführende Fragen über die Art, das Ausmaß und die Folgen dieser Risikofaktoren auf den septischen Krankheitsverlauf. In dieser prospektiven, observatorischen Untersuchung wird an vorangegangene Erkenntnisse angeknüpft. Das Ziel besteht darin den Einfluss des vorbestehenden Gesundheitszustandes von Sepsispatienten auf den klinischen Verlauf der Sepsis zu ermitteln. Im Speziellen wird der Einfluss neun vorbestehender chronischer Erkrankungen auf den klinischen Verlauf der Sepsis und die 90-Tage-Sterblichkeit der Patienten untersucht. Folgende Erkrankungen stehen im Zentrum der Untersuchung: arterielle Hypertonie, Krebserkrankung, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus (IDDM/NIDDM), Koronare Herzerkrankungen, Chronische Lebererkrankung und Schlaganfall. Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus 482 kaukasischen Sepsispatienten der ITS des Uniklinikum Göttingens. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich über 90 Tage.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In diese prospektive, observatorische Untersuchung wurde eine Gesamtzahl von 482 erwachsenen Patienten mit kaukasischer Herkunft, im Alter zwischen 19 und 92 Jahren, eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Zeitraum von April 2012 bis Januar 2015 in die Klinik für Anästhesiologie des Universitäts-Klinikums der Georg-August-Universität Göttingen (UMG) eingewiesen. Im Rahmen der Untersuchung wurden Sepsispatienten aus drei der Klinik zugehörigen ITSs, entsprechend der Studienkriterien, ausgewählt und nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie aufgenommen. Es handelte sich um zwei chirurgische und eine allgemeinmedizinische ITSs, die 0117 Anästhesiologie/Neurochirurgie-Operative ITS, die 0118 Anästhesiologie/Thorax-Herz-Gefäßchirurgie-Operative ITS sowie die 1014 Allgemeinchirurgische ITS. Das Prüfen und Auswählen der geeigneten Probanden fand wochentags, nach den Richtlinien der *ACCP /SCCM* für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003), statt. Aufgrund der wissenschaftlichen Erkenntnis, dass genetische Unterschiede zwischen den verschiedenen Ethnien einen Effekt auf den klinischen Verlauf von Infektionserkrankungen haben können (Moss 2005; Dombrovskiy et al. 2007), wurden für die Untersuchung ausschließlich Patienten kaukasischer Herkunft ausgewählt. Dies diente dazu einer Verfälschung der Ergebnisse entgegenzuwirken. Darüber hinaus stellen kaukasische Patienten die Mehrheit unter den schwerkranken Patienten der ITSs der Uniklinik Göttingen dar. Die kaukasische Herkunft wurde durch Befragung der Patienten selbst, der nächsten Angehörigen oder der gesetzlich bestimmten Betreuer festgestellt. Jeder potenzielle Proband, die Angehörigen und/oder die gesetzlichen Betreuer wurden vor der Teilnahme über die Studieninhalte aufgeklärt. Es fand eine Aufklärung über das Krankheitsbild der Sepsis, über die Ziele der Untersuchung und über die Folgen des Eintritts in die Studie statt. Ebenso wurde das Verfahren bei gewünschtem Rücktritt aus der Studie erklärt und über die geltenden Datenschutzbestimmungen informiert.

Die Studie richtet sich nach den „ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen“ der *World Medical Association*, entsprechend der Prinzipien der Deklaration von Helsinki (Seoul, 2008). Das Studienprotokoll wurde am 15. Januar 2012 durch die Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt und ist in Übereinstimmung mit den entsprechenden Richtlinien und Rechtsvorschriften durchgeführt worden (Aktenzeichen 15/1/12). Auch die Methoden entsprechen den zugelassenen Vorgaben. Vor der Aufnahme in der Studie erfolgte einer mündlichen Aufklärung durch die Studienärzte sowie die Aushändigung eines Aufklärungsbogens mit Erläuterungen zum Studienmodell. Erst die schriftliche Einwilligung, erteilt durch die Probanden oder deren gesetzliche Vertreter, bestätigte die Teilnahme.

2.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten wurden entsprechend der Richtlinien der *ACCP/SCCM* Konsensus-Konferenz-Kriterien zur Definition, Diagnose und Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks in die Untersuchung aufgenommen (Bone et al. 1992; Reinhart et al. 2010) (Tab. 8). Die neuen Diagnosekriterien für Sepsis von 2016 (siehe Punkt 1.1.2) lagen zum Zeitpunkt dieser Untersuchung noch nicht vor.

Tabelle 8: Diagnosekriterien für die Sepsis entsprechend den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien

Diagnosekriterien der Sepsis
I. Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)
Vorhandensein von mindestens 2 Kriterien:
Fieber (≥ 38°C) oder Hypothermie (≤ 36°C) Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90/min Tachypnoe: (Atemfrequenz ≥ 20/min)oder Hyperventilation ($paCO_2$ ≤ 4,3 kPa / ≤ 33 mmHg) Leukozytose (≥ 12.000/mm³) oder Leukopenie (≤ 4000/mm³) oder ≥ 10% unreife Neutrophile im Differenzialblutbild
II. Nachweis der Infektion
Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

Modifiziert nach Reinhart et al. (2010)

2.1.2 Ausschlusskriterien

Um ein homogenes Patientenkollektiv zu erhalten und eine Manipulation der Daten zu verhindern wurden besondere Rahmenbedingungen, sogenannte Ausschlusskriterien, innerhalb des Studienprotokolls festgelegt. Hauptsächlich galt es ein frühzeitiges Versterben der Studienteilnehmer durch eine andere gravierende, gegebenenfalls unheilbare Erkrankung auszuschließen, um das Ergebnis bezüglich der 90-Tage-Sterblichkeit nicht zu verfälschen. Die nachfolgende Tabelle führt die Ausschlusskriterien auf.

Tabelle 9 Ausschlusskriterien des Studienprotokolls

Ausschlusskriterien
Alter unter 18 Jahren
Nicht-kaukasische Abstammung
Bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit
Behandlung mit Immunsuppressiva bzw. durchgeführte Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Wochen
Bekannter Myokardinfarkt oder Verdacht auf Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen
Herzinsuffizienz mit der NYHA-Klassifikation IV
HIV-Infektion
Chronisch vegetativer Zustand - waches Koma, mit bewiesener neurologischer Beeinträchtigung
Vorhandensein einer Patientenverfügung, die wiederbelebende Maßnahmen ablehnt
Nicht erwartetes Überleben der nächsten 28 Tage, aufgrund einer vorbestehenden unheilbaren Erkrankung
Fehlende Bereitschaft des Patienten / des gesetzlichen Vertreters zur Teilnahme an der Studie
Bei Beteiligung an anderen klinischen Studien, die nicht observatorisch sind.
Patienten, die voraussichtlich nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie untersucht werden konnten
Patienten, die gleichzeitig Mitarbeiter der Arbeitsgruppe waren oder zu deren Familie gehörten

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Anthropometrische Daten

Für die Untersuchung wurden verschiedene Patientendaten erhoben und schriftlich sowie elektronisch erfasst. Für jeden Tag auf der ITS wurden die Vital- und Laborparameter der Sepsispatienten dokumentiert. Die meisten Daten wurden mittels des elektronischen Patienten-Daten-Management-System (*IntelliSpace Critical Care and Anesthesia*, *ICCA*) gewonnen. In diesem, an der Universitätsmedizin Göttingen verwendeten Daten-Management-System, werden alle personenbezogenen, wie medizinischen Daten der Patienten gespeichert. Des Weiteren wurden Daten bezüglich der medizinischen Vorgeschichte der Patienten durch Einsicht in vorherige Arzt-, Überweisungs- und Entlassungsbriefe gewonnen. Bei Möglichkeit erfolgten auch mündliche Befragungen der Patienten und/oder Betreuer und die Kontaktierung der behandelnden Hausärzte. Die Protokollierung der Patientendaten erfolge zunächst über Erhebungsbögen für klinische Studien, den *Case-Report-Form (CRF)*-Bögen (Abb. 3-8). Später wurden alle Studiendaten in eine elektronische Datenbank übertragen (Abb. 9). Die erfassten Patientendaten lassen sich wie folgt kategorisieren: *Demographische Daten, allgemeinmedizinische Daten vor Sepsisbeginn (Abb. 3,4), allgemeinmedizinische Daten, Operationsstatus bei Sepsisbeginn und klinische Daten (z. B. Laborwerte, mikrobiologische Werte) während des Aufenthalts auf IST (Abb. 6,7,8)*. Demographische Daten beschreiben beispielsweise das Alter, das Geschlecht oder die genetische Abstammung eines Patienten. Allgemeinmedizinische Daten zum Zustand vor Sepsisbeginn, wie bestehende Vorerkrankungen und die Vormedikation, wurden den oben genannten Quellen (*ICCA*, Arztbriefe, Patient, Betreuer etc.) entnommen und protokolliert. Für die Angaben bezüglich der Vorerkrankungen standen auf den *CRF*-Bögen ca. 25 Vorerkrankungen zu Auswahl, die entsprechend der Organsysteme unterteilt waren (Kardiovaskulär, Atmung, Niere, Diabetes mellitus, Immunsystem, Neurologie, Gastrointestinal und Andere). Ergänzungsmöglichkeiten waren gegeben (Abb. 3).

Patientennummer:____

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Vorerkrankungen

Kardiovaskulär

- Angina Pectoris ☐
- Arrhythmie ☐
- Vitium ☐
- Myokardinfarkt ☐
- Angeborener Herzfehler ☐
- PAVK ☐
- Arterielle Hypertonie ☐
- Andere (.....) ☐

Atmung

- COPD ☐
- Asthma Bronchiale ☐
- Cystische Fibrose ☐
- Heimbeatmung ☐
- Andere (.....) ☐

Neurologie

- Apoplex ☐
- Demenz ☐
- Andere (.....) ☐

Gastrointestinal

- Lebererkrankung ☐
- Gastrointestinale Blutung ☐
- Andere (.....) ☐

Niere

- Chronisches Nierenversagen ☐
- Andere (.....) ☐

Diabetes mellitus

- Diabetes (insulinabhängig) ☐
- Diabetes (nicht insulinabhängig) ☐
- Diabetes mit Organschäden ☐

Immunsystem

- Tumor ☐
- Lymphom ☐
- Leukämie ☐
- Metastasen ☐
- Rheumatoide Arthritis ☐
- SLE ☐
- Andere (.....) ☐

Andere

- Andere (.....) ☐
- Andere (.....) ☐
- Andere (.....) ☐
- Andere (.....) ☐

5

Abbildung 3: Vorerkrankungen
Auszug aus dem *CRF*-Bogen der Untersuchung. Auswahl der Vorerkrankungen für die anamnestische Erhebung.

Ebenso konnte die Vormedikation in vorgegebenen Feldern eingetragen und Fehlendes ergänzt werden. Die häufigsten Medikamente wurden eingeteilt in Lipidsenken und Weitere.

Patientennummer:____ UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Vormedikation

Lipidsenker Tagesdosis: ☐☐ mg

- ☐ Atorvastatin (Sortis)
- ☐ Simvastatin (Gerosim; Zocor)
- ☐ Pravastatin (Mevalotin; Pravasin)
- ☐ Fluvastatin (Cranoc; Lescol; Locol)
- ☐ Lovastatin (Mevinacor)
- ☐ Rosuvastatin (Crestor)

Weitere:

- ☐ Beta-Blocker (-ol)
- ☐ ACE Hemmer (-pril)
- ☐ Coronartherapeutika (Molsidomin; Nitrate)
- ☐ Antidiabetika (Metformin; Glibenclamid; Glimepirid; ...)
- ☐ Diruetika (Furosemid; Spironolacton; HCT; ...)
- ☐ Bronchodilatatoren (Salbutamol; Ipratropiumbromid; Theophyllin; ...)
- ☐ Antihypertensiva andere
- ☐ Antiarrhythmika (Na-Kanal-, K-Kanal- oder Ca-Kanal-Blocker)
- ☐ Antikoagulantien (Cumarine, Heparin, ...)
- ☐ Andere: (.....)

Abbildung 4: Vormedikation
Auswahl häufiger eingenommener Medikamente für die anamnestische Erhebung.

Neben der Erfassung der allgemeinmedizinischen Daten vor und bei Sepsisbeginn wurden bei den Patienten auch der Infektionsfokus und der Operationsstatus ermittelt. Zur Auswahl standen die Infektionsfoki Lunge, Abdomen, Knochen und Weichteile, Chirurgische Wunde, Urogenitaltrakt, Primäre Bakteriämie und Sonstige (Abb. 5). Die Protokollierung der Infektionsfoki ermöglichte es spätere Krankheitsfolgen oder das Versterben eines Patienten mit dem anfänglichen Infektionsfokus in Zusammenhang zu bringen. Ebenso wurde der Operationsstatus der Patienten nach den Kategorien Postoperativ nach Notfall-OP (ja/nein) sowie Postoperativ nach elektiver OP (ja/nein) festgestellt. Diese Informationen ließen später Zusammenhänge zum Krankheitsverlauf zu.

Patientennummer:____ UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Infektfokus:

	Verdacht	bestätigt durch MiBi
Lunge	☐	☐
Abdomen	☐	☐
Knochen und Weichteile	☐	☐
Chirugische Wunde	☐	☐
Urogenitaltrakt	☐	☐
Prim. Bakteriämie	☐	☐
Sonstige [ ]	☐	☐

Abbildung 5: Infektionsfokus

Auszug aus dem *CRF*-Bogen der Untersuchung. Angaben zum Infektionsfokus. *MiBi = Mikrobiologie.*

2.2.2 Anamnestische Daten und klinischer Verlauf

Nach der Dokumentation der ersten drei Datengruppen (demographische Daten, Allgemeinmedizin vor Sepsisbeginn, Allgemeinmedizin bei Sepsisbeginn), erfolgte die Protokollierung täglicher Vitalparameter, Laborwerte, SOFA-Scores (*Sequential Organ Failure Assessement*), Glasgow Coma Scale (*GCS*) und dem APACHE-II-Score

(*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) eines jedes Patienten (Abb. 6, 9). Die Bewertungssysteme APACHE-II-Score und SOFA-Score wurden zur Beurteilung der Organschädigung und Morbidität zu Sepsisbeginn evaluiert (Vincent et al. 1996; Unertl und Kottler 1997). In Bezug auf die Beurteilung der Organschädigung wurden jeweils ein Haupt-SOFA-Score sowie sechs organspezifische SOFA-Scores für die Organe Lunge, Niere, Leber, Herz-Kreislauf, Blut und Zentrales Nervensystem (ZNS) erfasst (Abb. 9). Der das ZNS betreffende GCS stellt ein Bewertungsschema für Bewusstseins und Hirnfunktionsstörungen dar (Jones 1979; Balestreri et al. 2004). GCS und SOFA-Score wurden täglich erhoben, während der APACHE-II-Score einmalig zu Sepsisbeginn ermittelt wurde. Die Anwendung der drei Bewertungssysteme ermöglichte es die Morbidität im Gesamtverlauf aufzuzeigen. Des Weiteren wurde der Einsatz organunterstützender Maßnahmen dokumentiert. Dazu zählen die mechanische Beatmung, die Vasopressortherapie und die Nierenersatztherapie. Weitere täglich erfasste Werten wurden unter anderem unterteilt nach: *Herz-Kreislaufsystem, Atmung/Säure-Basenhaushalt, Blutgasanalyse (BGA), Leber, Niere, Entzündungswerte und ZNS.* Zu den erhobene Werten des Herzkreislaufsystems gehörten beispielsweise die Herzfrequenz (min^{-1}), der mittlerer Blutdruck (mmHg) oder der Katecholaminbedarf (µg/min). Auf den ITSs kamen hauptsächlich die Katecholamine Dobutamin, Adrenalin und Noradrenalin zum Einsatz. Unter den Atmungswerten waren u.a. die Atemfrequenz (min^{-1}), der Sauerstoffpartialdruck ($PaCO_2$) in mmHg oder der FiO_2 für die inspiratorische Sauerstoffkonzentration von Bedeutung. Die auf den ITSs täglich durchgeführte Blutgasanalyse lieferte Natrium-, Kalium- und Laktatwerte (mmol/l), den arteriellen PH-Wert und den Base Excess, für die Aussage über das Säure-Base-Gleichgewicht des Blutes. Als Leber –und Nierenwerte wurden der Bilirubingehalt (mg/dl), der Quick-Wert (%), das Serum-Kreatinin (mg/dl) und die Urinausscheidung (ml/24h) protokolliert. Auch eine erfolgte systemische Antikoagulation und/oder eine bestehende Dialysepflicht wurden vermerkt. Ebenso wurden die Entzündungswerte C-reaktive Protein (CRP) in mg/l und Procalcitonin (µg/l) notiert. Beide Entzündungsparameter helfen den Verlauf der Sepsis zu beurteilen (Abb. 6). Für jeden Patienten wurden die Daten täglich, über einen Maximalzeitraum von 28 Tagen auf der ITS erhoben. Nach 90 Tagen erfolge eine Verlaufskontrolle.

Patientennummer: ☐☐☐

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Tag ☐☐ ICU – Beginn Sepsis durch: _____

Datum: ☐☐ ☐☐ ☐☐ SOFA ☐☐

Von 00:00 Uhr bis 23:59 Uhr

Temperatur (°C) Höchste 3☐,☐ Niedrigste 3☐,☐

Hämoglobin (g/dl) ☐☐,☐

Hämatokrit (%) ☐☐,☐

Erythrozytenzahl (10^6/µl) ☐,☐☐

Thrombozytenzahl (10^3/mm³) ☐☐☐

Leukozytenzahl (10^3/mm³) ☐☐,☐

Herz-Kreislaufsystem

Herzfrequenz (min^{-1}) Höchste ☐☐☐ Niedrigste ☐☐☐

Systolischer Blutdruck (mmHg) Höchster ☐☐☐ Niedrigster ☐☐☐

Mittlerer Blutdruck (mmHg) Höchster ☐☐☐ Niedrigster ☐☐☐

Adrenalin (µg/min) Höchste Dosis ☐☐,☐

Noradrenalin (µg/min) Höchste Dosis ☐☐,☐

Dobutamin (µg/kg/min) Höchste Dosis ☐☐,☐

Atmung / Säure-Basen Haushalt

Atemfrequenz (min^{-1}) Höchste ☐☐ Niedrigste ☐☐

PaO2 (mmHg) Niedrigste ☐☐

Entsprechender PaCO2 (mmHg) ☐☐

Entsprechende FiO2 (O_2 – Flow ☐☐ l) 0,☐☐

Beatmung* *Ja* ☐ *Nein* ☐

* Beatmung beinhaltet auch alle unterstützenden Beatmungsvarianten, wie CPAP, NIV, etc.

ECMO *Ja* ☐ *Nein* ☐

BGA

Arterieller pH Höchster 7,☐☐ Niedrigster 7,☐☐

Kalium (mmol/l) Höchster ☐,☐ Niedrigster ☐,☐

Natrium (mmol/l) Höchster 1☐☐ Niedrigster 1☐☐

Laktat (mmol/l) Höchster ☐☐,☐

Base Excess Höchster ☐☐,☐ Niedrigster ☐☐,☐

Glucose (mg/dl) Mittelwert ☐☐☐

Insulin ja ☐ nein ☐

Leber

Bilirubin (mg/dl) ☐☐,☐

AST / ALT (IU/l) ☐☐☐ AST ☐☐☐ ALT

Quick (%) / aPTT (sec) ☐☐☐ Quick ☐☐☐ aPTT

Systemische Antikoagulation *Ja* ☐ *Nein* ☐

Niere

Kreatinin (mg/dl) ☐,☐☐

Urinausscheidung (ml) / 24 h ☐☐☐☐

Dialyse* *Ja* ☐ *Nein* ☐

*CVVHF, Hämodialyse, Peritonealdialyse

Entzündungswerte

CRP (mg/l) ☐☐☐,☐

Procalcitonin (µg/l) ☐☐,☐

ZNS Glasgow Coma Scale Höchster ☐☐

Visite kontrolliert ☐

Eingabe kontrolliert ☐

Abbildung 6: Tagesprotokoll

Auszug aus dem *CRF*-Bogen der Untersuchung. Abbildung des Tagesprotokolls, auszufüllen für jeden Beobachtungstag eines Probanden

Am Ende des Zeitraums von max. 28 Tagen wurden für jeden Patient die mikrobiologischen Befunde seines Aufenthalts auf ITS ausgewertet. Eingeteilt nach der Art des Erregers (z. B. *Streptococcus pneumoniae*; *Stahylococcus aureus*, *Escherichia coli*) und dem Ort des Nachweises (z. B. Blutkultur, Abdomen) (Abb. 7).

Patientennummer:____ UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Mikrobiologie

Erreger	**Nachweis über**					
	TS	BK	Serum	Urin	Abdomen	Andere
Streptococcus pneumoniae	☐	☐	☐	☐	☐	_____
Haemophilus influenzae	☐	☐	☐	☐	☐	_____
Mycoplasma pneumoniae	☐	☐	☐	☐	☐	_____
Legionella spp.	☐	☐	☐	☐	☐	_____
Chlamydia pneumoniae	☐	☐	☐	☐	☐	_____

Abbildung 7: Mikrobiologie und Erregernachweis

Auszug aus dem *CRF*-Bogen der Untersuchung. Eintragungsfelder zum Erregernachweis. Ausschnitt einer Auswahl an möglichen Erregern, sowie der Ankreuzmöglichkeiten über den Ort des Nachweises. *TS =Trachealsekret ; BK = Blutkultur*

Des Weiteren wurde abschließend die Antibiotikatherapie während des Aufenthalts auf ITS protokolliert, eingeteilt nach der Art des Antibiotikums und der Dauer der Anwendung (Abb. 8).

Patientennummer:____

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG

Antibiotikatherapie

	Datum Start			Datum Ende		
Amoxicillin	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐
Ampicillin	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐
Amphotericin	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐
Penicillin	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐
Cefotaxim	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐	☐☐

Abbildung 8: Angaben zur Antibiotikatherapie

Auszug aus dem *CRF*-Bogen der Untersuchung. Ausschnitt der Liste der verschriebenen Antibiotika während des ITS-Aufenthalts.

Als letztes wurden die Daten der ITS- und späteren Krankenhausentlassung sowie der Überlebensstatus (lebend/verstorben) notiert. Falls der Patient verstorben war wurde die im *ICCA* hinterlegte Todesursache vermerkt. Bei allen 482 Patienten wurde nach 90 Tagen eine Verlaufskontrolle durchgeführt. Alle Daten wurden in eine elektronische Datenbank übertragen. Aus Datenschutzgründen wurden die Patientennamen durch Patientennummern anonymisiert (Abb. 6, 9).

Die Mortalität stellte für die Untersuchung die primäre Ergebnisvariable dar. Organversagen, ermittelt durch die SOFA-Scores, die Erfordernis von organ-unterstützenden Maßnahmen und die Dauer des ITS-Aufenthalts, wurden als sekundäre Ergebnisvariablen verzeichnet.

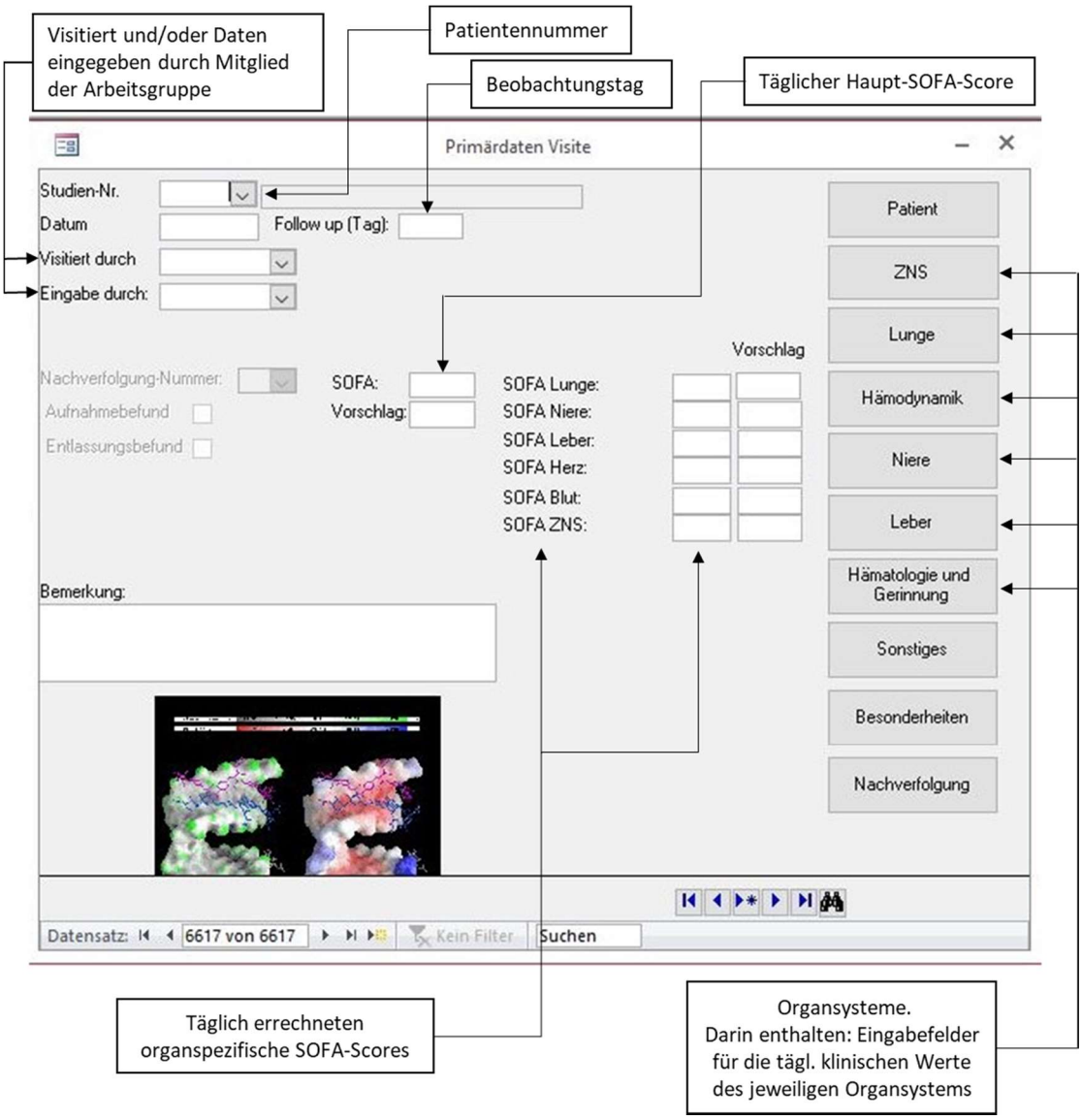

Abbildung 9: Abbildung der elektronischen Datenbank.
Beispiel der ersten Seite jedes Probanden.

Neben der eigenen Person, waren weitere Doktoranden der Studiengruppe im unterschiedlichen Maße an der Auswahl der Probanden und der Zusammentragung und Dokumentation der Studiendaten beteiligt. Dazu gehörten Bronja Hillebrecht, Benjamin Liese, Luisa von Gruben, Simon Wilmers, Yvonne Klee, Chang-Ho Hong, Sebastian Gerber und Maximilian Steinau. Der eigene Arbeitsaufwand bestand im Einschluss von etwa 120 Probanden. Dies erfolgte durch eine 9 monatige Tätigkeit als Doktorandin der Studiengruppe, bei einer täglichen Arbeitszeit von 8 Stunden. Zu den Aufgabenbereichen gehörte das tägliche Patienten-*Screening*, zur Erfassung potenzieller Studien-Patienten, die Protokollierung der Daten aktueller Probanden, die Aktualisierung der Datenbank und weitere studienbezogene Bürotätigkeiten. Der

Einschluss neuer Probanden in die Studie und die Aufklärung über die Studieninhalte und den Ablauf, erfolgte in Zusammenarbeit mit den Studienärzten.

2.2.3 **SOFA-Score**

Der SOFA-Score (früher: *Sepsis-related Organ Failure Assessment Score;* heute*: Sequential Organ Failure Assessment Score*) ist ein Bewertungssystem, das in der Intensivmedizin Verwendung findet. Er dient dazu den Grad einer Organdysfunktion von Patienten zu ermitteln. Anhand des Grades der Organdysfunktion kann dann die Morbidität bestimmt werden (Jones et al. 2009; Karakike et al. 2019). Das Bewertungssystem wurde 1994 von der *Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine* (*ESICM*) entwickelt und hat sich international etabliert (Vincent et al. 1996). Mittels eines Punktesystems, auf der Basis von Atmungs-, Nieren-, Leber-, Herz-/Kreislauf-, Blut- und ZNS-Parametern kann die Dysfunktion der einzelnen Organsysteme alle 24 Stunden neu errechnet werden. Dazu werden alle sechs Organsysteme gleichermaßen in die Wertung einbezogen (Vincent et al. 1998). Im Bewertungsschema steht der Punktwert 0 für eine normale Organfunktion während der Wert 4 für eine deutlich eingeschränkte Funktion mit möglichem Einsatz von organunterstützenden Maßnahmen steht. Grundlage der SOFA-Score-Berechnung sind immer die schlechtesten Werte der jeweiligen Organe (Vincent et al. 1996; Antonelli et al. 1999) (Tab 10). Durch das Punktesystem wird eine objektive Bewertungsgrundlage der Organfunktionen geschaffen. Es bietet die Möglichkeit, den Effekt medizinischer Maßnahmen an einzelnen Organsystemen zu beurteilt. Zudem kann der Prozess der Organdysfunktion im zeitlichen Verlauf beobachtet und individuelle Organversagen können mit dem Sterbeereignis direkt in Verbindung gebracht werden (Vincent et al. 1996; Vincent et al. 1998; Wang et al. 2019). Darüber hinaus zeigten Ferreira et al. (2001) in ihrer Untersuchung, dass erhöhte SOFA-Werte (Punktwerte > 10) innerhalb der ersten 24-48 Stunden auf ITS die Sterblichkeits-wahrscheinlichkeit auf bis zu 80% erhöhen können, während ein Abfall der Werte in diesem Zeitraum mit einer hohen Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert. Hauptsächlich soll der SOFA-Score die Krankheitsschwere der Patienten wiederspiegeln. Es zeigte sich jedoch, dass der Grad einer Organdysfunktion und die allgemeine Morbidität auch mit einem zu erwartenden Krankheitsergebnis und einer Sterblichkeitswahrscheinlichkeit verknüpft werden können. Das macht den SOFA-Score

zu einem indirekten Sterblichkeitsprädiktor (Vincent et al. 1996; Ferreira et al. 2001; Minne et al. 2008; Innocenti et al. 2017; Karakike et al. 2019). Für die Auswertungen dieser Untersuchung eignet sich das SOFA-Score-System im besonderen Maße, da es eine ausgeprägte Prognosefähigkeit bezüglich der Sepsis besitzt (Vincent et al. 1996; Singer et al. 2016; Karakike et al. 2019).

Tabelle 10: Definitionstabelle SOFA-Score

		Punkte			
Organ	**Parameter**	**1**	**2**	**3**	**4**
Lunge	PaO_2/FiO_2 (mmHg)	≤ 400	≤ 300	≤ 200 mit Beatmung	≤ 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin (mg/dl) oder Ausfuhrmenge (ml/Tag)	1,2 - 1,9 -	2,0 - 3,4 -	3,5 - 4,9 < 500	≥ 5,0 < 200
Leber	Bilirubin (mg/dl)	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
Herz/ Kreislauf	Blutdruck (mmHg) und Katecholamine	MAP < 70	Katecholamine niedrig*	Katecholamine mittel*	Katecholamine hoch*
Blut	Thrombozyten (1000/mm³)	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14 - 13	12 – 10	9 - 6	< 6

* Katecholamindosis
niedrig - Dopamin ≤ 5 od. Dobutamin (je Dosis) für mind. 1 Stunde
mittel - Dopamin > 5 od. Adrenalin/Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg*min
hoch - Dopamin > 15 od. Adrenalin/Noradrenalin > 0,1 µg/kg*min

Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem. Modifiziert nach Hantke et al. (2000)

2.2.4 **APACHE-II-Score**

Im Jahre 1985 hat die Studiengruppe um Knaus et al. (1985) den APACHE-II-Score (*Acute Physiology and Chronic Health*) formuliert. Er ist ein universell einsetzbares Bewertungssystem zur Ermittlung der Krankheitsschwere akut kranker Patienten der ITS (Knaus et al. 1981; Knaus et al. 1985; Larvin und Mcmahon 1989; Knaus 1991; Unertl und Kottler 1997). In der Intensivmedizin gehört er zu den zuverlässigsten und am häufigsten verwendeten Prognose-*Scores* und basiert auf verschiedenen medizinischen Werten, die sich in drei Gruppen einteilen lassen (Unertl und Kottler

1997). Den physiologischen Werten (engl. *Acute Physiology Score*), bestehend aus 12 pathophysiologisch-biochemischen Werten (Tab. 11), den Alterspunkten (engl. *Age Points*) für das Alter (Tab. 12) und den Gesundheitswerten (engl. *Chronic Health Points*) (Tab. 13), welche den vorausgegangenen Gesundheitsstatus des Patienten wiederspiegeln (Knaus et al. 1981; Jacobs et al. 1987; Knaus 1991). Die erforderlichen Werte werden innerhalb von 24 Stunden gesammelt, mittels des APACHE-II-Schemas zugeordnet und miteinander verrechnet (Tab. 11,12,13). Der Ergebniswert kann von 0 bis max. 71 reichen und dient dazu, die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten einzustufen. Steigende Werte sind mit einer erhöhten Sterblichkeit verknüpft (Knaus et al. 1985) (Tab. 11,12,13). Laut Knaus et al. (1985) liegt die Korrektheit der Vorhersage bei etwa 80% und stellt eine wertvolle Grundlage dar, die für die weitere Behandlungsplanung und klinische Entscheidungsfindung hilfreich sein kann (Knaus et al. 1985; Chiavone und Sens 2003; Falcão et al. 2019). Beide Bewertungssysteme, SOFA- und APACHE-II-Score, eignen sich für die Charakterisierung von Patientenkollektiven in klinischen Studien, da sie als objektiv gelten, international anerkannt sind und eine ausgeprägte Prognosefähigkeiten bezüglich der Sepsis besitzen (Vincent et al. 1996; Unertl und Kottler 1997).

Tabelle 11: APACHE-II-Score Erhebungsborgen Teil 1. Physiologische Werte (*Acute Physiology Score*)

	Punkte								
Physiologische Werte	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Temperatur 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 [1)]	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oxygenierung [2)]									
$AaDO_2$ (mmHg)	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200				
PaO_2 (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
Na+ (mmol/l)	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
Ka+ (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)]	≥ 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)	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
Glasgow Coma Scale (GCS)	Punkte = 15 - aktueller GCS								

1) Beatmung oder Spontanatmung

2) Wenn der $FiO_2 \geq 0,5$ ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$) berücksichtigt. Diese berechnet sich aus dem alveolären Sauerstoffpartialdruck minus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck ($AaDO_2 = PAO_2 - PaO_2$). Alternativ kann der Wert am BGA-Gerät (Blutgasanalyse) abgelesen werden.
Bei einem $FiO_2 < 0,5$ wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO_2 mmHg) berücksichtigt. Der erste Wert entspricht dem $AaDO_2$, der zweite dem paO_2.

3) Bei akutem Nierenversagen (ANV) müssen die Punkte verdoppelt werden.

Modifiziert nach Knaus et al. (1985)

Tabelle 12: APACHE-II-Score Erhebungsbogen Teil 2. Alterspunkte (*Age Points*)

	Alter (Jahre)				
Alter	≤ 44	45 – 54	55 - 64	65 – 74	≥ 75
Punkte	**0**	**2**	**3**	**5**	**6**

Tabelle 13: APACHE-II-Score Erhebungsbogen Teil 3. Gesundheitswerte (*Chronic Health Score*)

Gesundheitswerte	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		
New York Health Association (NYHA) Klasse IV		
Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z. B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)		
Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung		
Chronische Dialyse		
Therapie, mit Schwächung der Abwehrkraft gegen Infektionen (z. B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)		
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z. B. Leukämie, Lymphom, AIDS)		
Operativer Status		
Nicht operierter Patient	bei JA **5** Punkte	sonst **0** Punkte
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	bei JA **5** Punkte	sonst **0** Punkte
Postoperativer Patient nach elektiver OP	bei JA **2** Punkte	sonst **0** Punkte

Physiologische Werte + Alterspunkte + Gesundheitswerte = APACHE-II-SCORE

Tab. 12 und 13 Modifiziert nach Knaus et al. (1985)

2.2.5 **Statistische Analysen**

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm STATISTICA (Version 10; StataSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Das Programm ermöglicht die Durchführung statistischer und graphischer Analysen von Datenmaterialien (Weiß 2007). Die kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben, während die kategorischen Daten als Prozentanteil der jeweiligen Grundgesamtheit angegeben wurden (Tab. 14,15,16). Der statistische Vergleich der kategorischen Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test, einem Signifikanztest der dazu dient Verteilungseigenschaften einer statistischen Grundgesamtheit zu untersuchen (Hellbrück 2009). Die kontinuierlichen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-Test, für unverbundenen, Daten verglichen.

Zur Berechnung der Überlebensrate wurde ein multivariates Cox-Modell verwendet, eine Regressionsmethode zur allgemeinen Analyse von Überlebensdaten. Das Cox-Modell wird angewandt, wenn gleichzeitig der Effekt mehrerer Einflussgrößen, in diesem Fall die chronischen Vorerkrankungen, auf eine Zielvariable untersucht werden soll. Die Zielvariable ist hier die Mortalität. Es erlaubt den *Hazard Ratio* (*HR*), das bedeutet das unmittelbare Risiko einer Person oder Patientengruppe hinsichtlich eines Ereignisses, einzuschätzen. Liegt der *HR* über dem Wert von 1 ist das Risiko für die beobachtete Gruppe größer in einer bestimmten Zeit ein Ereignis zu haben. Liegt die *HR* unter 1 ist das Risiko für die beobachtete Gruppe kleiner (Ziegler et al. 2007; Zwiener et al. 2011) . Die beobachtete Gruppe sind die 482 Patienten, der Zeitraum die 90 Tage und das Ereignis das Versterben. Zusätzlich wurden verschiedene Kovariaten, wie die Sterblichkeitsprädiktoren Alter, SOFA und APACHE-II sowie potenzielle Störgrößen (Geschlecht, *Body-Mass-Index* (BMI), septischer Schock, Art der Infektion, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe), mit in das Modell einbezogen (Tab. 14). Die Analyse der Überlebenszeitdaten erfolge mit dem Kaplan-Meier verfahren. Mit dem Verfahren können Überlebensraten und auch die mittlere Überlebenszeit angegeben werden (Zwiener et al. 2011). Die Ereigniszeitdaten der beiden Gruppen, Patienten ohne CKD und Patienten mit CKD, wurden mit dem Log-rank-Test miteinander verglichen und grafisch durch die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt (Abb. 10).

Die Potenzberechnung erfolgte mit dem SATISTICA-Paket für Potenzanalysen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ festgelegt, ein p-Wert von $< 0{,}05$ gilt als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Anthropometrische Daten

Im Rahmen der Studie wurde eine Gesamtzahl von 482 erwachsenen, kaukasischen Patienten mit Sepsis untersucht. Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von 90 Tagen beobachtet. Das allgemeine Patientenalter lag zwischen 19 und 92 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter 64 Jahre betrug (Tab. 14); 35% der Studienteilnehmer waren weiblich und 65% männlich. Die Verteilung der Sepsis-stadien, Sepsis zu schwere Sepsis/septischer Schock, lag bei 40% zu 60%. Die Auswertung zur Häufigkeitsverteilung der neun chronischen Erkrankungen ergab, dass die arterielle Hypertonie mit einem Anteil von 55% die häufigste chronische Vorerkrankung des Patientenkollektivs war. Die Erkrankung Schlaganfall stellt mit 6% die seltenste Erkrankung im Kollektiv dar. Dreißig Prozent der Patienten hatten eine kürzlich erfolge elektive OP, 52% eine Notfall-OP. Der häufigste Infektionsfokus war die Lunge mit einem Anteil von 55%. In Bezug auf die beiden Morbiditäts-Scores SOFA und APACHE-II zeigte sich, dass zu Krankheitsbeginn der Haupt-SOFA und –APACHE-II-Score bei jeweils 9,1 ± 4,0 (SOFA) und 21,3 ± 7,0 (APACHE-II) lagen (Tab. 14). Die Notwendigkeit organunterstützender Maßnahmen zu Sepsisbeginn verteilte sich im Patientenkollektiv wie folgt: 84% der Patienten benötigten mechanische Beatmung, 60% erhielten eine Vasopressor- und 9% eine Nierenersatztherapie (Tab. 14).

Tabelle 14: Anthropometrische Daten. Basischarakteristika der Patienten zu Sepsisbeginn

Anthropometrische Daten	
	Alle (n = 482)
Alter (Jahre)	63 ± 15
Geschlecht, männlich (%)	65
Body Mass Index	28 ± 7
Sepsisstadien	
Sepsis/schwere Sepsis (%)	40
Septischer Schock (%)	60
Morbidität	
SOFA-Score	9.1 ± 4.0
APACHE-II-Score	21.3 ± 7.0
Vorerkrankungen (%)	
Arterielle Hypertonie	55
Krebserkrankung	20
COPD	16
Chronische Nierenerkrankung	12
Diabetes mellitus (IDDM)	12
Diabetes mellitus (NIDDM)	10
Chronische Lebererkrankung	7
Koronare Herzerkrankung	7
Schlaganfall	6
Kürzlich erfolgte Operation (%)	
elektive Operation	30
Notfalloperation	52
Infektionsfokus (%)	
Lunge	55
Abdomen	25
Knochen oder Weichgewebe	5
Chirurgische Wunde	2
Urogenitaltrakt	2
Primäre Bakteriämie	7
Sonstige	4
Organunterstützende Maßnahmen (%)	
Mechanische Beatmung	84
Vasopressortherapie	60
Nierenersatztherapie	9

Daten angegeben in % oder als Mittelwert ± Standardabweichung.
Modifiziert nach Mansur et al. (2015)

3.2 Mortalität

Die Zusammenhänge zwischen dem 90-Tage-Sterblichkeitsrisiko und den chronischen Erkrankungen, wurden durch ein multivariates Cox-Regressionsmodell dargestellt. Dabei wurden unterschiedliche Einflussfaktoren wie das Alter und das Geschlecht sowie die Sterblichkeitsprädiktoren SOFA-Score und APACHE-II-Score berücksichtigt und in das Regressionsmodell eingefügt. Als Resultat zeigte sich der größte *Hazard Ratio* für Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung (*HR*: 2,25; $p = 0{,}0002$) (Tab. 15), gefolgt von denen mit Diabetes mellitus (NIDDM *HR*: 1,65; $p = 0{,}0684$ und *IDDM HR*: 1,62; $p = 0{,}0527$) und einer Krebsvorbelastung (Krebserkrankung: *HR*: 1,62; $p = 0{,}0182$) (Tab. 15). Im Vergleich hob sich die vorbestehende chronische Niereninsuffizient deutlich als eine signifikante, prognostische Variable für das 90-Tage-Sterblichkeitsrisiko der Sepsispatienten hervor ($p = 0{,}0002$). Den Einfluss-faktoren Alter, Geschlecht, APACHE-II-Score, SOFA-Score, septischer Schock, Art der Infektion und chirurgische Vorgeschichte, zum Trotz (Tab. 15). Das Ergebnis wird durch die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für das 90-Tage-Sterblichkeitsrisikos bei Patienten mit CKD und ohne CKD verdeutlicht. In der Kaplan-Meier-Kurve zeichnet sich eine signifikant höhere Sterblichkeit unter den Patienten mit CKD ab, verglichen mit denen ohne CKD ($p < 0{,}0001$, Log-Rang Test) (Abb. 10). Ebenso hatten Patienten mit CKD eine höhere 28-Tage-Sterblichkeitsrate verglichen zu denen ohne vorbestehende CKD (Abb. 10). Als Nebenergebnis erwies sich auch die Krebserkrankung als signifikante prognostische Variable für das 90-Tage-Sterblichkeitsrisiko der Patienten ($p = 0{,}0182$).

Tabelle 15: Multivariate Cox Regressionsanalyse

Multivariate Cox Regressionsanalyse			
Variable	**Hazard Ratio**	**95% CI**	**p-Wert**
Alter > 65	1,43	0,97 – 2,11	0,0647
Geschlecht, männlich	1,05	0,73 - 1,51	0,7681
Mittlerer BMI	0,97	0,94 – 1,00	0,0757
SOFA-Score	1,10	1,02 – 1,18	0,0057
APACHE-II-Score	1,03	1,00 – 1,07	0,0229
Septischer Schock	0,84	0,52 – 1,37	0,5046
Arterielle Hypertonie	1,35	0,93 – 1,98	0,1116
Krebserkrankung	1,62	1,08 – 2,43	0,0182
COPD	0,98	0,64 – 1,51	0,9496
Chronische Nierenerkrankung	2,25	1,46 – 3,46	0,0002
Diabetes mellitus (IDDM)	1,62	0,99 – 2,64	0,0527
Diabetes mellitus (NIDDM)	1,65	0,96 – 2,83	0,0684
Koronare Herzerkrankung	0,89	0,48 – 1,66	0,7359
Chronische Lebererkrankung	0,61	0,29 – 1,30	0,2093
Schlaganfall	0,75	0,36 – 1,57	0,4582
Gram positive Infektion	0,98	0,61 – 1,58	0,9635
Gram negative Infektion	0,94	0,65 – 1,36	0,7755
Pilzinfektion	0,80	0,55 – 1,16	0,2509
Elektive Operation	0,90	0,55 – 1,45	0,6725
Notfalloperation	0,80	0,51 – 1,26	0,3466

Modifiziert nach Mansur et al. (2015)

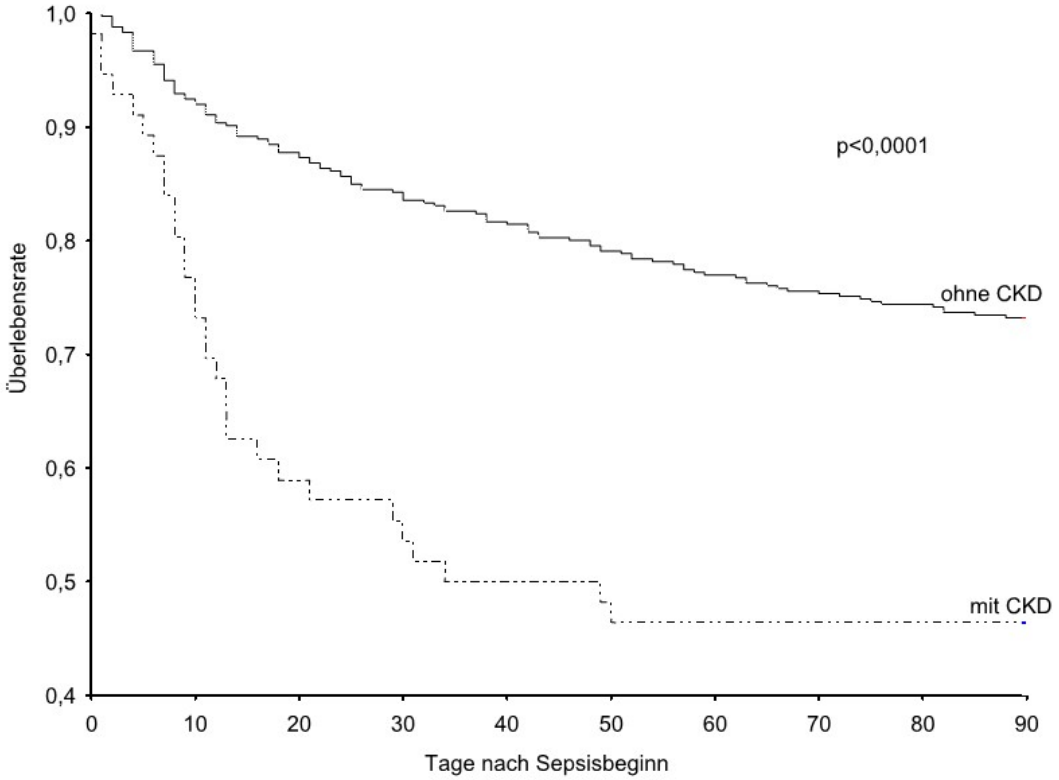

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Überlebensrate bis Tag 90 für Patienten mit CKD und ohne CKD. Das Sterblichkeitsrisiko unter den beobachteten Patienten, war höher für die Patienten mit CKD verglichen zu denen ohne CKD (*p < 0,0001*, Log-Rang-Test).
Modifiziert nach Mansur et al. (2015)

Tabelle 16: Morbidität. Krankheitsschwere im Vergleich

	Morbidität			
	Alle (n = 482)	**mit CKD** (n = 56)	**ohne CKD** (n = 426)	**p-Wert**
SOFA-Score	6,8 ± 3,6	8,9 ± 4,0	6,5 ± 3,4	< 0,0001
SOFA-Lunge	1,9 ± 0,8	2,0 ± 0,8	1,9 ± 0,8	0,1972
SOFA-Herz-Kreislauf	1,5 ± 1,0	1,9 ± 1,1	1,4 ± 0,9	0,0012
SOFA-ZNS	1,9 ± 1,1	2,0 ± 1,1	1,9 ± 1,0	0,3843
SOFA-Niere	0,8 ± 1,2	1,8 ± 1,4	0,7 ± 1,0	< 0,0001
SOFA-Gerinnung	0,3 ± 0,6	0,6 ± 0,8	0,3 ± 0,5	0,0242
SOFA-Leber	0,4 ± 0,7	0,6 ± 0,8	0,4 ± 0,7	0,0599
Analyse der Mortalität (%)				
Verstorben bis Tag 28	19	43	15	< 0,0001
Verstorben bis Tag 90	30	54	27	< 0,0001
Länge des ITS-Aufenthalts (Tage)		17,6 ± 13,0	14,2 ± 15,0	0,0278
Tage ohne Organunterstützung (Tage):				
Beatmungsfreie Tage		4 ± 5	5 ± 4	0,1574
Vasopressorfreie Tage		7 ± 6	11 ± 7	0,0030
Dialysefreie Tage		11 ± 8	14 ± 8	0,0002
Entzündungswerte				
Leukozyten (1000/µl)		15 ± 6	13 ± 5	0,1162
CRP (mg/l) (n)		156 ± 76 (29)	152 ± 87 (201)	0,6213
Procalcitonin (ng/dl) (n)		5,1 ± 7,3 (47)	4,4 ± 11,3 (374)	0,0061
Nieren- und Leberwerte				
Urinproduktion (ml/d)		2161 ± 1767	3175 ± 1295	< 0,0001
Urinproduktion (ml/kg/h)		1,0 ± 0,9	1,7 ± 0,8	< 0,0001
Kreatinin (mg/dl)		2,1 ± 1,2	1,1 ± 0,9	< 0,0001
Kreatinin-Clearance (ml/min)		55 ± 37	113 ± 72	< 0,0001
Alanin-Aminotransferase (IU/l)		76 ± 152	105 ± 217	0,0171
Aspartat-Aminotransferase (IU/l)		181 ± 331	196 ± 712	0,6239
Bilirubin (mg/dl)		1,4 ± 1,6	1,2 ± 2,1	0,2377
Zusätzliche Laborwerte				
Laktat (mmol/l)		2,2 ± 1,7	1,6 ± 0,9	0,0019
Base Excess (mmol/l)		0,6 ± 5,3	3,0 ± 4,0	0,0014
Thrombozyten (1000/µl)		248 ± 162	315 ± 156	0,0004
Hämatokrit (%)		27,4 ± 2,7	27,7 ± 3,6	0,8515

Daten angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.
Modifiziert nach Mansur et al.(2015)

3.3 Morbidität und Organdysfunktion

Bezogen auf den 28-Tage-Beobachtungszeitraum auf der ITS betrug der Haupt-SOFA-Score des gesamten Patientenkollektivs (6,8 ± 3,6) (Tab. 16). Analysen der organspezifischen SOFA-Scores für das Gesamtkollektiv zeigten die höchsten Scores für die Organsysteme Lunge (1,9 ± 0,8), Herz/Kreislauf (1,5 ± 1,0) und ZNS (1,9 ± 1,1). Um den Effekt der CKD, als Variable für die Mortalität, auf die Krankheitsschwere und das Ausmaß der Organschädigung über den Gesamtverlauf des Aufenthalts auf ITS zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv von 482 in zwei Gruppen unterteilt. Patienten mit CKD (n = 56) und Patienten ohne CKD (n = 426). Für beiden Gruppen wurden getrennte Haupt-SOFA-Scores und organspezifische SOFA-Scores errechnet und miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit CKD einen signifikant höheren Haupt-SOFA-Wert aufwiesen, als die Patienten ohne CKD (mit CKD: 8,9 ± 4,0 und ohne CKD: 6,5 ± 3,4; *p = 0,0001)* (Tab. 16). In der Gruppe der Patienten mit CKD zeigten sich signifikant höhere SOFA-Scores an drei Organsystemen*: Niere (mit CKD: 1,8 ± 1,4; ohne CKD: 0,7 ± 1,7; p < 0,0001), Herz/Kreislauf (mit CKD: 1,9 ± 1,1; ohne CKD: 1,4 ± 0,9; p = 0,0012)* und *Gerinnung (mit CKD: 0,6 ± 0,8; ohne CKD: 0,3 ± 0,5; p = 0,0242)*. Die SOFA-Scores der verbliebenen Organsysteme (Lunge, ZNS und Leber) unterscheiden sich in beiden Gruppen nur im geringen Maße und erweisen sich als nicht signifikant (Tab. 16). Betrachtet man die Notwendigkeit und Dauer der organunterstützenden Maßnahmen in beiden Gruppen, zeigen sich auch hier negative Werte für die Patienten mit CKD. Patienten mit CKD hatten weniger vasopressor-freie Tage (mit CKD: 7 ± 6 Tage; ohne CKD: 11 ± 7; *p = 0,0002*) sowie weniger dialyse-freie Tage (mit CKD: 11 ± 8; ohne CKD: 14 ± 8; *p = 0,0030*). Bezüglich der beatmungsfreien Tage zeigte sich kein Unterscheid in den Gruppen.

3.4 Subgruppenanalyse der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Um die Ergebnisse der Untersuchung zu stützen, wurden die Patientenakten der 56 Studienteilnehmer mit einer chronischen Nierenerkrankung (12%) eingesehen und der genaue Nierenstatus kurz vor und bei Sepsisbeginn erfasst. Folgende Daten wurden verglichen: *Stadien der Niereninsuffizienz, Kreatininwerte vor/nach Sepsisbeginn, GFR vor/nach Sepsisbeginn, Dialysepflicht vor Sepsisbeginn, Dialysepflicht nach ITS-Entlassung und Zustand nach ITS-Aufenthalt (Tab. 17).* Durch die Ermittlung des Nierenstatus der CKD-Patienten wurden die Zusammenhänge zwischen den verminderten Nierenwerten (Serum-Kreatinin/GFR), einem erhöhten Grad der Niereninsuffizienz und einem verschlechterten Krankheitsergebnis in der CKD-Patientengruppe aufgezeigt (Tab 17.). Des Weiteren wurde gezeigt wie viele der CKD-Patienten innerhalb des 90-Tage-Beobachtungszeitraums verstorben sind und ob die verbliebenen Patienten nach der Entlassung aus der ITS dialysepflichtig waren oder nicht.

Von 55 der 56 CKD-Patienten standen die Patientenakten für die Datenerhebung zur Verfügung. Eine der Patientenakten lag den Archiven des Uniklinikums Göttingen nicht mehr vor und die nötigen Informationen selbiger Patientennummer aus dem *ICCA* reichten für den direkten Vergleich mit den übrigen 55 Patientenakten nicht aus. Die folgenden Auswertungen beziehen sich daher nur auf 55 der 56 CKD-Patienten. Von diesen 55 Studien-Patienten mit CKD verstarben 28 (51 %) innerhalb des 90-Tage-Beobachtungszeitraums, 27 überlebten (49 %). Nach Entlassung aus der ITS verblieben 42 % der CKD-Patienten ohne Dialysepflicht, während 7 % dialysepflichtig waren. Die Auswertung und Darstellung der Nierenwerte in der Gruppe der Patienten mit CKD dient als Bekräftigung des Hauptergebnisses.

Tabelle 17: Subgruppenanalyse der CKD-Patienten

Nierenwerte der 55 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz					
	Alle (n = 55)	**Vor Sepsisbeginn**		**Nach Sepsisbeginn**	
		Kreatinin (mg/dl)[3]	**GFR** (ml/min/1,73m²)	**Kreatinin** (mg/dl)[3]	**GFR** (ml/min/1,73m²)
Stadien der Niereninsuffizienz I-V (n)					
Grad I	1	0,52	112,3	0,63	90,0
Grad II	15	1,55 ± 0,7	53,4 ± 26,4	1,57 ± 1,0	53,0 ± 27,4
Grad III	22	1,67 ± 0,5	41,5 ± 10,5	1,80 ± 0,8	41,9 ± 14,6
Grad IV	14	3,30 ± 1,5	20,6 ± 9,2	3,35 ± 1,7	23,2 ± 13,0
Grad V	3	7,26 ± 1,4	6,9 ± 1,3	5,68 ± 1,0	9,1 ± 0,4
Dialysepflicht vor Sepsisbeginn (%)					
Ja	20				
Nein	80				
Nierenstatus nach ITS-Entlassung (%)					
Verstorben	51				
bestehende CKD *mit* Dialyse	7				
bestehende CKD *ohne* Dialyse	42				

Normalwert Kreatinin Männer: 0,5 - 1,1 mg/d
Normalwert Kreatinin Frauen: 0,5 - 0,9 mg/dl

4 Diskussion

In der Vergangenheit wurde durch verschiedene Studien, wie der von Pittet et al. (1993), Alberti et al. (2003) oder Wang et al. (2012) bekannt, dass die Sepsis durch angeborene und erworbene Faktoren oder durch Begleiterkrankungen beeinflusst werden kann (Esper et al. 2006). In der vorliegenden Inaugural-Dissertation wurden an einem Patientenkollektiv von 482 Sepsispatienten der ITSs der UMG die häufigsten vorbestehenden chronischen Erkrankungen eruiert und folgend deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die 90-Tage-Sterblichkeit untersucht. Dabei ergaben sich die Vorerkrankungen aHT (55%), Krebserkrankung (20%), COPD (16%), CKD (12%), IDDM (12%), NDDM (10%), CLD (7%), KHK (7%) und Schlaganfall (6%) als Häufigste. Das Ergebnis der Untersuchung setzt sich aus der Berechnung der Häufigkeit der verschiedenen chronischen Erkrankungen (Tab. 14), der Bestimmung der Morbidität und Organdysfunktionen unter Anwendung des SOFA-Scores (Tab. 16) sowie der statistischen Ermittlung der Mortalitätsrate zusammen (Abb. 10, Tab 15). Es zeigt sich, dass die CKD ein statistisch signifikanter Einflussfaktor für die 90-Tage-Sterblichkeit von Sepsispatienten ist. Daneben erweist sich auch die Krebserkrankung als signifikanter Einflussfaktor für die 90-Tage-Sterblichkeit der Patienten.

Zur genaueren Untersuchung des Einflusses der CKD auf den septischen Krankheitsverlauf des Patientenkollektivs erfolgte eine Unterteilung in zwei Gruppen, Patienten mit CKD und ohne CKD. So konnten die jeweiligen Haupt-SOFA-Scores und die organspezifischen SOFA-Scores beider Gruppen eruier werden und später Rückschlüsse auf das Mortalitätsrisiko in beiden Gruppen gezogen werden (Tab. 16). Die Analyse der Organdysfunktionen zeigt für die Patientengruppe mit CKD einen signifikant höheren Haupt-SOFA-Wert auf (mit CKD: 8,9 ±4,0 und ohne CKD: 6,5 ± 3,4; $p = 0{,}0001$) (Tab. 16), wobei ein erhöhter SOFA-Score mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert ist. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der SOFA-Score für Sepsispatienten ein indirekter Sterblichkeitsprädiktor ist (Vincent et al. 1996; Ferreira et al. 2001; Minne et al. 2008; Innocenti et al. 2017; Karakike et al. 2019). Bei den organspezifischen SOFA-Scores erwiesen sich in der Patientengruppe mit CKD drei Organsysteme als signifikant: *Herz-Kreislaufsystem (mit CKD: 1,9 ± 1,1; ohne CKD:*

1,4 ± 0,9; p = 0,0012), Niere (mit CKD: 1,8 ± 1,4; ohne CKD: 0,7 ± 1,7; p < 0,0001) und Gerinnung (mit CKD: 0,6 ± 0,8; ohne CKD: 0,3 ± 0,5; p = 0,0242). Der erhöhte Herz-Kreislauf-SOFA-Score sowie der überdurchschnittliche Einsatz von Vasopressoren bei Patienten mit CKD (Tab. 16) erweisen sich als konsistent mit früheren Untersuchungen. Die Arbeitsgruppen Go et al. (2004); Bagshaw et al. (2007) und Oppert et al. (2008a) konnten darlegen, dass Sepsispatienten mit Niereninsuffizienz ein größeres Risiko für Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems und einen höheren Bedarf an Vasopressoren aufweisen. So fördert beispielsweise der Vasopressor Noradrenalin die Regulation der Hämodynamik im Zustand des septischen Schocks. Er dient dazu die, trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr, herrschende arterielle Hypotonie zu therapieren. Gleichermaßen erweist sich der Einsatz von Vasopressoren bei der veränderten intrarenalen Hämodynamik eines akuten Nierenversagens als geeignete Therapiemaßnahme. Eine Vielzahl der kardiovaskulären Folgen, die sich auf dem Grund einer CKD entwickeln können, sind in der Medizin bereits bekannt und werden unter dem Begriff chronisches renokardiales Syndrom zusammengefasst, einem Subtyp des kardiorenalen Syndroms. Das kardiorenale Syndrom bezeichne das gleichzeitige Auftreten einer Herz-und Niereninsuffizienz. Herz und Niere beeinflussen sich hierbei gegenseitig und die Funktionseinschränkung des einen Organs zieht die Schädigung des anderen Organs mit sich (John 2012; Salleck und John 2017)**.** Zu den niereninsuffizienzassoziierten kardiovaskulären Komplikationen zählen beispielsweise die Entwicklung einer aHT, eine beschleunigte Artherogenese, eine diastolische Dysfunktion oder die linksventrikulären Hypertrophie (Go et al. 2004; Anders 2005).

Tabelle 18: Pathologische Befunde des Herz-Kreislauf-Systems bei CKD

Häufige niereninsuffizienzassoziierter Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems
Linksherzhypertrophie (> 75%)
Diastolische Dysfunktion (> 50%)
Systolische Funktionseinschränkung (etwa 20%)
Herzklappenveränderungen (50 – 70%)
Arteriosklerose (hoher Pulsdruck; 50 – 80%)
Atherosklerose (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit; 40 – 85%)

Modifiziert nach Girndt (2012)

Der Artherogenese liegen verschiedene Ursachen zu Grunde, dazu zählen proinflammatorische Mechanismen der eingeschränkten Nierenfunktion, Hyperparathyreoidismus, oxidativer Stress und die renale Hypertonie (Anders 2005). In verschiedener In-vivo -und Observationsstudien stellt sich vor allem der sekundäre Hyperparathyreoidismus, der sich schon in frühen Stadien der CKD entwickelt (Tab 7.), als wesentlicher Faktor in der Pathogenese der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten dar (Eller 2014). Die Ursache liegt in der mit ihm verbundenen Entgleisung des Kalzium-Phosphat-Haushalts. Auslösender Faktor des sekundären Hyperparathyreoidismus ist eine gesteigerte Sekretion des Nebenschilddrüsenhormons Parathormon im Verlauf der CKD. Das Hormon reguliert den Kalzium-Spiegel im Blut und seine Überproduktion hat eine Hypokalzämie sowie einer Hyperphosphatämie zu Folge. Unter anderem führt diese Dysregulation des Phosphathaushalts zu den kardiovaskulären Verkalkungen bei CKD (Arasteh und Baenkler 2001; Melk et al. 2013; Eller 2014). Bei nachlassender Nierenfunktion kommt es außerdem zu einer Synthesehemmung eines der wichtigsten Vasodilatatoren, dem Stickstoffmonoxid, während Vasokonstirktoren wie das Thromboxan deutlich erhöht sind. Dieses Ungleichgewicht führt zu einer endothelialen Dysfunktion der Gefäße. Gemeinsam münden die beschriebenen Prozesse in einer Vasokonstriktion der Blutgefäße und führen zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstands (Quack und Rump 2009; Eller 2014). Parallel dazu führt die Niereninsuffizienz zu einer Natriumretention mit dem Resultat

einer vermehrten Flüssigkeitsbelastung des Gefäßsystems und mündet in einem erhöhten Bedarf an kardialer Auswurfleistung. Das Endergebnis ist ein Blutdruckanstieg sowie die adaptive Veränderung des Herz-Kreislauf-Systems im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie (Abb.11) (Melk et al. 2013; Salleck und John 2017).

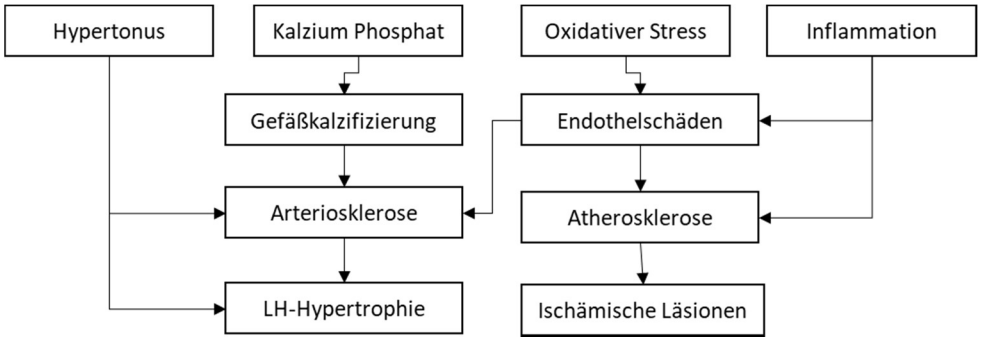

Abbildung 11: Folgen einer chronischen Niereninsuffizienz
Darstellung der Einflussfaktoren, die in verschiedenen Ebenen in die Pathogenese der Arteriosklerose und Atherosklerose eingreifen. *LH Linke Herzhälfte*.
Modifiziert nach (Girndt 2012)

Kardiovaskuläre Komplikationen können bereits in Anfangsphasen der CKD auftreten und sind schon in früheren Untersuchungen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert worden (Go et al. 2004; Anders 2005; Salleck und John 2017).

Der erhöhte Nieren-SOFA-Score sowie der erhöhte Einsatz von Nierenersatztherapie-maßnahmen bei CKD-Patienten sind medizinisch nachvollziehbar. Sepsispatienten mit einer vorbestehenden CKD weisen bereits eine morbide Niere auf und neigen demnach am ehesten zur Entgleisung in ein akutes Nierenversagen (ANV), im Vergleich zu Patienten mit anderen Begleiterkrankungen (Angus et al. 2001; Uchino et al. 2005; Doi et al. 2008; Oppert et al. 2008). Ein akutes Nierenversagen auf dem Boden einer chronischen Niereninsuffizienz wird als *acute on chronic renal failure* (engl.) bezeichnet (Hsu und Hsu 2016). Innerhalb der Sepsis liegen die Ursachen dieser Entgleisung im Sepsis bedingten Kreislaufzusammenbruch und den veränderten Immunmechanismen (Alexander und Flasnoecker 1999; Renz-Polster und Aries 2006). Im Zuge des *acute on chronic renal failure* kann eine extrakorporale Nierenersatztherapie erforderlich werden, welche der Elimination harnpflichtiger Substanzen sowie der Regulation der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase dient (Oppert 2014). Laut Oppert (2014), steigt in diesem kritischen Zustand die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit der Sepsispatienten

von 50% (für die schwerer Sepsis und den septischen Schock allein) auf 70% (für die Kombination schwere Sepsis und ANV) an. Mit den Bemühungen um eine optimierte Sepsistherapie wird in einigen Untersuchungen die Anwendung eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens, nicht nur zur Behandlung des ANV sondern auch zur Entfernung proinflammatorischen Zytokinen, propagiert (Brause et al. 2001; Zhang et al. 2018). Laut der Arbeitsgruppe Brause et al. (2001) hat eine effektive Dialysedosis bei Sepsispatienten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko und bewirkt eine Stabilisierung der Hämodynamik. Sie erzielt einen positiven Effekt bei der Volumensteuerung, der kontinuierlichen Elimination von Urämietoxinen sowie der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes. Die Studiengruppe fordert daher einen verstärkten Forschungseinsatz über die Frage der frühzeitigen Anwendung einer Nierenersatztherapie, denn es besteht die Annahme, dass die Indikation zur Nierenersatztherapie schon bei beginnender Beeinträchtigung der Nierenfunktion gegeben ist (Brause et al. 2001). Neben den oben beschriebenen niereninsuffizienzassoziierten kardiovaskulären Komplikationen spielen auch immunologischen Faktoren eine ausschlaggebende Rolle im Krankheitsverlauf der CKD-Patienten, denn Infektionen stellen die zweithäufigste Todesursache dieser Patientengruppe dar (Girndt 2012; Heemann und Witzke 2016). Die Störung der renalen Stoffwechselaktivität während der CKD ist auf die gestörte GFR zurückzuführen. Neben der Natriumretention kommt es auch zur Retention toxischer Substanzen. So mündet z. B. die Ansammlung von inflammatorischen Zytokinen in einer Schwächung der Immunabwehr (Stenvinkel et al. 1999; Zoccali et al. 2003; Stenvinkel et al. 2005; Carrero et al. 2008). Vanholder und Ringoir (1993) sowie Minnaganti und Cunha (2001) beschreiben in ihren Untersuchungen auch urämiebedingte Leukozytendysfunktionen der Lymphozyten, Monozyten, Neutrophilen und dendritischen Zellen (Pesanti 2001; Lim et al. 2007; Cohen und Hörl 2012). Durch diese Beeinträchtigungen der Immunzellen können schädliche Mikroorganismen nicht ausreichend eliminiert werden und die Infektanfälligkeit steigt (Maizel et al. 2013). Ebenso wird eine häufig gestörte Differenzierung der T-Lymphozyten beschrieben, welches eine additionale Schwächung der Immunfunktionen zur Folge hat (Girndt et al. 1993; Girndt et al. 1999; Girndt et al. 2001; Girndt 2012).

Der erhöhte Blutgerinnungs-SOFA-Score in der Patientengruppe mit CKD (Tab. 16), weist auf eine Thrombozytopenie hin und steht damit in Übereinstimmung mit früheren Studienergebnissen wie den von Boccardo et al. (2004) und Hörl (2006), bei denen Nierenerkrankungen mit Thrombozytendysfunktionen und Thrombozytopenie assoziiert wurden. Hämostatische Störungen stellen bei Patienten mit CKD ein häufiges Phänomen dar und führen nicht selten zu Komplikationen. Das Resultat einer reduzierten Anzahl oder Dysfunktion der Thrombozyten ist eine übermäßige Blutung, die sich bei invasiven Eingriffen oder in Form von Hämatomen, Epistaxis, Hämaturie und selten auch an den inneren Organen manifestiert. Die Ursache liegt im urämischen Zustand der Patienten. Durch die verminderte Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen kommt es zur Ansammlung von Urämietoxinen. Diese sind u.a. für die Störungen der Adhärenz und Aggregation der Thrombozyten an das Subendothel der Gefäße verantwortlich, was zur erhöhten Blutungsneigung führt (Kozek-Langenecker et al. 1999; Escolar et al. 2005; Hörl 2006). Bei 16-55% der urämischen Patienten kommt es zu einer solchen Thrombozytopenie (Hörl 2006). In Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen wurde eine Thrombozytopenie bei Sepsispatienten sogar als unabhängige prognostische Variabel für das Versterben ermittelt (Shapiro et al. 2003; Sharma et al. 2007), womit sie ein zusätzliches Mortalitätsrisiko für Sepsispatienten mit CKD darstellt.

Bei Betrachtung der Pathophysiologie der schweren Sepsis und des septischen Schocks (siehe 1.1.2 Definition und 1.1.5 Pathophysiologie) sowie der schweren Nierenerkrankung werden viele unterschiedliche, teilweise gegenläufige Mechanismen erkennbar (Oppert 2014). Auch wenn diese Mechanismen, die zur signifikanten Verschlechterung des Krankheitszustandes und zum Tod führen noch nicht vollständig erforscht sind, ist davon auszugehen, dass die CKD bedingten kardialen und immunologischen Entwicklungen in Kombination mit dem hämodynamischen Stress, den hämostatischen Störungen und den immunologischen Prozessen einer Sepsis, Begründung für die erhöhte Mortalitätsrate der Sepsispatienten mit CKD sind (Shapiro et al. 2003; Sharma et al. 2007; Kato et al. 2008; Maizel et al. 2013; Mansur et al. 2015; Ammirati 2020).

Nach der CKD erweist sich auch eine Krebserkrankung in der anamnestischen Vorgeschichte des Patientenkollektivs als signifikante prognostische Variable für das

90-Tage-Sterblichkeitsrisiko der Sepsispatienten (KE: *HR*, 1,62; *p = 0,0182*) (Tab. 15). Das Ergebnis deckt sich mit Erkenntnissen früherer Untersuchungen. Beispielsweise konnten Williams et al. (2004) unter Verwendung nationaler Krankenhausdaten von ca. 30.000 Patienten verschiedener US-Staaten zeigen, dass die Sepsis eine der häufigsten Komplikationen bei hospitalisierten Krebspatienten darstellt und dass diese Patienten einen statistisch längeren Krankenhausaufenthalt sowie eine signifikant erhöhte Sterblichkeit aufwiesen. Die Erkenntnisse von Williams et al. (2004) konnten auch im Tierversuch bestätigt werden. So zeigten Fox et al. (2010) an septischen Mäusen mit einer vorbestehenden Krebserkrankung, dass diese deutlich erhöhte Mortalitätsraten aufwiesen, im Vergleich zu septischen Mäusen ohne Krebserkrankung. Die hohe Sterblichkeit dieser Patientengruppe lässt sich auf verschiedene medizinisch schlüssige Faktoren zurückführen, wie zum Beispiel dem Umstand, dass diese Patienten sich häufig schon vor Sepsisbeginn in einem immunkomprimierten Zustand befinden. Dieser wird zumeist durch die immunsuppressive Krebstherapie aber auch durch die Malignität selbst verursacht (Safdar und Armstrong 2001; Gotts und Matthay 2016). Noch lange nachdem eine immunsupprimierende Therapie gegen die Krebserkrankung abgeschlossen ist, weisen die Patienten einen reduzierten Allgemeinzustand mit verminderter Immunabwehr auf. Ebenso können krankheits- oder therapiebedingte Nebenwirkungen wie der Gewichtsverlust durch Diarrhö, Emesis und Mangelernährung zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen (Hauner et al. 2017). Therapieformen wie Chemotherapie, Radiotherapie oder chirurgische Interventionen spielen dabei eine entscheidende Rolle (Danai et al. 2006). Allgemein weisen Patienten mit einer Krebserkrankung häufig verminderte Leukozytenfunktionen auf. Daraus resultiert eine verstärkte Anfälligkeit für weitere Erkrankungen, was eine zusätzliche Belastung des Immunsystems zufolge hat (Safdar und Armstrong 2001; Danai et al. 2006; Fox et al. 2010). Die größte Anfälligkeit besteht dabei für schwere Infektionen und Sepsis. Beide erweisen sich als Haupttodesursache von Patienten mit Krebserkrankungen (Allegretta et al. 1985; Chanock 1993; Fox et al. 2010). Auch unabhängig von der Sepsis gehören Krebserkrankungen in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen (Leischner 2010; Becker und Wahrendorf 2013; Destatis 2015) (Abb.12). Beide Erkrankungen sind schwerwiegend und durch eine stark

verminderte Immunkompetenz der Patienten gekennzeichnet. Ausschlaggebend ist, dass bei beiden Erkrankungen, auch unabhängig voneinander, ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht (Bauer et al. 2006; Dempke 2006; Bertz et al. 2010; Chaudhary et al. 2014). Die Besonderheit der Krebserkrankung liegt darin, dass sie durch Metastasen zur unkontrollierten Schädigung weiterer Organe fähig ist, wobei gleichzeitig mehrere Organe betroffen sein können. Für die Patienten besteht dann nicht nur das Risiko primär an der Krebserkrankung zu versterben, sondern auch an den Folgen der Schädigung weiterer lebenswichtiger Organe (Leischner 2010). Es erscheint daher medizinisch schlüssig, dass ein kombiniertes Auftreten beider Erkrankungen, Sepsis und Krebserkrankung, mit einem stark erhöhten Sterblichkeitsrisiko verknüpft ist.

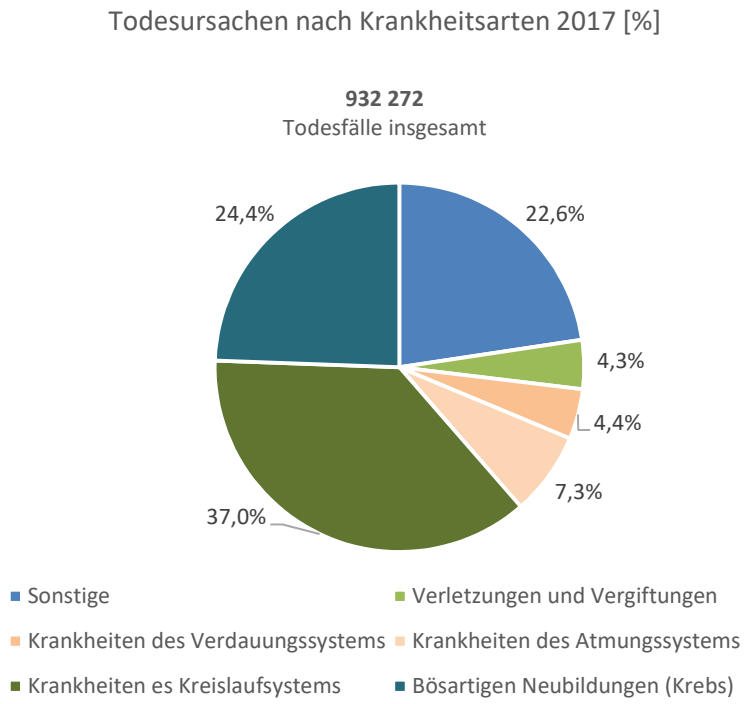

Abbildung 12: Todesursachen nach Krankheitsarten 2017

(Destatis 2017b)
https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html

Auch die Patientengruppe mit einem Diabetes mellitus in der Vorgeschichte weist eine erhöhte Mortalität auf (IDDM *HR*: 1.62; NIDDM *HR*: 1.65). Das Ergebnis stellt eine Bestätigung vorheriger Untersuchungen dar, die zeigten, dass ein gemeinsames Auftreten von DM und Sepsis mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind (Sarnak

und Jaber 2000; Sarnak und Jaber 2001; Koh et al. 2011). In Anbetracht der ursächlichen Faktoren sind diese Erkenntnisse nachvollziehbar. DM-Patienten sind, ähnlich wie Patienten mit Krebserkrankung, schon zu Beginn der Sepsis durch eine Veränderte Immunlage Anfällig für Infektionen (Shah und Hux 2003; Esper et al. 2009). Durch Defekte in den Immunzellen (z. B. die eingeschränkte Funktion der Neutrophilen Granulozyten) sowie einer geschwächten humoralen Immunabwehr entstehen Immundefizite, welche die Prädisposition für Infektionen begründen (Joshi et al. 1999; Koh et al. 2011; Schuetz et al. 2011; Casqueiro et al. 2012). Dennoch erweist sich das Ergebnis bezüglich des DM als statistisch nicht signifikant (IDDM $p = 0{,}0527$; NIDDM $p = 0{,}0684$) und ist somit nicht mit den Ergebnissen bezüglich der CKD oder der Krebserkrankungen in Vergleich zu setzen.

4.1 Einordnung der Untersuchung in die aktuelle Forschung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung knüpfen an frühere Forschungserkenntnisse an, in denen die Einflüsse von Begleiterkrankungen auf die Sepsis oder einer schweren Infektion untersucht wurden (Pittet et al. 1993; Angus et al. 2001; Wang et al. 2012a).
Im Jahr 1993 befasste sich die Arbeitsgruppe Pittet et al. mit der Bedeutung von vorbestehenden Begleiterkrankungen für die Prognose der Sepsis bei schwerkranken Patienten. In ihrer Untersuchung wurden insgesamt 173 Sepsispatienten einbezogen und das Ergebnis zeigte zwei Faktoren, einen hohen APACHE-II-Score und eine hohe Anzahl gleichzeitig bestehender Begleiterkrankungen, als unabhängige Prognosefaktoren für die Mortalität der Sepsispatienten auf. Obwohl in der Studie der Einfluss von sieben Begleiterkrankungen (Nikotinabusus, Alkoholabusus, unheilbare Malignitäten, Diabetes mellitus, Splenektomie, kürzlich durchgeführte Antibiotikatherapie, schwerer chirurgischer Eingriff oder schwere kardiale Erkrankung) ermittelt wurde, hat sich keine Erkrankung im Einzelnen als entscheidender Einflussfaktor oder Prognosefaktor für die Mortalität hervorgehoben. Lediglich summiert ergaben die Erkrankungen neben dem APACHE-II-Score ein signifikantes Ergebnis (Pittet et al. 1993). Hierbei stellt sich der Umstand, dass eine hohe Anzahl an

vorbestehenden Erkrankungen bei schwerkranken Patienten mit Sepsis eine höhere Sterblichkeitswahrscheinlichkeit mit sich bringt, als medizinisch folgerichtig dar.

Auch die Arbeitsgruppe Wang et al., die im Jahr 2012 den Einfluss chronischer Erkrankungen auf das Sepsisrisiko untersuchte, zeigte auf, dass die Summe verschiedener Begleiterkrankungen einen erheblichen Einfluss auf das Sepsisrisiko ausübt. Als Erkrankungen mit dem größten Risikopotential wurden die chronische Lungenerkrankung und die chronische Nierenerkrankung ermittelt (Wang et al. 2012b). Trotz der Erkenntnis um die besondere Rolle der CKD bei Sepsispatienten, bezieht sich das Ergebnis der Untersuchung ausschließlich auf das Risiko an einer Sepsis zu erkranken und beinhaltet keine Auswertungen bezüglich der Mortalitätsraten.

In einer Tierversuchsreihe an septischen Mäusen konnten Doi et al. (2008) klare Zusammenhänge zwischen einer Nierenerkrankung, der Sepsis und einem verschlechterten Krankheitsergebnis aufweisen. In ihrem Ergebnis zeigt die Arbeitsgruppe, dass eine vorbestehende Nierenerkrankung bei Sepsis erkrankten Mäusen ein akutes Nierenversagen fördert und das Krankheitsergebnis bedeutend verschlechtert. Es handelt sich um ein zweistufiges Mausmodell bei dem erst eine Nierenerkrankung durch eine Folsäureinjektion induziert und folgend eine Sepsis abdomineller Genese ausgelöst wurde. Im Gegensatz zu den septischen Mäusen ohne Vorerkrankung, wiesen die septischen Mäuse mit einer vorbestehenden CKD eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate auf. Nachfolgend wurde in derselben Studie gezeigt, dass eine gezielte Behandlung der Nierenerkrankung eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Hämodynamik bei den Mäusen erzielte, was zur Steigerung der Überlebensrate führte (Doi et al. 2008). Die Untersuchungsergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine bestehende Nierenerkrankung den Krankheitsverlauf einer Sepsis beeinflussen und die Mortalitätsrate erhöhen kann und dass eine rechtzeitige Behandlung der Nierenerkrankung zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs führt. Die Untersuchung von Doi et al. (2008) stellt einen bedeutenden Schritt in der bisherigen Forschung dar, wurde jedoch unter Laborbedingungen am Tiermodell erzielt und lässt sich nicht umstandslos auf den menschlichen Organismus und die Klinik übertragen. Sie dient jedoch als wichtiger Wegweiser für weitere Untersuchungen. Als weiterer Ansatz für die vorliegende Untersuchung dienten u.a. die Ergebnisse der Arbeitsgruppen Naqvi und Collins (2006)

und Dalrymple und Go (2008). Sie konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass infektiöse Komplikationen bzw. akute Infektionen bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität und Mortalität haben (Naqvi und Collins 2006; Dalrymple und Go 2008). Die Grundlage beider Untersuchungen sind jedoch allgemeine Infektionen und keine diagnostizierte Sepsis, welche sich sowohl pathophysiologisch als auch im klinischen Verlauf voneinander unterscheiden. Zudem handelt es sich bei den genannten Arbeiten um systematische Übersichtsarbeiten bei denen bereits vorhandene Daten zu den entsprechenden Themen ausgewertet und frühere wissenschaftliche Erkenntnisse zusammengetragen wurden. Ebenso konnte die Arbeitsgruppe Oppert et al. in ihrer Untersuchung im Jahr 2008 einen Zusammenhang zwischen dem akuten Nierenversagen bei Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischen Schock und einer erhöhten Mortalität feststellen (Oppert et al. 2008). Im Vordergrund der Untersuchung steht jedoch das akute Nierenversagen. Die vorbestehende chronische Nierenerkrankung ist nur sekundär untersucht worden und weist kein signifikantes Ergebnis auf. Zusammenfassend kommen die oben beschriebenen Untersuchungen zu folgenden Kernaussagen*: Begleiterkrankungen (vor allem in der Summe) können das Sepsisrisiko erhöhen und Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Sepsispatienten ausüben* (Pittet et al. 1993; Wang et al. 2012b)*, zwischen Nierenerkrankungen und Infektionen bzw. Sepsis besteht ein Zusammenhang, der mit einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufs und einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit assoziiert ist* (Naqvi und Collins 2006; Doi et al. 2008; James et al. 2008; Wang et al. 2012b; Doi 2016) *und eine ANV ist bei Patienten mit Sepsis/schwerer Sepsis/septischen Schock mit einer erhöhten Mortalität assoziiert* (Oppert et al. 2008).

Die vorliegende Untersuchung führt die Forschungserkenntnisse früherer Studien fort. Die Arbeit ist eine prospektive, observatorische Untersuchung, mit dem Fokus auf neun chronischen Vorerkrankungen. Damit hebt sie sich von vorherigen Studien ab, bei denen der Forschungsfokus vornehmlich auf einzelnen oder auf einer kleineren Anzahl chronischer Erkrankungen lag (Sarnak und Jaber 2000; Williams et al. 2004; Esper et al. 2006; Maizel et al. 2013). Die wenigen Arbeiten die gleichzeitig mehrere chronische Erkrankungen untersuchten, waren entweder retrospektiver Natur (Tran et al. 1990; Esper et al. 2006) oder konnten keine mit dieser Untersuchung

vergleichbaren Ergebnisse aufweisen, insbesondere in Bezug auf die unabhängige Prognosefähigkeit einzelner chronischer Erkrankungen für das Sterblichkeitsrisiko von Sepsispatienten. Mehrheitlich stellt sich bei den vorangegangenen Untersuchungen die Summe der Begleiterkrankungen als signifikanter Einflussfaktor für den Krankheitsverlauf dar (Pittet et al. 1993; Wang et al. 2012b). Jene Untersuchungen bei denen das Zusammenwirken zwischen einer Nierenerkrankungen und der Sepsis mit einem negativen Krankheitsergebnis assoziiert wurden, sind retrospektiver Natur (Doi 2016), haben kein signifikantes Ergebnisse bezüglich der CKD und/oder es liegen keine Überlebenszeitanalysen vor (Pittet et al. 1993; Wang et al. 2012; Doi 2016). Andere Arbeiten, welche die Auswirkungen des kombinierten Auftretens einer Nierenerkrankung und einer Infektion bzw. einer Sepsis beschreiben, beziehen sich zumeist auf den Zustand einer akuten Niereninsuffizienz und schließen die CKD als Vorerkrankung aus oder führen sie nur am Rande auf (Schrier und Wang 2004; Oppert et al. 2008; Oppert 2014).

Mit dem gewählten Beobachtungszeitraum von 90 Tagen weist diese Arbeit ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zu früheren Untersuchungen auf. Während bei vorherigen Studien mehrheitlich die Kurzzeit-Sterblichkeit von 28 Tagen als Hauptergebnis-Parameter galt (Tran et al. 1990; Alberti et al. 2001; Alberti et al. 2003; Guidet et al. 2005; Esper et al. 2006; Esper et al. 2009), ist in dieser Untersuchung der Beobachtungszeitraum ausgedehnt worden. Die Entscheidung dazu basiert auf aktuellen Erkenntnissen die besagen, dass die Spätfolgen einer Sepsis nach 28 Tagen noch nicht ausgeprägt sind und somit noch nicht erfasst werden können (Angus 2010; Mira et al. 2017). Dementsprechend rufen Wissenschaftler dazu auf die Beobachtungszeiträume von Sepsis-Studien auf mindestens 60 bis 90 Tage oder länger auszuweiten (Khamsi 2012; Mira et al. 2017). So konnten in dieser Untersuchung die Morbiditäts- und Mortalitätsentwicklungen über einen verlängerten Zeitraum von 90 Tagen aufgezeigt werden (Mansur et al. 2015).

In Bezug auf die Organdysfunktionen bei Sepsispatienten beschreiben Brause et al. (2001), dass trotz aller Fortschritte der intensivmedizinischen Therapie, das Multiorganversagen (MOV) durch eine unverändert hohe Mortalität gekennzeichnet ist und weisen damit auf eine bestehende Problematik im septischen Krankheitsverlauf und in der Sepsistherapie hin. Die Arbeitsgruppe fordert, dass die

Ursachen des MOV weiterhin Kernpunkt zukünftiger Forschung sein sollte. In dieser Arbeit wurden, mit Fokussierung auf die CKD, die organspezifischen SOFA-Scores während des klinischen Verlaufs der Sepsis ermittelt. Mit den organspezifischen SOFA-Werten lassen sich prädisponierte Organe bei einem MOV schon in frühen Phasen erkennen. Die Resultate dazu bieten zukünftig Anlass für ein früheres und gezielteres Therapieren gefährdeter Organe durch eine verbesserte Beatmungsstrategie, eine optimierte Herz-Kreislaufunterstützung zur Kontrolle der Hämodynamik und beispielsweise eine frühzeitige kontinuierliche Nierenersatztherapie nach Brause et al. (2001). Die Ergebnisse der SOFA-Score-Analysen und die Rückschlüsse die sich daraus ziehen lassen, dienen ebenso als Bestätigung für der Relevanz des SOFA-Bewertungssystems in der Intensivmedizin.

Zuletzt hat die vorliegende Inaugural-Dissertation das Ziel, vorherige Untersuchungen zu reevaluieren. Mit der stetigen Weiterentwicklung der Medizin sollten bestehende wissenschaftliche Erkenntnisse regelmäßig kritisch betrachtet und komplettiert werden. Die Ergebnisse der Dissertation wurden im Jahr 2015 in der Fachzeitschrift *Scientific Reports*, herausgegeben durch die Nature Publishing Group, publiziert (Mansur et al. 2015).

4.2 Fazit

Um den klinischen Verlauf und die Folgen einer komplexen Erkrankung wie der Sepsis verstehen zu können, müssen auch die Einflussfaktoren untersucht werden, die das Krankheitseintreten begünstigen, den Krankheitsverlauf beeinflussen und das Mortalitätsrisiko erhöhen. Sobald diese Risikofaktoren ermittelt sind und ihr Einfluss auf die Sepsis verständlich gemacht werden kann, besteht die Möglichkeit frühzeitig adäquate Präventions- und Therapiemaßnahmen zu erstellen. Zukünftig sollte in Forschung und Klinik ein besonderer Fokus auf die CKD gerichtet werden, da sie eine in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitete chronische Erkrankung ist, dessen leichte Ausprägungsformen ungefährlich und gut therapierbar sind, jedoch auch lange unerkannt bleiben können (Anders 2005; Hoffmann 2013). Durch ein gemeinsames Auftreten der CKD mit der Sepsis kann der Krankheitsverlauf lebensbedrohliche Ausmaße annehmen und das Sterblichkeitsrisiko steigern (Go et al. 2004; Oppert et al. 2008; Wang et al. 2011; Wang et al. 2012b; Mansur et al. 2015). Schon bei der Erstdiagnose in den allgemeinmedizinischen Praxen sollten betroffene Patienten über Folgen und Risiken einer CKD und die Zusammenhänge mit einer Infektion aufgeklärt werden. Vor allem sollten die kardiovaskulären Komplikationen der CKD hervorgehoben und entsprechende Therapiemaßnahmen in frühen Krankheitsphasen eingeleitet werden (Collins et al. 2003; Quack und Rump 2009; Melk et al. 2013). Behandlungsstrategien zur Risikominimierung sollten den Betroffenen von Beginn an dargelegt und das Bewusstsein für beide Krankheitsbilder, CKD und Sepsis, gestärkt werden. Dafür sollte schon in den allgemeinmedizinischen Praxen eine frühzeitige fachärztliche Konsultierung oder Überweisung bedacht werden (Ritz et al. 2002; Schulze-Lohoff et al. 2005). Für die Wissenschaft gilt es die komplexen immunologischen Mechanismen innerhalb der Sepsis weiter zu untersuchen und in den Kliniken muss das Auftreten von nosokomialen Infektionen und Sepsis reduziert und bei Vorkommen schneller diagnostiziert und therapiert werden. Nur durch eine zielgerichtete Zusammenarbeit der Allgemeinmediziner, Fachärzte, Kliniken und Wissenschaftler können Sepsis begünstigende Risikofaktoren erkannt und in der Folge risikominimierende Behandlungsmethoden entwickelt werden.

5 Zusammenfassung

Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Sie ist eine komplexe systemische inflammatorische Wirtsreaktion eines Organismus infektiösen Ursprungs, die zu Organschädigungen, Schock und zum Tod führen kann. Mit einer Mortalitätsrate von ca. 50 % für schwere Sepsis und septischen Schock versterben jährlich mehr als 60.000 Menschen deutschlandweit. In der Bundesrepublik gehört die Sepsis zu den häufigsten Todesursachen auf den ITSs. Sie stellt eine enorme Herausforderung für Wissenschaftler und Kliniker dar und ist eine finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem. Der klinische Verlauf einer Sepsis lässt sich durch vorbestehende chronische Erkrankungen negativ beeinflussen. Im Ergebnis dieser Inaugural-Dissertation erweist sich die CKD als statistisch signifikanter Einflussfaktor für die 90-Tage-Sterblichkeit von Sepsispatienten *(p = 0,0002)* und hebt sie sich als unabhängiger Prognosefaktor für das Sterblichkeitsrisiko hervor. Ein kombiniertes Auftreten beider Erkrankungen (CKD und Sepsis) kann das Sterblichkeitsrisiko der Patienten auf bis zu 70 % erhöhen. Als sekundäres Ergebnis der Arbeit erweist sich auch eine Krebserkrankung als signifikanter Einflussfaktor für die 90-Tage-Sterblichkeit von Sepsispatienten (*p = 0,0182*). Nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die Krebserkrankung die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Unabhängig von der Sepsis befinden sich Patienten mit einer Krebserkrankung zumeist in einem immunkomprimierten Zustand, welcher durch die Krebstherapie oder durch die Malignität der Erkrankung selbst verursacht wird. In der Folge erscheint das erhöhte Sterblichkeitsrisiko, bei einem kombinierten Auftreten beider lebensbedrohlicher Erkrankungen, als medizinisch schlüssig.

6 Literaturverzeichnis

Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R et al. (2001): Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 28, 108–121

Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR (2003): Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. Am J Respir Crit Care Med 168, 77-84

Alexander K, Flasnoecker M (Hrsg.): Thiemes innere Medizin: TIM. Thieme, Stuttgart 1999

Allegretta GJ, Weisman SJ, Altman AJ (1985): Oncologic emergencies II. Hematologic and infectious complications of cancer and cancer treatment. Pediatr Clin North Am 32, 613–624

Alwan A: Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization, Schweiz 2011

Ammirati AL (2020): Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Médica Bras 66, 3–9

Anders HJ (2005): Chronische Niereninsuffizienz. Med Klin 100, 714–721

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

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, 1303–1310

Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendoca A, Passariello M, Riccioni L, Osborn J (1999): Application of SOFA score to trauma patients. Intensive Care Med 25, 389–394

Arastéh K, Baenkler HW: Duale Reihe Innere Medizin. 2.,vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage; Thieme, Stuttgart 2001

Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N (2007): Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2, 431–439

Bahr MJ, Manns MP (1999): Leberzirrhose. Internist 40, 1308–1322

Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, Matta B, Pickard JD (2004): Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75, 161–162

Bauer M, Kortgen A (2012): Leberdysfunktion beim Intensivpatienten. Anästhesiol Intensiv 9, 470–487

Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K (2006): Sepsis. Anaesthesist 55, 835–845

Becker N, Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland/Atlas of Cancer Mortality in the Federal Republic of Germany 1981–1990. Springer 2013

Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth BM, Wolf, Robert Koch-Institut (Hrsg) (2010): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Robert Koch-Inst Berlin 2010

Blum (2006): Chronische Hepatitis–Aktuelle Diagnostik. Praxis 95, 1271–1274

Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M (2004): Platelet Dysfunction in Renal Failure. Semin Thromb Hemost 30, 579–589

Böhm K, Mardorf S, Nöthen M, Schelhase T, Hoffmann E, Hokema A, Menning S, Schüz B, Sulmann D, Tesch-Römer C, Statistischen Bundesamt (Hrsg), Deutschen Zentrums für Altersfragen (Hrsg), Robert Koch-Instituts (Hrsg) et al. (2009): Gesundheit und Krankheit im Alter. Robert Koch-Inst, Berlin 2009

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

Brändli O, Russi EW (2008): COPD–eine chronische Krankheit auf dem Vormarsch. Thorax 63, 768–74

Brause M, Grabensee B, Heering P (2001): Elimination von Mediatoren durch kontinuierliche Nierenersatzverfahren. Intensivmed Notfallmedizin 38, 471–478

Bungeroth U: Pneumologie (Basics). 2., überarb. Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2010

Cajöri G, Lindner M, Christ M (2019): Früherkennung von Sepsis- die Perspektive Rettungsdienst. Notf Rettungsmedizin 22, 189–197

Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P (2008): Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? Blood Purif 26, 291–299

Casqueiro Juliana, Casqueiro Janine, Alves C, (2012): Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab 16, 27-36

Chanock S (1993): Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. Hematol Oncol Clin North Am 7, 771–793

Chaudhary T, Hohenstein DC, Bayer O (2014): Die goldene Stunde der Sepsis. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin 109, 104–108

Chiavone PA, Sens YA dos S (2003): Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. Sao Paulo Med J 121, 53–57

Christ M, Brunkhorst FM (2019): Sepsis–jede Minute zählt. Notf Rettungsmedizin 22, 182–183

Cohen G, Hörl WH (2012): Immune dysfunction in uremia—an update. Toxins 4, 962–990

Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA (2003): Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. Kidney Int 64, 24–31

Dalrymple LS, Go AS (2008): Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 3, 1487–1493

Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS (2006): The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. Chest J 129, 1432–1440

Dempke W (Hrsg.): Lehrbuch Hämato-Onkologie: Hämatologie - Onkologie - Hämostaseologie. 1. Aufl; Huber, Bern 2006

Doi K (2016): Role of kidney injury in sepsis. J Intensive Care 4, 1-6

Doi K, Leelahavanichkul A, Hu X, Sidransky KL, Zhou H, Qin Y, Eisner C, Schnermann J, Yuen PS, Star RA (2008): Pre-existing renal disease promotes sepsis-induced acute kidney injury and worsens outcome. Kidney Int 74, 1017–1025

Dollinger MM, Fechner L, Fleig WE (2005): Frühdiagnostik von Lebererkrankungen. Internist 46, 411–420

Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H (2007): Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. Crit Care Med 35, 763–768

Eller K (2014): Kardiovaskuläre Komplikationen des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. J Für Miner Muskuloskelettale Erkrank 21, 10–13

Engel C, Brunkhorst FM, Löffler M, Reinhart K (2007a): Diagnose und Epidemiologie der Sepsis. Med Welt 58, 307–310

Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S (2007b): Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 33, 606–618

Engelmann L, Schuster HP: Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Steinkopff, Darmstadt 2006

Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A (2005): Uremic platelet dysfunction: past and present. Curr Hematol Rep 4, 359-367

Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS (2006): The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. Crit Care Med 34, 2576–2582

Esper AM, Moss M, Martin GS (2009): The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study. Crit Care 13, 1–6

European Society of Cardiology: Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. ESC Pocket Guideline. 2013

Falcão ALE, de Almeida Barros AG, Bezerra AAM, Ferreira NL, Logato CM, Silva FP, do Monte ABFO, Tonella RM, de Figueiredo LC, Moreno R (2019): The prognostic accuracy evaluation of SAPS 3, SOFA and APACHE II scores for mortality prediction in the surgical ICU: an external validation study and decision-making analysis. Ann Intensive Care 9, 1-10

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL (2001): Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. Jama 286, 1754–1758

Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K (2016a): Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med 193, 259–272

Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K (2016b): Hospital incidence and mortality rates of sepsis: an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. Dtsch Ärztebl Int 113, 159-166

Fox AC, Robertson CM, Belt B, Clark AT, Chang KC, Leathersich AM, Dominguez JA, Perrone EE, Dunne WM, Hotchkiss RS, et al. (2010): Cancer causes increased mortality and is associated with altered apoptosis in murine sepsis: Crit Care Med 38, 886–893

Fuchs A, Pletz MW, Kaasch AJ (2019): Sepsis-Diagnostik und empirische Therapie in der Notaufnahme. Notf Rettungsmedizin 22, 198–204

Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J (2004): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlin DDG-Aktual 5, 1–12

Girndt M (2012): Klinische Probleme der Urämie. Internist 53, 817–822

Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B (1993): T cell activation defect in hemodialysis patients: evidence for a role of the B7/CD28 pathway. Kidney Int 44, 359–359

Girndt M, Sester U, Sester M, Kaul H, Köhler H (1999): Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 14, 2807–2810

Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H (2001): Molecular aspects of T–and B-cell function in uremia. Kidney Int 59, 206–211

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C (2004): Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 351, 1296–1305

Göke B, Pusl T (2005): Alkoholische und Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis. Gastroenterology 129, 113–121

Gotts JE, Matthay MA (2016): Sepsis: pathophysiology and clinical management. Bmj 353, i1585

Gründling M, Gibb S, Kühn A (2019): Notfall Sepsis: Erkennen, Diagnose, Therapie. Intensivmed Up2date 15, 291–305

Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D (2005): Incidence and Impact of Organ Dysfunctions Associated With Sepsis. Chest 127, 942–951

Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A (2017): Changing definitions of sepsis. Turk J Anaesthesiol Reanim 45, 129-138

Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, Bogousslavsky J (2001): Empfehlungen der Europäischen Schlaganfall-Initiative zur Versorgung und Behandlung des Schlaganfalls. Intensivmed Notfallmedizin 38, 454–470

Hahn EG, Riemann JF (Hrsg.): Klinische Gastroenterologie: in 2 Bänden. Thieme, Stuttgart 1999

Hantke M, Holzer K, Thöne S, Schmandra T, Hanisch E (2000): Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder Beziehungen zu MOD-und APACHE-II-Score. Chir 71, 1270–1276

Hauner K, Maisch P, Retz M (2017): Nebenwirkungen der Chemotherapie. Urol 56, 472–479

Hauser AB, Stinghen AE, Kato S, Bucharles S, Aita C, Yuzawa Y, Pecoits-Filho R (2008): Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. Perit Dial Int 28, 183–187

Hausmann S, Blum HE, Allgaier HP (2006): Erhöhte Leberwerte-was nun? Differenzialdiagnostik hepatobiliärer Erkrankungen. Z Allg Med 82, 352–367

Heemann U, Witzke O (2016): Infektionen und Nephrologie. Nephrol 11, 382–382

Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C, Robert Koch-Institut (Hrsg) (2011): Diabetes mellitus in Deutschland (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Robert Koch-Inst, Berlin 2011

Hellbrück R: Chi-Quadrat Tests. In: Angewandte Statistik mit R. Gabler, Wiesbaden 2009, 91-106

Hoffmann JN: Niereninsuffizienz und Nierenersatztherapie. In: Jauch KW, Mutschler W, Hoffmann JN, Kanz KG (Hrsg.): Chirurgie Basisweiterbildung. Springer Berlin Heidelberg 2013, 703–708

Hörl WH (2006): Thrombozytopathie und Blutungskomplikationen bei Urämie. Wien Klin Wochenschr 118, 134–150

Hsu RK, Hsu C (2016): The Role of Acute Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. Semin Nephrol 36, 283–292

Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, De Villa E, Conti A, Zanobetti M, Pini R (2017): SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. Intern Emerg Med 13, 405–412

Jacobs S, Chang RWS, Lee B (1987): One year's experience with the APACHE II severity of disease classification system in a general intensive care unit. Anaesthesia 42, 738–744

James MT, Laupland KB, Tonelli M, Manns BJ, Culleton BF, Hemmelgarn BR (2008): Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis. Arch Intern Med 168, 2333–2339

Jauch KW, Mutschler W, Hoffmann JN, Kanz KG: Chirurgie Basisweiterbildung: In 100 Schritten durch den Common Trunk. Springer 2012

John S (2012): Niere und Sepsis. Nephrol 7, 298–306

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, 1649-1654

Jones C (1979): Glasgow Coma Scale. J ET Nurs 79, 1551–1557

Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW (1999): Infections in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 341, 1906–1912

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch-Inst, Berlin 2012

Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) et al. (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. Robert Koch-Inst, Berlin 2015

Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, Routsi C, Vincent JL, Giamarellos-Bourboulis EJ (2019): The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. Crit Care 23, 1–8

Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, Tranaeus A, Stenvinkel P, Lindholm B (2008): Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. Clin J Am Soc Nephrol 3, 1526–1533

Khamsi R (2012): Execution of sepsis trials needs an overhaul, experts say. Nat Med 18, 998–999

Kintscher U, Böhm M, Goss F, Kolloch R, Kreutz R, Schmieder R, Schunkert H (2014): Kommentar zur 2013-ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie. Kardiologe 8, 223–230

Knaus WA (1991): The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest J 100, 1619-1636

Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE (1981): APACHE—acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system: Crit Care Med 9, 591–597

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 13, 818–829

Koczulla DAR, Greulich T, Bals R, Vogelmeier C (2009): COPD-Exazerbation und Intensivtherapie. Intensivmed Notfallmedizin 46, 186–192

Koh GCKW, Peacock SJ, Poll T van der, Wiersinga WJ (2011): The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31, 379–388

Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T: Pneumologie: Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis. Georg Thieme 2014

Kozek-Langenecker SA, Masaki T, Mohammad H, Green W, Mohammad SF, Cheung AK (1999): Fibrinogen fragments and platelet dysfunction in uremia. Kidney Int 56, 299–305

Kretz FJ, Teufel F, Kretz-Teufel (Hrsg.): Anästhesie und Intensivmedizin: mit 137 Tabellen. 1. Auflage; Springer, Heidelberg 2006

Kuhlmann U, Alscher DM (Hrsg.): Nephrologie: Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren ; 224 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2003

Kuntz E, Kuntz HD: Praktische Hepatologie: Historie, Morphologie, Biochemie, Diagnostik, Klinik, Therapie. Barth, Heidelberg 1998

Larvin M, Mcmahon M (1989): APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. The Lancet 334, 201–205

Leelahavanichkul A, Huang Y, Hu X, Zhou H, Tsuji T, Chen R, Kopp JB, Schnermann J, Yuen PS, Star RA (2011): Chronic kidney disease worsens sepsis and sepsis-induced acute kidney injury by releasing High Mobility Group Box Protein-1. Kidney Int 80, 1198–1211

Leischner H: Basics Onkologie (Basics). 2. Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2010

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003): 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. Intensive Care Med 29, 530–538

Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT (2007): Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. Kidney Int 72, 1138–1148

Löwel H (2006): Themenheft 33 - Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Robert Koch-Inst 33

Maier KP: Hepatitis - Hepatitisfolgen: Praxis der Diagnostik, Therapie und Prophylaxe akuter und chronischer Lebererkrankungen. 5., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2000a

Maizel J, Deransy R, Dehedin B, Secq E, Zogheib E, Lewandowski E, Tribouilloy C, Massy ZA, Choukroun G, Slama M (2013): Impact of non-dialysis chronic kidney disease on survival in patients with septic shock. BMC Nephrol 14, 1-8

Mannino DM, Buist AS (2007): Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. The Lancet 370, 765–773

Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Frederik Popov A, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015): Chronic kidney disease is associated with a higher 90-day mortality than other chronic medical conditions in patients with sepsis. Sci Rep 5, 10539

Marischler C: Basics Endokrinologie (Basics). 1. Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2007

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003): The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 348, 1546–1554

Marx G, Schäfer M, Briegel J (2016): Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. Intensive Care Med 42, 1980–1989

Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M: Neurologie (Duale Reihe). 7., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2013

Mattner F, Bange F, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF (2012): Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. Dtsch Ärztebl Int 109, 39–45

Melk A, Schildhorn C, Kracht D, Wühl E (2013): Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz. Monatsschr Kinderheilkd 161, 1004–1010

Minnaganti VR, Cunha BA (2001): Infections associated with uremia and dialysis. Infect Dis Clin North Am 15, 385–406

Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E (2008): Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. Crit Care 12, 1-13

Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, Moore FA, Moldawer LL (2017): Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome: Crit Care Med 45, 253–262

Moerer DO, Burchardi H (2004): Epidemiologie und Kosten der Sepsis. Klinikarzt 33, 177–180

Moerer DO, Burchardi H (2006): Kosten der Sepsis. Anaesthesist 55, 36–42

Moerer DO, Quintel M (2009): Definition, Epidemiologie und ökonomische Aspekte der Sepsis bei Erwachsenen. Internist 50, 788–798

Moss M (2005): Epidemiology of sepsis: race, sex, and chronic alcohol abuse. Clin Infect Dis 41, 490–497

Napolitano LM (2018): Sepsis 2018: definitions and guideline changes. Surg Infect 19, 117–125

Naqvi SB, Collins AJ (2006): Infectious complications in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 13, 199–204

Niederbichler AD, Ipaktchi K, Jokuszies A, Hirsch T, Altintas MA, Handschin AE, Busch KH, Gellert M, Steinau HU, Vogt PM, Steinsträsser L (2009): Chirurgische Intensivmedizin: Aktuelle Therapiekonzepte septischer Erkrankungen. Chir 80, 934–946

Oppert M (2014): Akute Nierenschädigung und Sepsis. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin 109, 331–335

Oppert M (2016): Der septische Patient. Med Klin - Intensivmed Notfallmedizin 111, 290–294

Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S, Sepnet GCNS (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, 904–909

Pesanti EL (2001): Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. Infect Dis Clin North Am 15, 813–832

Pinto M: Basics Neurologie (Basics). 2., vollst. überarb. Aufl., [Nachdr.] 2; Elsevier, Urban & Fischer, München 2011

Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM (1993): Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. Intensive Care Med 19, 265–272

Pschyrembel W: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: Mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica. 266. neubearb. Aufl; De Gruyter, Berlin 2014

Pschyrembel W: Pschyrembel klinisches Wörterbuch 2012. 263., neu bearbeitete und erweiterte Aufl; De Gruyter, Berlin 2011

Quack I, Rump LC (2009): Niere und Hypertonie. Internist 50, 410–422

Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S (2017): Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. N Engl J Med 377, 414–417

Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S et al. (2010): Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Intensivmed Notfallmedizin 47, 185–207

Renz-Polster H, Aries SP (Hrsg.): Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt - greifbar - verständlich. 3. Aufl., 1. Nachdr; Elsevier, Urban & Fischer, München 2006

Ritz E, Zeier M, Kunn KW, Kutemeyer H (2002): Chronische Niereninsuffizienz - Patienten werden zu spat zum Nephrologen überwiesen. Dtsch Ärztebl 99, 2021–2022

Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, Dellinger RP, Levy MM, Poeze M, Committee SSCS (2009): An international survey: Public awareness and perception of sepsis. Crit Care Med 37, 167–170

Ruehe B: Basics Gastroenterologie (Basics). Nachdr.; Elsevier, Urban & Fischer, München 2005

Safdar A, Armstrong D (2001): Infectious morbidity in critically ill patients with cancer. Crit Care Clin 17, 531–570

Salleck D, John S (2017): Organinteraktionen: Herz und Niere. DMW - Dtsch Med Wochenschr 142, 1348–1356

Sarnak MJ, Jaber BL (2000): Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int 58, 1758–1764

Sarnak MJ, Jaber BL (2001): Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. CHEST J 120, 1883–1887

Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu T (1995): Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. Crit Care Med 23, 1040–1047

Schottmüller H (1914): Wesen und Behandlung der Sepsis. Inn Med 31, 257–280

Schrier RW, Wang W (2004): Acute renal failure and sepsis. N Engl J Med 351, 159–169

Schuetz P, Castro P, Shapiro NI (2011): Diabetes and Sepsis: Preclinical Findings and Clinical Relevance. Diabetes Care 34, 771–778

Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J: Duale Reihe Anästhesie. 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2011

Schulze-Lohoff E, Matthäus T, Weber M (2005): Frühdiagnostik von chronischen Nierenerkrankungen. Internist 46, 378–388

Schumpelick V, Arlt G, Junge K (Hrsg.): Kurzlehrbuch Chirurgie: 187 Tabellen. 8., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2010

Schuster HP, Müller-Werdan U: Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg.): Sepsis und MODS. Springer Berlin Heidelberg 2005

Shah BR, Hux JE (2003): Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. Diabetes Care 26, 510–513

Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW (2003): Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. Crit Care Med 31, 670–675

Sharma B, Sharma M, Majumder M, Steier W, Sangal A, Kalawar M (2007): Thrombocytopenia in septic shock patients-a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome. Anaesth Intensive Care 35, 874–880

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM (2016): The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). Jama 315, 801–810

Sitzer M, Aksu F (Hrsg.): Lehrbuch Neurologie. 1. Aufl; Elsevier, Urban & Fischer, München 2011

Stehr SN, Woest I, Hartog CS, Reinhart K (2012): Sepsis. Internist 54, 63–74

Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T (1999): Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 55, 1899–1911

Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M (2005): IL-10, IL-6, and TNF-α: central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. Kidney Int 67, 1216–1233

Thaller F, Stickler K, Lenhart V, Wenisch C (2006): Sepsis. Wien Klin Wochenschr Educ 1, 93–108

Trampuza A, Zimmerlib W (2003): Pathogenese und Therapie der Sepsis. Schweiz Med Forum. 35; 811–818

Tran DD, Groeneveld AB, Nauta JJ, van Schijndel Strack RJ, Thijs LG (1990): Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. Crit Care Med 18, 474–479

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E (2005): Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. Jama 294, 813–818

Unertl K, Kottler BM (1997): Prognostische scores in der Intensivmedizin. Anästhesist 46, 471–480

Vanholder R, Ringoir S (1993): Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. J Am Soc Nephrol 3, 1541–1554

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter P, Thijs LG (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 22, 707–710

Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998): Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 26, 1793–1800

Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D (2007): Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 61, e1–e40

Wagener C: Einführung in die molekulare Onkologie: Veränderung und Wirkung von Tumorgenen und Tumorproteinen ; 40 Tabellen. Thieme, Stuttgart 1996

Walmrath D, Grimminger F, Seeger W (2001): Schwere Sepsis – neue Therapieverfahren. Internist 42, 1619–1630

Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P (2011): Chronic kidney disease and risk of death from infection. Am J Nephrol 34, 330–336

Wang HE, Shapiro NI, Griffin R, Safford MM, Judd S, Howard G (2012): Chronic medical conditions and risk of sepsis. PLoS One 7, e48307

Wang XW, Niu XG, Li JX, Zhang SS, Jiao XF (2019): SOFA Score Can Effectively Predict the Incidence of Sepsis and 30-Day Mortality in Liver Transplant Patients: A Retrospective Study. Adv Ther 36, 645–651

Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW (2003): Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. Anaesthesist 52, 3–22

Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M (2017): Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. Dtsch Arztebl Int 114, 801–810

Weiß C: Datenanalyse und Modellierung mit Statistica. Oldenbourg, München 2007

Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, Linde-Zwirble W (2004): Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. Crit Care 8, 1–8

Zhang J, Tian J, Sun H, Digvijay K, Neri M, Bhargava V, Yin Y, Ronco C (2018): How Does Continuous Renal Replacement Therapy Affect Septic Acute Kidney Injury? Blood Purif 46, 326–331

Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. DMW - Dtsch Med Wochenschr 132, e42–e44

Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G (2003): Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. Blood Purif 21, 29–36

Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Überlebenszeitanalyse. Dtsch Ärztebl 108, 163–169

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE): Chronische Leberkrankheit und –zirrhose 1998. http://www.gbe-bund.de: Startseite > Krankheiten/ Gesundheitsprobleme > Verdauungsorgane > Chronische Leberkrankheit und -zirrhose > Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22 [Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998]; Zugriff am 20.08.2018

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE): Diagnosedaten der Krankenhäuser 2015 - Die 20 häufigsten Krankenhausdiagnosen. http://www.gbe-bund.de: Startseite > Krankheiten/ Gesundheitsprobleme > Krankheiten allgemein > Tabelle (gestaltbar): Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Behandlungsort (ab 2000) für die häufigsten Diagnosen; Zugriff am 27.07.2018b

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE): Häufigste Diagnosen in Prozent der Behandlungsfälle in Arztpraxen in Nordrhein 2014. https://www.gbe-bund.de: Startseite > Krankheiten/ Gesundheitsprobleme > Krankheiten allgemein > Tabelle (gestaltbar): Häufigste Diagnosen in Praxen; Zugriff am 16.10.2015

Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg): Die 10 häufigsten Todesursachen. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017; https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Gesellschaft Staat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html; Zugriff am 14.06.2018

Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg): Grunddaten der Krankenhäuser - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2012. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2013; https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/ Krankenhaeuser/GrunddatenKrankenhaeuser.html; Zugriff am 16.10.2015a

Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg): Todesursachen nach Krankheitsart 2015. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017; https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten /GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html; Zugriff am 30.07.2018b

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Ashham Mansur und Prof. Dr. José Hinz, beide waren maßgeblich an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt.
Durch Prof. Dr. Ashham Mansur wurde ich Mitglied der GenoSep-Arbeitsgruppe. Als Studienarzt war er täglich ein hilfsbereiter Ansprechpartner und mit seinem Engagement habe ich nicht nur das Thema dieser Untersuchung erarbeitet, durch ihn ist auch die Publikation der Studienergebnisse im *Scientific Reports* der Nature Publishing Group möglich geworden.
Im gleichen Maße möchte ich Prof. Dr. José Hinz danken. Auch er war mir ein ausgezeichneter Betreuer. Dank seiner Unterstützung und Leitung ist diese Dissertationsschrift entstanden. Mit seiner fachlichen Kompetenz und seinen klaren Anleitungen war es mir möglich die aktuellen wissenschaftlichen Standards einzuhalten. Er hat mich innerhalb der 10 Monate als Doktorandin stets begleitet und beraten.

Ein Weiterer Dank gilt dem Team der Medizinischen Statistik, unter der Leitung von PD Dr. Klaus Jung, für die kompetente Betreuung bei der statistischen Auswertung.

Ich möchte mich ausdrücklich bei meinen Mitdoktoraden der Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft bedanken. Sie alle haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und ließen die gemeinsamen, arbeitsreichen Tage kürzer erscheinen.

Ebenso möchte in den Menschen danken die direkt oder indirekt an der vorliegenden Untersuchung beteiligt waren und täglich für eine angenehme Zusammenarbeit gesorgt haben. Dazu gehören:
-Die study nurses Andrea Kernchen und Claudia Ottersbach
-Die Oberärzte der Intensivstationen 0117, 0118 und 1014 der UMG
-Die Stationsärzten und das Pflegepersonal der genannten Stationen

Sowie Thomas Schulze (Klinik für Anästhesiologie) für die Lösung informationstechnischer Probleme.

Besonders herzlich danke ich meinem Ehemann Thorsten Schad, er war mir auf diesem Weg eine stetige Stütze und mein größter Motivator. Auch möchte ich meiner Familie danken, meiner Mutter Dr. Esther Mgale, meinen Geschwistern Pendo Feldmann-Bethe und Matika Mulwande. Sie haben mich während der Arbeit an dieser Dissertation stets ermutigt.