

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

# **Einfluss von Adipositas auf den Krankheitsverlauf sowie die 28- und 90- Tage Mortalität von Patienten mit Sepsis und septischem Schock**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Carolin Böhnke**

aus

Höxter

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuer: Prof. Dr. med. A. Mansur

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. D. Raddatz

### **Prüfungskommission**

Referent: Prof. Dr. med. A. Mansur

Ko-Referent/in: PD Dr. med. T. Perl

Datum der mündlichen Prüfung: 05.07.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss von Adipositas auf den Krankheitsverlauf sowie die 28- und 90- Tage Mortalität von Patienten mit Sepsis und septischem Schock" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....

.....  
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden zum Teil publiziert:

Mewes C, **Böhnke C**, Alexander T, Büttner B, Hinz J, Popov AF, Ghadimi M, Beißbarth T, Raddatz D, Meissner K, et al. (2019): Favorable 90-Day Mortality in Obese Caucasian Patients with Septic Shock According to the Sepsis-3 Definition. *J Clin Med* 9, 46

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Einführung.....	1
1.2 Das Krankheitsbild der Sepsis .....	2
1.2.1 Definition der Sepsis .....	2
1.2.2 Definition des septischen Schocks.....	5
1.2.3 Inzidenz und Epidemiologie der Sepsis .....	6
1.2.4 Pathophysiologie der Sepsis .....	7
1.2.5 Prävention und Therapie der Sepsis .....	9
1.3 Das Krankheitsbild der Adipositas .....	11
1.3.1 Definition der Adipositas .....	11
1.3.2 Inzidenz und Epidemiologie der Adipositas .....	12
1.3.3 Ätiologie der Adipositas .....	13
1.4 Fragestellung.....	15
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>16</b>
2.1 Das Patientenkollektiv .....	16
2.2 Die Datenerhebung .....	17
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.2.2 Die Einwilligungserklärung .....	17
2.2.3 Der Erfassungsbogen.....	18
2.2.4 Das Patientendatenmanagement .....	20
2.3 Auswertung und Statistik.....	24
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1 Aufteilung des Patientenkollektivs .....	25
3.2 Patientenbasischarakteristika zum Einschlusszeitpunkt .....	26
3.2.1 Patienten mit Sepsis.....	26
3.2.2 Patienten im septischen Schock .....	27
3.3 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen.....	29
3.3.1 Patienten mit Sepsis.....	29
3.3.2 Patienten im septischen Schock .....	32
3.4 Ergebnisse des klinischen Verlaufs .....	36
3.4.1 Patienten mit Sepsis.....	36
3.4.2 Patienten im septischen Schock .....	38
3.5 Mikrobiologische Ergebnisse.....	40
3.5.1 Patienten mit Sepsis.....	40
3.5.2 Patienten im septischen Schock .....	41

---

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>42</b>
4.1	Diskussion der 28- und 90-Tage Mortalitätsraten .....	43
4.2	Diskussion der Patientenbasischarakteristika und des klinischen Verlaufs .....	47
4.3	Limitationen und Fazit.....	54
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>58</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Wechselbeziehungen zwischen Infektion, SIRS und Sepsis.....	3
Abbildung 2: Die Sepsis-3 Definition.....	5
Abbildung 3: Pathophysiologie der Sepsis.....	9
Abbildung 4: APACHE II- <i>Score</i> . ....	20
Abbildung 5: Startseite der Datenbank.....	21
Abbildung 6: Stammdatei der Patienten in der Datenbank.....	22
Abbildung 7: Visite am Patientenbeispiel.....	23
Abbildung 8: Aufteilung des Patientenkollektivs.....	25
Abbildung 9: Kaplan-Meier 28- Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas. ....	29
Abbildung 10: Kaplan-Meier 90- Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas.....	30
Abbildung 11: Kaplan-Meier 28- Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas.....	33
Abbildung 12: Kaplan-Meier 90-Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas.....	33
Abbildung 13: Adipositas und arterielle Hypertonie.....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequential-Organ-Failure-Assessment (SOFA)- <i>Score</i> .....	4
Tabelle 2: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI .....	11
Tabelle 3: Basischarakteristika von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas.....	27
Tabelle 4: Basischarakteristika von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas .....	28
Tabelle 5: 28- Tage <i>Cox</i> -Regressionsanalyse bei Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas .....	31
Tabelle 6: 90- Tage <i>Cox</i> -Regressionsanalyse bei Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas .....	32
Tabelle 7: 28- Tage <i>Cox</i> -Regressionsanalyse bei Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas .....	34
Tabelle 8: 90- Tage <i>Cox</i> -Regressionsanalyse bei Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas .....	35
Tabelle 9: Krankheitsschwere von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas .....	37
Tabelle 10: Krankheitsschwere von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas .....	39
Tabelle 11: Mikrobiologische Ergebnisse und Keime bei Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas .....	40
Tabelle 12: Mikrobiologische Ergebnisse und Keime bei Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas.....	41



## Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i> (dt.: Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
BGA	Blutgasanalyse
BMI	<i>Body Mass Index</i> (dt.: Körpermaßindex)
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> (dt.: chronische Nierenerkrankung)
CLR	C-Typ-Lektin-Rezeptoren
CMV	Zytomegalievirus
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> (dt.: chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRF	<i>Clinical Report Form</i> (dt.: Prüfbogen)
CRP	C-reaktives Protein
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DAMP	<i>Damage-associated molecular patterns</i> (dt.: schadensassoziierte molekulare Muster)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (dt.: Desoxyribonukleinsäure)
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i> (dt.: diagnosebezogene Fallgruppen)
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i> (dt.: Ethylendiamintetraessigsäure)
ESDR	<i>End-stage renal disease</i> (dt.: terminale Nierenerkrankung)
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (dt.: Humanes Immundefizienz-Virus)
HSV	Herpes-Simplex-Virus
ICCA	<i>IntelliSpace Critical Care and Anesthesia</i>
IDDM	<i>Insulin dependent diabetes mellitus</i> (dt.: insulinabhängiger Diabetes mellitus)
IL-1	Interleukin-1
IMC	<i>Intermediate Care</i>
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NIDDM	<i>Non insulin dependent diabetes mellitus</i> (dt.: nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus)
NLR	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain receptors</i> (dt.: Nucleotid-bindende Oligomerisierungsdomänen-ähnliche Rezeptoren)
NYHA	New York Heart Association
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i> (dt.: Pathogen-assoziierte molekulare Muster)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (dt.: Polymerasekettenreaktion)
PIRO	<i>Predisposition, Insult, Response, Organ Dysfunction</i>
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i> (dt.: Mustererkennungsrezeptoren)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKI	Robert Koch-Institut

---

RLR	<i>Retinoic acid inducible gene 1-like receptors</i> (dt.: Retinsäure-induzierbare Gen-I-ähnliche Rezeptoren)
SIRS	Systemisch inflammatorisches Response-Syndrom
SNS	Sympathisches Nervensystem
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Die Begriffsbeschreibung der Sepsis unterliegt im zeitlichen Verlauf diversen Veränderungen. Scheinbar ist die Definition keiner anderen medizinischen Erkrankung so oft diskutiert und verändert worden wie diese. Schon im Jahr 400 v. Chr. hat Hippokrates ein Fieber entdeckt, welches durch eine faulende Materie bedingt wird. Dieses ist circa 1000 n. Chr. von Ibn Sina als „Fäulnis des Blutes“ bezeichnet worden (Kreymann und Wolf 1996). Im Jahr 1914 hat Hugo Schottmüller bei der Jahrestagung für Innere Medizin definiert: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektiv und objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ (Schottmüller 1914).

Laut dem aktuellen Stand der Wissenschaft und der neusten Definition ist eine Sepsis eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine gestörte Reaktion des Wirts auf eine Infektion verursacht wird (Singer et al. 2016). Dennoch zeigt der vielseitige historische Verlauf, dass ein stetiger Wandel der Definition Anlass für Diskussionen bietet und das Krankheitsbild der Sepsis in den Fokus der Wissenschaft rücken lässt (Reinhart et al. 2017).

Das zweite Krankheitsbild, welches Gegenstand dieser Dissertation ist, ist das der Adipositas. Fettleibigkeit, Obesität und Fettsucht sind häufig verwendete Synonyme. Das Wort „Adipositas“ stammt aus dem lateinischen: „Adeps“- das Fett oder „adiposus“- fett sein.

Der Begriff „Adipositas“ ist heutzutage sowohl in den medizinischen als auch in den alltäglichen Sprachgebrauch aufgenommen worden. Letztendlich beschreibt es einen chronischen Zustand, bei dem betroffene Patienten einen erhöhten bis stark erhöhten Anteil an Körperfett bezogen auf die Körpermasse aufweisen (Wabitsch 2014).

Im Jahr 2016 waren laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 39 % der Weltbevölkerung über 18 Jahre übergewichtig und davon 13 % adipös, was annähernd eine Verdreifachung gegenüber 1975 bedeutet (WHO 2019). Dies verdeutlicht auch die zunehmende Relevanz dieses Krankheitsbildes.

Im Verlauf dieser Arbeit werden beide Krankheitsbilder zunächst genauer erläutert, und zudem soll der Einfluss von Adipositas auf die Sepsis evaluiert und diskutiert werden.

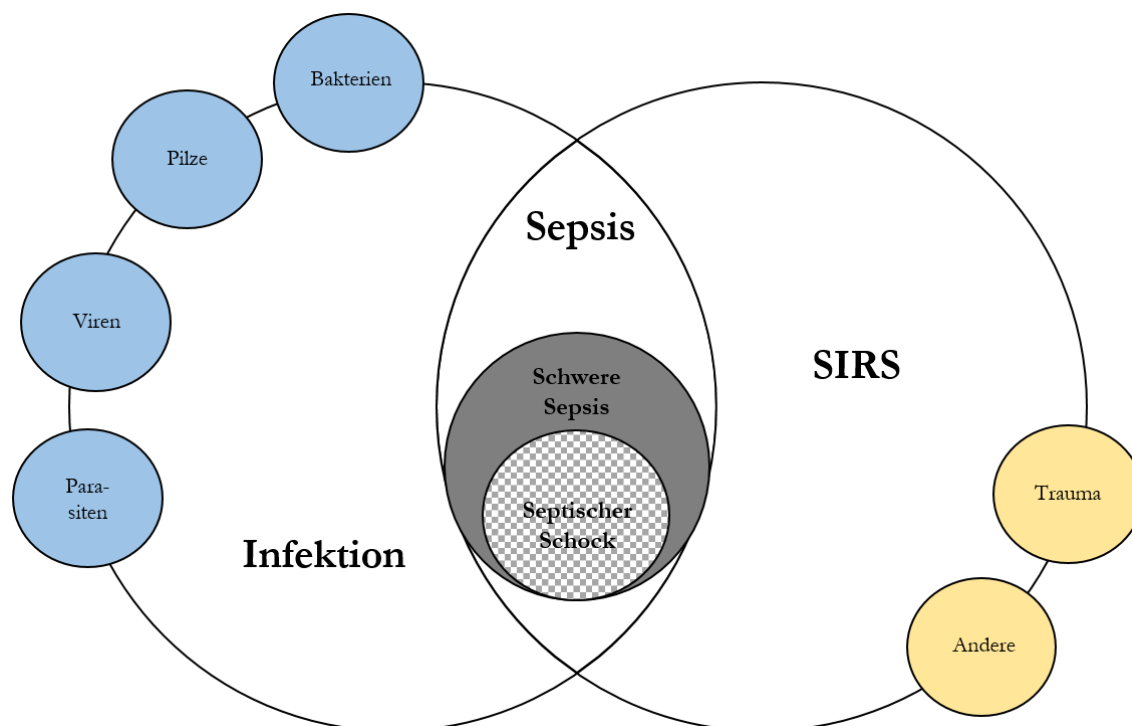
Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei alle Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

## 1.2 Das Krankheitsbild der Sepsis

### 1.2.1 Definition der Sepsis

Die erste internationale Definition der Sepsis geht zurück auf die Ergebnisse der amerikanischen Konsensuskonferenz bestehend aus Vertretern der Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine zur Definition von Sepsis und Organversagen aus dem Jahr 1992 (Bone et al. 1992). Hier erfolgte zunächst eine Einteilung nach Schweregrad in Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock. Im Zuge dessen wurde auch der Begriff des Systemisch inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) eingeführt. Diese systemische, entzündliche Abwehrreaktion des Organismus ist durch vier Kriterien gekennzeichnet: Hyperthermie ( $\geq 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), Tachykardie (Herzfrequenz  $\geq 90/\text{min}$ ), Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 20/\text{min}$ ) oder Hyperventilation, welche durch einen  $\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa}$  bzw.  $33\text{ mmHg}$  in der arteriellen Blutgasanalyse (BGA) bestätigt wird, Leukozytose ( $\geq 12.000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4.000/\text{mm}^3$ ) oder  $> 10\%$  unreife neutrophile Granulozyten im Differenzialblutbild (ACCP/SCCM 1992).

Eine Sepsis wurde nach der Definition von 1992 diagnostiziert, wenn eine systemische Reaktion auf eine Infektion auftrat, die durch mindestens zwei der vier SIRS-Kriterien gekennzeichnet war (Weis et al. 2017). Der Begriff SIRS wurde nur dann eigenständig verwendet, wenn keine Infektion als Ursache vorlag (Bone et al. 1992). Der Begriff schwere Sepsis beinhaltete die zuvor beschriebenen Sepsis-Kriterien und ist zusätzlich assoziiert mit Organdysfunktion (Singer et al. 2016). Darauf aufbauend wurde der septische Schock definiert als schwere Sepsis mit arterieller Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr (Bone et al. 1992). Im Folgenden wird die Definition der Sepsis von 1992 anhand einer Grafik in Abbildung 1 erläutert.



**Abbildung 1: Die Wechselbeziehungen zwischen Infektion, SIRS und Sepsis.** Auf der linken Seite der Abbildung ist der Bereich der Infektion zu sehen. In blau gekennzeichnet sind Faktoren, die eine mögliche Infektion auslösen und dementsprechend eine Sepsis hervorrufen können. Rechts daneben und übergreifend ist der Begriff SIRS dargestellt. In orange zusätzlich die Ursachen, die SIRS auch ohne eine Infektion auslösen können wie beispielsweise Traumata und andere. Im Mittelpunkt dieser Abbildung befindet sich die Sepsis. Laut der Definition von 1992 kann eine Sepsis bei Verschlechterung des Gesundheitszustands in einer schweren Sepsis, hier in dunkelgrau dargestellt, oder einem septischen Schock, hier in grau schraffiert, münden. (Eigene Darstellung, Abb. modifiziert nach Bone et al. 1992).

Durch eine erneute Konsensuskonferenz im Jahr 2001 ist die internationale Definition der Sepsis überprüft worden. Die Konferenz wurde durch 29 Teilnehmer aus Europa und Nordamerika gebildet. Das Ergebnis hat keine wesentlichen Veränderungen hervorgebracht, vielmehr ist die Definition von 1992 bestätigt worden (Levy et al. 2003). Trotzdem sind Verbesserungsvorschläge, klinische sowie laborchemische Parameter und Symptome eingeführt worden, mit dem Ziel eine Sepsis schneller diagnostizieren zu können (Levy et al. 2003). Das vorgestellte PIRO-Konzept („*Predisposition, Insult, Response, Organ Dysfunction*“) sollte analog zu dem Tumorklassifikationssystem TNM ein Modell darstellen, welches Sepsis-Patienten gleichermaßen klassifizieren lässt (Levy et al. 2003). Dies hat sich jedoch als nicht praktikabel herausgestellt und sich somit auch nicht durchgesetzt (Marshall 2014).

Mit dem Ziel die bisherige Sepsis-Definition zu überarbeiten und evidenzbasierte sowie neue klinische Erkenntnisse mit in die Definition der Sepsis einfließen zu lassen, wurde im Jahr 2014 eine neue Konsensuskonferenz gebildet. Die klinischen Erkenntnisse haben sich auf eine Studie von Seymour et al. bezogen, die anhand von über 700.000 Patientendatensätzen die neue Definition der Sepsis validiert hat

(Seymour et al. 2016). Die neue und aktuell gültige internationale Definition von 2016, bekannt als Sepsis-3, beschreibt nun eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsimmunantwort auf eine Infektion verursacht wird (Singer et al. 2016). Die Autoren definieren weiterhin, dass eine Sepsis dann vorliegt, wenn sich der *Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score* (SOFA-Score) im Rahmen einer Infektion um mindestens zwei Punkte verschlechtert. Die SOFA-Parameter in Tabelle 1, die im Zuge der neuen Definition verwendet werden, beziehen sich auf eine Studie von Vincent et al., in der die Autoren 1996 den SOFA-Score definierten und herausarbeiteten, dass dieser Wert keinesfalls ein Prädiktor des Ergebnisses oder *Outcomes* darstellt, sondern vielmehr eine Sequenz von Komplikationen bei einem kritischen Krankheitsverlauf beschreiben soll (Vincent et al. 1996).

**Tabelle 1: Sequential-Organ-Failure-Assessment (SOFA)-Score**

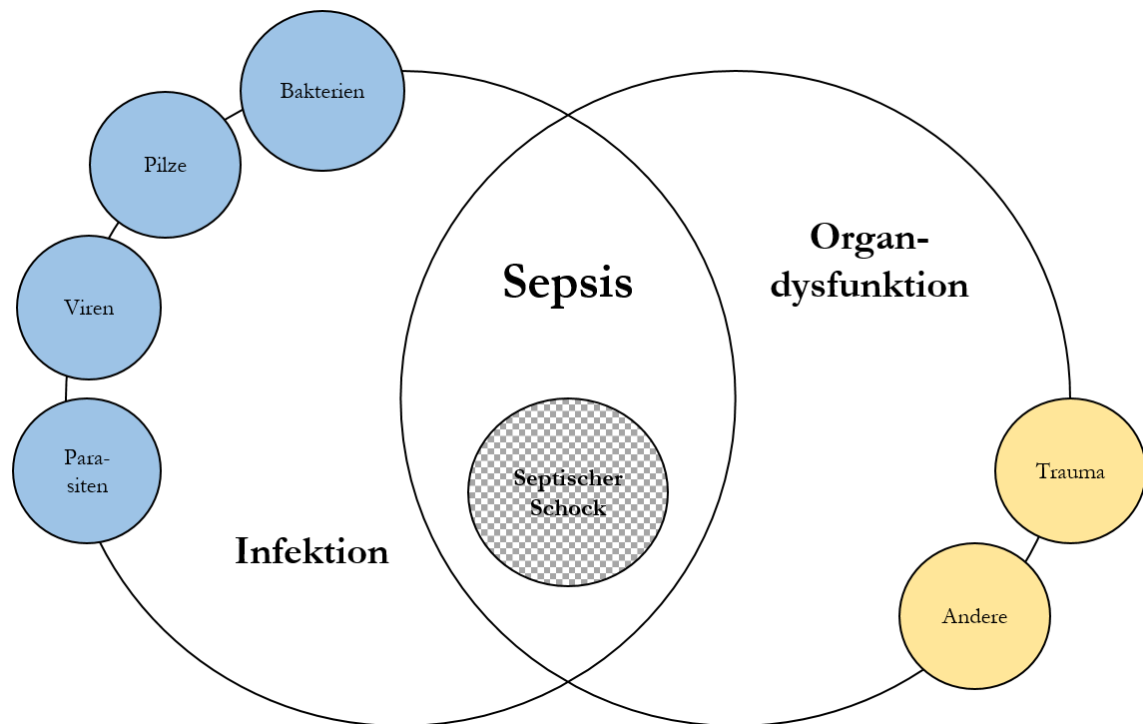
SOFA-Score	1	2	3	4
<b>Respiration</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mmHg (kPa)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) mit respiratorischer Unterstützung	< 100 (13,3) mit respiratori- scher Unterstüt- zung
<b>Koagulation</b> Thrombozyten (x 10 <sup>3</sup> /µl)	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Leber</b> Bilirubin mg/dl (µmol/l)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (204)
<b>Kardiovaskulär</b> Katecholamine (µg/kg/min)	MAD < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin	Dopamin 5,1-15,0 oder (Nor) Adre- nalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder (Nor)Ad- renalin > 0,1
<b>Zentrales Ner- vensystem</b> <i>Glasgow Coma Score</i>	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Niere</b> Kreatinin mg/dl (µmol/l) oder Urin- Output	< 1,2 (110-170)	1,2-1,9 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) < 500 ml/Tag	> 5,0 (440) < 200 ml/Tag

Mit Hilfe der in Tabelle 1 aufgeführten Kategorien auf der linken Seite lässt sich anhand von klinisch erhobenen Parametern der entsprechende *Score* für die einzelne Kategorie errechnen. Bei Addition aller *Scores* erhält man dann den SOFA-Score. (Eigene Tabelle nach Vincent et al. 1996).

Singer et al. (2016) definieren weiterhin, dass bei Patienten ohne eine Organdysfunktion automatisch ein SOFA-Score von null Punkten angenommen wird. Außerdem liegt ab einem SOFA-Score von zwei Punkten ein Mortalitätsrisiko von über 10 % bei stationären Patienten vor (Seymour et al. 2016).

Wie zuvor beschrieben, ist nach der Sepsis-Definition von 1991 zwischen Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock unterschieden worden. Die Definition des septischen Schockes hat sich 2016 ebenfalls verändert, was im weiteren Verlauf noch erläutert wird. Der Begriff „schwere Sepsis“ ist laut der

Sepsis-3 Definition abkömmlich, da jede Form der Sepsis mit einer Organdysfunktion einhergeht (Singer et al. 2016). Im Folgenden ist die hier erläuterte Sepsis-3 Definition ebenfalls grafisch in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2: Die Sepsis-3 Definition.** Die Abbildung 2 zeigt die veränderte Definition der Sepsis modifiziert nach (Weis et al. 2017). Im linken Teil der Abbildung ist die Infektion dargestellt sowie in blau einige Faktoren, die eine Infektion auslösen können. Im rechten Teil der Abbildung die Organdysfunktion sowie in orange Ursachen, die auch ohne Infektion zu einer Organdysfunktion führen können. Im Mittelpunkt befindet sich die Sepsis, die die Kombination aus einer Infektion bzw. einem Infektionsverdacht sowie einer Organdysfunktion darstellt. Ebenfalls mittig in der Abbildung der septische Schock, der aufgrund von einem veränderten Gesundheitszustand aus einer Sepsis resultieren kann. Dieser ist ein Zeichen für eine starke Störung des Organismus auf zellulärer und metabolischer Ebene. (Eigene Darstellung, Abb. modifiziert nach Weis et al. 2017)

Zudem ist sich die Konsensuskonferenz darüber einig, dass die zuvor verwendeten Variablen von zwei oder mehr zutreffenden SIRS-Kriterien zur Identifikation einer Sepsis abgelöst werden und somit nicht mehr zur Beurteilung dienen. Kaukonen et al. präsentierten 2015 eine Studie, in der gezeigt werden konnte, dass einer von acht Patienten mit einer Infektion und Organdysfunktion trotz der zwei unerfüllten SIRS-Kriterien eine signifikante Morbidität sowie Mortalität aufweisen konnte (Kaukonen et al. 2015). Die SIRS-Kriterien sind dennoch aktuell und können zur klinischen Identifikation einer Sepsis ergänzend herangezogen werden, sind aber kein Bestandteil der gegenwärtigen Sepsis-3 Definition.

### 1.2.2 Definition des septischen Schocks

Einhergehend mit dem beschriebenen Wandel der Sepsis-Definition hat sich auch die Begriffsbezeichnung des septischen Schocks geändert. Im Jahr 1992 wurde dieser von den Mitgliedern des

ACCP/SCCM (*Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medical Consensus Conference Committee*) zunächst als eine Untergruppe der schweren Sepsis definiert, die infolge einer Sepsis-induzierten arteriellen Hypotension auftritt. Diese Hypotension persistiert trotz ausreichender Volumentherapie und führt zur Hypoperfusion und Organdysfunktionen (ACCP/SCCM 1992).

Durch die internationale Sepsis-Konferenz ist diese Definition 2001 erneuert worden. Demnach ist der septische Schock ein Zustand akuten Kreislaufversagens, gekennzeichnet durch anhaltende arterielle Hypotonie, die keiner anderen Ursache zuzuordnen ist. Arterielle Hypotonie wird definiert durch einen systolischen arteriellen Druck unter 90 mmHg, einen mittleren arteriellen Druck (MAD)  $< 60$  mmHg oder eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von  $> 40$  mmHg trotz ausreichender Volumentherapie in Abwesenheit von anderen Ursachen für Hypotonie (Levy et al. 2003).

Im Zuge der neuen Sepsis-3 Definition von 2016 ist auch die Beschreibung des septischen Schocks erneut überarbeitet worden, da nach Shankar-Hari et al. (2016) bisher nur die kardiovaskuläre Dysfunktion mit der Infektion assoziiert wird, ohne auf andere Ursachen einzugehen (Shankar-Hari et al. 2016). Nach der neuen Definition ist der septische Schock weiterhin eine Untergruppe der Sepsis, bei der die zugrundeliegenden zirkulatorischen und zellulären sowie metabolischen Abnormitäten weit genug reichen, um die Mortalität erheblich zu erhöhen (Singer et al. 2016). Das Vorliegen des septischen Schocks ist gekennzeichnet durch eine anhaltende arterielle Hypotonie, bei der der MAD nur durch Vasopressoren über einem Wert von 65 mmHg gehalten werden kann. Zudem liegt ein Serumlaktatspiegel von  $> 2$  mmol/l (18 mg/dl) trotz angemessener Volumentherapie vor. In klinischen Untersuchungen lag die Krankenhaussterblichkeit des septischen Schocks nach diesen Kriterien bei über 40 % (Singer et al. 2016). Im septischen Schock liegt demnach ein noch höheres Mortalitätsrisiko als bei einer Sepsis allein vor.

### **1.2.3 Inzidenz und Epidemiologie der Sepsis**

Sepsis ist ein schwerwiegendes und weit verbreitetes Krankheitsbild. Die Inzidenz der Sepsis wird auf circa 19 Millionen Fälle pro Jahr weltweit geschätzt, dennoch könnte die tatsächliche Rate weitaus darüber liegen (Adhikari et al. 2010). In den USA tritt Sepsis deutlich häufiger auf als beispielsweise ein Myokardinfarkt (Yeh und Selby 2010). Um zu analysieren, wie sich die Fallzahlen der Sepsis in Deutschland verändern, wurde eine Studie von Fleischmann et al. (2016) durchgeführt. Für diese Studie erfolgte eine Auswertung der deutschlandweiten fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) in der Zeit von 2007 bis 2013. In diesem Zeitraum ist die Zahl der Sepsis-Fälle laut DRG-Statistik von 200.535 auf 279.530 Fälle pro Jahr gestiegen. Dies entspricht einem durchschnittlichen jährlichen Anstieg der Fallzahl von ca. 5,7 %. Im Rahmen dieser Studie ist außerdem ausgearbeitet worden, dass in den angegebenen Jahren der Anteil der Sepsis-Fälle am Gesamtanteil der Krankenhausfälle von 1,21 % auf 1,54 % gestiegen ist, wohingegen die Letalitätsrate im Krankenhaus geringfügig zurückgegangen ist. Laut der Studie steigen ebenfalls die Fallzahlen des septischen Schocks seit 2010 kontinuierlich an. Im



Jahr 2010 sind 22.326 Patienten mit einem septischen Schock behandelt worden, während es 2013 schon 33.815 Patienten waren. Darüber hinaus lag die Krankenhausletalität des septischen Schocks im Jahr 2013 bei 58,8 % (Fleischmann et al. 2016).

Nach Erhebungen des National Center for Health Statistics ist die Inzidenz der Sepsis auch in den USA im Zeitraum von 2000 bis 2008 um jährlich durchschnittlich 7-8 % gestiegen, sodass die Zahl in diesem Zeitraum nominell von 221 auf 377 Fälle pro 100.000 Einwohner angewachsen ist (Hall und DeFrances 2011).

In dem Artikel *Sepsis and septic shock* von Cecconi et al. (2018), welcher 2018 in der Fachzeitschrift „*The Lancet*“ erschienen ist, wird nochmals untermauert, dass die Krankenhausmortalität von Patienten mit Sepsis weltweit bei 25-30 % liegt. Die Mortalitätsrate von Patienten im septischen Schock liegt mit 40-60 % noch einmal deutlich höher (Cecconi et al. 2018). Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen darüber hinaus, dass über die Jahre hinweg die Mortalität zwar geringfügig gesunken ist, aber sowohl Sepsis als auch der septische Schock nach wie vor mit hohen Sterblichkeitsraten verbunden sind (Cecconi et al. 2018). Insbesondere Patienten auf der Intensivstation haben aufgrund ihrer schweren Grunderkrankungen ein erhöhtes Infektionsrisiko und somit auch höhere Inzidenzzahlen.

Letztendlich sind beispielsweise im Jahr 2007 mehr als 200.000 Patienten in den USA an den Folgen einer Sepsis verstorben, was diesem Krankheitsbild eine immer größer werdende Bedeutung zukommen lässt (Lagu et al. 2012). Trotz der modernen medizinischen Entwicklungen und der Fortschritte auf Forschungsebene ist die Letalität der Sepsis und vor allem die des septischen Schocks weltweit nach wie vor sehr hoch. Zudem begünstigt auch der demographische Wandel die steigende Inzidenz der Sepsis. Mit zunehmendem Alter ist auch die Inzidenz höher und außerdem steigt die Letalität ab dem 40. Lebensjahr beinahe linear an (Fleischmann et al. 2016).

#### **1.2.4 Pathophysiologie der Sepsis**

Ebenso wie die Definition der Sepsis ist auch das Verständnis der Ursachen und pathophysiologischen Mechanismen des Krankheitsbildes Sepsis einem stetigen Wandel unterlegen. Im allgemeinen Sprachgebrauch prägte sich der Begriff „Blutvergiftung“ ein, da die Erkrankung als ursächliche Infektion des Blutes bekannt geworden ist, als um 1860 der mikrobiologische Nachweis von Bakterien die Basis für eine Erklärung der Sepsis bildete (Kreymann und Wolf 1996). Damals wurde die Sepsis von Ernst Ziegler definiert als „eine Vergiftung des Organismus durch Toxine, Toxalbumine, Fermente und andere Produkte bakterieller Zusammensetzung, also eine septische Intoxikation“ (Ziegler 1895).

Heute geht man davon aus, dass die klinischen Symptome der Sepsis nicht primär von dem Erreger selbst ausgehen, sondern vor allem durch die Aktivierung von körpereigenen Immunabwehrmechanismen (Ertmer und Rehberg 2016). Diese Mechanismen können entweder durch eine Infektion (bakteriell, viral, fungal oder parasitär), aber auch durch nichtinfektiöse Prozesse wie zum Beispiel Traumata ausgelöst werden. Wenn es zu einer Infektion kommt, sorgen zunächst Zellen des angeborenen Immunsys-

tems, sogenannte Mustererkennungsrezeptoren, die *Pattern Recognition Receptors* (PRRs), dafür, dass sowohl endogene als auch exogene Moleküle erkannt werden (Uhle et al. 2015). Es gibt verschiedene Gruppen von PRRs. Zu den bekanntesten gehören die Toll-like-Rezeptoren (TLRs), die *nucleotide-binding oligomerization domain receptors* (NLRs), die C-Typ-Lektin-Rezeptoren (CLRs) und die *retinoic acid inducible gene 1-like receptors* (RLRs) (Uhle et al. 2015). Als endogene Moleküle bezeichnet man die „*damage-associated molecular patterns*“ (DAMPs), die von untergegangenen Zellen produziert werden, beispielsweise nach einem Trauma. Die exogenen Moleküle sind sog. „*pathogen-associated molecular patterns*“ (PAMPs), welche mikrobiellen Ursprungs sind und z.B. Strukturen der bakteriellen Zellwand darstellen können (Ertmer und Rehberg 2016).

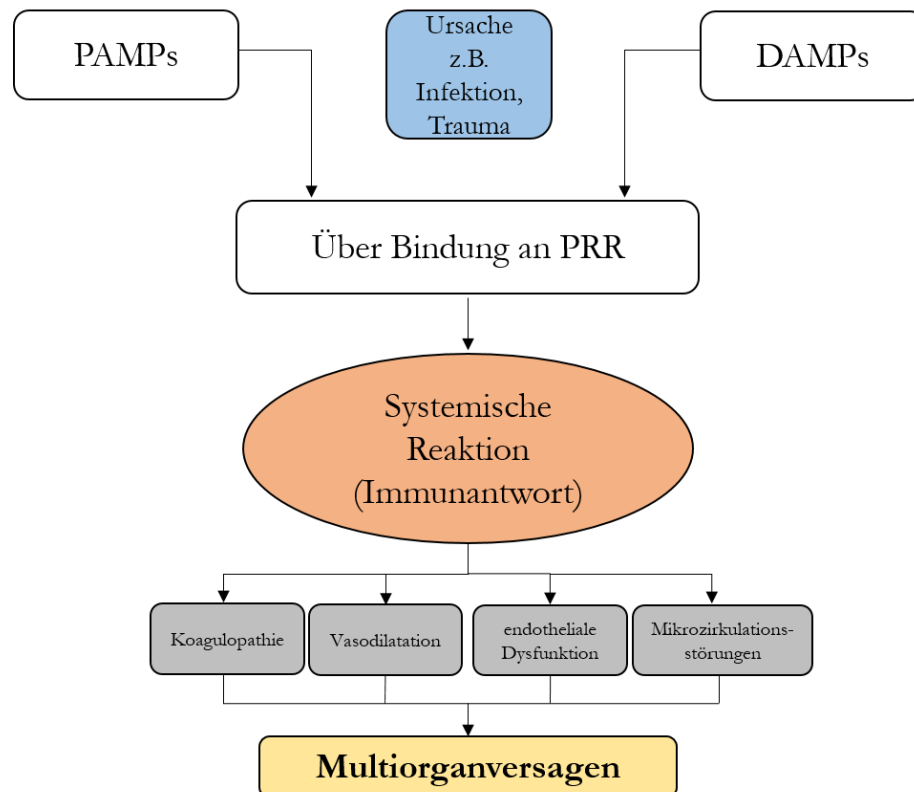
Beide Molekülarten sind in der Lage über die Bindung mit PRR das angeborene, unspezifische Immunsystem zu aktivieren, welches wiederum u.a. die Phagozytose und das Komplementsystem aktiviert. Des Weiteren werden Entzündungsmediatoren, Zytokine und Akute-Phase-Proteine ausgeschüttet (Cinel und Opal 2009).

Jede Entzündungsreaktion sollte im Optimalfall streng lokalisiert ablaufen und mit der Elimination des fremden Organismus enden (Ertmer und Rehberg 2016). Ertmer et al. beschreiben drei Szenarien, die nach der Bindung von PAMPs an PRR möglich sind.

Zum einen kann eine umgehende Apoptose der PRR tragenden Zellen eingeleitet werden. Dieser programmierte Zelltod ist häufig mit einem nicht-entzündlichem *Outcome* verbunden, um möglichst unauffällig die unerwünschten Strukturen oder Zellen zu eliminieren. Diese Form des Zelltodes setzt erneut DAMPs frei, welche wiederum andere PRRs aktivieren. Diese positive Rückkopplung kann dann die Immunreaktion verstärken (Ertmer und Rehberg 2016; Amarante-Mendes et al. 2018).

Zum anderen kann es zu einer Beendigung der Reaktion kommen, da das erkannte Molekül toleriert wird und keine Gefahr von ihm ausgeht.

Als drittes Szenario findet eine Bekämpfung durch Inflammationsreaktionen statt (Ertmer und Rehberg 2016). Im Falle einer Sepsis liegt eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion vor (Singer et al. 2016), bei der sich die Immunreaktion auf den gesamten Organismus ausbreitet. Aufgrund der fehlregulierten Immunantwort entsteht ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischer Reaktion, welches den Organismus und dessen Adaptionfähigkeit sowie die Organe beeinträchtigt (Werdan et al. 2005). Drei wichtige Pathomechanismen während einer Sepsis sind beispielsweise die septische Koagulopathie, die endotheliale Dysfunktion und die Veränderung der Mikrozirkulation (Bilharz 2016). Schematisch ist die Pathophysiologie der Sepsis in vereinfachter Form in der folgenden Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3: Pathophysiologie der Sepsis.** In der Abbildung ist in vereinfachter Form die Pathophysiologie der Sepsis dargestellt. Ein Auslöser dieser Prozesse kann, beispielsweise wie in dieser Abbildung in blau dargestellt, eine Infektion oder ein Trauma sein. Die PAMPs sind Komplexe der bakteriellen Zellwand, bakteriellen DNA oder der viralen RNA. Die DAMPs sind endogene Komplexe, die von körpereigenen abgestorbenen Zellen freigesetzt werden, auch durch nichtinfektiöse Auslöser. Beide sind jeweils oben links und rechts in der Abbildung zu finden. Die PAMPs und DAMPs werden von PRRs, welche auf Zellen des angeborenen Immunsystems lokalisiert sind, erkannt und gebunden. Dadurch wird die in orange markierte Immunantwort ausgelöst. Diese ist bei einer Sepsis fehlreguliert und führt beispielsweise zu den grau dargestellten Reaktionen, die bis zum Multiorganversagen führen können. (Eigene Darstellung; Abb. modifiziert nach Ertmer und Rehberg 2016)

### 1.2.5 Prävention und Therapie der Sepsis

Die Therapieansätze der Sepsis sind ebenfalls ständiger Forschungsgegenstand. In Anlehnung an die neue Sepsis-Definition von 2016 sind die Leitlinien zur Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks von der Surviving Sepsis Campaign (SSC) Anfang des Jahres 2017 aktualisiert worden. Im Jahr 2018 hat die Deutsche Sepsis-Gesellschaft-Leitlinienkommission (DSG-Leitlinienkommission) diese Version anhand der aktuellen Literatur und einer neuen Datenlage überarbeitet. Grundlegend stehen bei der Behandlung der Sepsis fünf verschiedene Faktoren im Fokus. Diese Faktoren können den Krankheitsverlauf sowie das *Outcome* maßgeblich beeinflussen. Dazu gehören zum einen die frühzeitige Erkennung, die Behandlung der Infektion, die hämodynamische Stabilisierung, die Behandlung des Organver-

sagens sowie die erfolgreiche Regeneration und Rehabilitation (Rahmel 2018). Eine ausführlichere Darstellung der neuen Leitlinien auch im Vergleich zu 2016 ist von Brunkhorst et al. im April 2020 veröffentlicht worden (Brunkhorst et al. 2020).

Im April 2018 hat die SSC das sogenannten *Hour-1-Bundle* festgelegt, in dem Empfehlungen dargestellt sind, die eine Therapie der Sepsis und des septischen Schocks innerhalb der ersten Stunde nach der Diagnose angibt. Zuvor war das *Hour-3-Bundle* Leitfaden zur Therapie (Society of Critical Care Medicine (SCCM) 2019). Das *Hour-1-Bundle* beinhaltet zum einen das Messen des Serum-Laktatspiegels. Dieser sollte im Verlauf regelmäßig erneut gemessen werden, falls der anfängliche Wert  $> 2$  mmol/l liegt. Des Weiteren sollten Blutkulturen vor der Antibiotikagabe entnommen werden und dann auf ein Breitspektrum-Antibiotikum zurückgegriffen werden. Zusätzlich sollte mit einer schnellen Flüssigkeitsverabreichung von 30 ml/kg KG begonnen werden. Mittel der Wahl stellt eine kristalloide Lösung dar. Der mittlere arterielle Blutdruck sollte  $\geq 65$  mmHg betragen; falls nötig müssen Vasopressoren zur Aufrechterhaltung dieses MAD verabreicht werden (Society of Critical Care Medicine (SCCM) 2019). Auf die Verwendung von Dopamin soll laut der aktuellen Leitlinien verzichtet werden.

Bei Patienten im septischen Schock wird außerdem empfohlen, den Serum-Laktatspiegel zu normalisieren (Rhodes et al. 2017; Rahmel 2018).

Auch die Prävention der Sepsis hat in den neuen Leitlinien an Bedeutung gewonnen und ist in einem separaten Kapitel der Leitlinien aufgeführt. Als Neuerung wird das Thema Impfen erwähnt. Nach der aktualisierten S-3 Leitlinie wird zum einen herausgearbeitet, dass die Impfungen v.a. gegen Influenza, Pneumokokken und Meningokokken die Sepsis-Inzidenz reduzieren können und zum anderen jährlich geimpftes Ärzte- und Pflegepersonal gegen Influenza zusätzlich nosokomialen Infekten vorbeugen können (Brunkhorst et al. 2020). Zusammen mit vielen weiteren Punkten sind dies wichtige Empfehlungen der aktuellen Leitlinie, die es als Zielsetzung hat, die Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Immunantwort auf eine Infektion erfolgreich zu therapieren. Die vollständige Version der „S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ ist auf der Internetseite der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V.“ abrufbar.

## 1.3 Das Krankheitsbild der Adipositas

### 1.3.1 Definition der Adipositas

Die Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG) definiert Adipositas als eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Körperfettes (DAG 2019). Übergewicht alleine ist zwar noch kein Krankheitsbild, aber wenn der Anteil des Fettes in Bezug auf die Körpermasse einen bestimmten Wert überschreitet, spricht man von Adipositas. Es gibt verschiedene Möglichkeiten und Methoden, die zur Diagnostik herangezogen werden können. Die international bekannteste und wissenschaftlich anerkannte Methode zur Klassifikation der Adipositas ist der Körpermassenindex oder auch *Body-Mass-Index* (BMI) (DAG 2019). Dieser ist definiert als Quotient aus Gewicht (in kg) und Körpergröße zum Quadrat (in m<sup>2</sup>).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße (in m}^2\text{)}}$$

Laut der WHO gelten Erwachsene ab einem BMI von 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> als übergewichtig und ab einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> spricht man von Adipositas (WHO 2019). Diese Kategorie lässt sich wiederum in drei Untergruppen unterteilen. Die folgende Tabelle zeigt die einzelnen BMI-Untergruppen nach Angaben der DAG. Sie beziehen sich ausschließlich auf Erwachsene und werden in den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft empfohlen (DAG 2019).

**Tabelle 2: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI**

Kategorie	BMI kg/(m) <sup>2</sup>
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25-29,9
Adipositas Grad I	30-34,9
Adipositas Grad II	35-39,9
Adipositas Grad III	$\geq 40$

(Eigene Tabelle nach DAG 2019)

Ein hoher BMI bedeutet jedoch nicht zwangsläufig eine erhöhte Masse an Körperfett. Der BMI wird auch beeinflusst durch Faktoren wie einen erhöhten Anteil an Muskelmasse, vorhandene Ödeme, Un-

terschiede bezüglich des Wasserhaushaltes, das Alter und das Geschlecht, da mit steigendem Alter sowohl die Körpergröße, als auch die Muskelmasse abnimmt (Wirth 2013). Deshalb ist stets darauf zu achten, dass ergänzend das gesamte klinische Patientenbild berücksichtigt wird (Wenzel 2003).

In Tabelle 2 sind die Gewichtsklassifikationen anhand des BMI bei Erwachsenen dargestellt. Hier bedeutet der Begriff „Normalgewicht“ nicht, dass dies das durchschnittliche Gewicht innerhalb einer Bevölkerungsgruppe ist, sondern vielmehr, dass innerhalb dieser BMI-Klasse am seltensten Begleit- und Folgeerkrankungen auftreten. Ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup>, also der Kategorie Adipositas Grad I, nehmen sowohl Morbidität als auch Mortalität deutlich zu (Wirth 2013).

Eine weitere wichtige Rolle spielt auch die Art der Fettverteilung, um das Gesundheitsrisiko bei adipösen Patienten einschätzen zu können. Hierbei unterscheidet man grundsätzlich zwischen der gynoiden (hüftbetonten oder gluteofemorale) und der androiden (bauchbetonten oder abdominellen) Adipositasform (Wirth 2013). Letztere verursacht ein wesentlich höheres Gesundheitsrisiko, da das viszerale Fett häufig mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Komplikationen verbunden ist (Despres 2001). Laut den Leitlinien der Deutschen Adipositas Gesellschaft von 2014 liegt eine abdominelle Adipositas bei Frauen ab einem Taillenumfang von  $\geq 88$  cm und bei Männern ab einem Taillenumfang von  $\geq 102$  cm vor (WHO 2000). Generell sollte der Taillenumfang bei Patienten ab einem BMI von  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, dies entspricht der Kategorie „Übergewicht“, gemessen werden.

### 1.3.2 Inzidenz und Epidemiologie der Adipositas

Die Zunahme von Übergewicht und Adipositas stellt ein weltweites Gesundheitsproblem dar (Engin 2017). Laut aktuellen Angaben der WHO sind im Jahr 2016 weltweit mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene Menschen (über 18 Jahre) übergewichtig – und davon 650 Millionen Menschen adipös gewesen (WHO 2019). Diese Zahl stellt beinahe eine Verdreifachung im Vergleich zum Jahr 1975 dar (WHO 2019). Englischen Studien zufolge wird bis zum Jahr 2030 die Prävalenz von Übergewicht oder Adipositas bei Erwachsenen auf 85-89 % steigen (Keaver et al. 2013; Ginter und Simko 2014). Die steigende Prävalenz von Adipositas ist als ein weltweites Gesundheitsproblem zu sehen, da mit steigendem Körpergewicht auch das Risiko für mögliche Begleiterkrankungen wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus oder Krebs steigt (Wang et al. 2011). Doch nicht immer ist das Krankheitsbild der Adipositas in der langjährigen Geschichte negativ behaftet gewesen. Verfolgt man die Geschichte und Entwicklung, wird deutlich, dass in der Steinzeit, der Antike und dem Mittelalter bis in das 17. Jahrhundert hinein Adipositas bzw. Übergewicht ein Zeichen von Wohlstand, Macht, Fruchtbarkeit und zudem ein Schönheitsideal darstellte (Balke und Nocito 2013). Durch die industrielle Revolution ist auch das Nahrungsangebot gestiegen und infolgedessen auch das weltweite Körpergewicht. Heutzutage stellt die permanente Verfügbarkeit von Nahrung kombiniert mit dem körperlichen Bewegungsmangel für einen Großteil der Bevölkerung ein immer schwerwiegenderes Problem dar (Balke und Nocito 2013).

Innerhalb der letzten Dekaden ist ein weltweiter Anstieg der Übergewichts- und Adipositasprävalenz zu verzeichnen und mittlerweile sind auch einige Schwellen- bzw. Entwicklungsländer davon betroffen

(Mensink et al. 2013). Dennoch sind die USA das Land mit der weltweit höchsten Übergewichts- und Adipositasprävalenz und auch in vielen europäischen Ländern ist die Prävalenz gestiegen (WHO Global 2005).

Das Robert Koch-Institut (RKI) hat als wichtigen Bestandteil des Gesundheitsmonitorings eine „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) durchgeführt. Die Datenerhebung wurde von 2008 bis 2011 umgesetzt und umfasste Befragungen sowie Untersuchungen und Tests bei einer Zielpopulation von in Deutschland lebenden Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren (Gößwald et al. 2012). Mensink et al. haben in ihrer Studie zu „Übergewicht und Adipositas in Deutschland“ diese Daten der ersten Erhebungswelle (DEGS1) als Basis verwendet, um die Verbreitung von Adipositas und Übergewicht zu verdeutlichen. Die Ergebnisse zeigten, dass 67,1 % der Männer und 53,0 % der Frauen an Übergewicht leiden. Die Adipositasprävalenz beträgt 23,3 % bei Männern und 23,9 % bei Frauen, und laut der Studie ist dies ein Anstieg im Vergleich zum Jahr 1998 (Mensink et al. 2013). Bei beiden Geschlechtern erhöht sich das Körpergewicht mit zunehmendem Alter. Des Weiteren ist eine deutliche Zunahme der Adipositasprävalenz für Männer und Frauen in den jüngsten Altersgruppen zu beobachten (Mensink et al. 2013). Dies verdeutlicht auch das RKI mit dem *Journal of Health Monitoring* von 2017. Die nach wie vor hohe Übergewicht- und Adipositas-Prävalenz wird weitestgehend bestätigt und, dass vor allem in der jungen Altersgruppe von 18 bis 29 Jahren ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen ist (Robert Koch-Institut 2017). So lag die Adipositasprävalenz 2010 in der besagten Altersgruppe bei Frauen bei 5,5 % und Männern bei 5,4 %. Bis 2014/2015 ist diese bei Frauen auf 9,7 % und bei Männern auf 8,9 % angestiegen (Robert Koch-Institut 2017).

### 1.3.3 Ätiologie der Adipositas

Eine Gewichtszunahme entsteht häufig dann, wenn eine Dysbalance zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch vorliegt (Giuranna et al. 2017). Ihre weltweite Relevanz und gesundheitliche Bedeutung erlangt die Adipositas vor allem durch die mit ihr assoziierten Komorbiditäten wie beispielsweise Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, Tumorerkrankungen, Cholezystolithiasis und Erkrankungen des Bewegungsapparates. Diese sind auch die Hauptursache für die Zunahme der Gesundheitskosten, die Adipositas-bedingt entstehen (Wirth 2013).

Die Ätiologie der Adipositas weist verschiedene Faktoren auf. Zum einen spielen bei der Entstehung genetische Ursachen und zum anderen Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle (Giuranna et al. 2017). Das permanente Nahrungsangebot kombiniert mit körperlichem Bewegungsmangel ist zum immer größer werdenden Problem der Menschheit geworden (Wechsler 2003). In der Vergangenheit sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, die die genetische Komponente und vor allem die Erbllichkeit von Adipositas untersuchen. Insgesamt geht man davon aus, dass das Körpergewicht und dessen Varianz zu circa 50 % von erblichen Faktoren beeinflusst wird (Wirth und Hauner 2013; Giuranna et al. 2017).

Bei den sogenannten monogenen Formen der Adipositas reicht ein einzelner Gendefekt aus, um an Adipositas zu erkranken wie zum Beispiel eine Mutation des Leptin-Gens, welches bereits im Jahre 1997

von Montague et al. beschrieben worden ist (Montague et al. 1997). Leptin ist ein Hormon und wird von den Fettzellen (den Adipozyten) sezerniert. Durch Abgabe in die Blutbahn und Ankunft am Hypothalamus signalisiert Leptin dort die Sättigung und somit das Ende der Nahrungsaufnahme. Die o.g. Mutation und der dadurch bedingt niedrige Leptin-Spiegel haben eine unkontrollierte und zu hohe Nahrungsaufnahme zur Folge, welche allerdings durch gezielte Leptin-Gabe ausgeglichen werden kann (Giuranna et al. 2017). Es ist demgegenüber allerdings auch eine genetische Variante des Leptin-Gens bekannt, bei der der Leptin-Spiegel hoch ist, das sezernierte Leptin jedoch keine Wirkung am entsprechenden Rezeptor zeigt (Ramachandrapa und Farooqi 2011; Wabitsch et al. 2015; Giuranna et al. 2017).

Die genannten monogenen Formen sind allerdings weitaus seltener als die polygenen, bei denen mehrere Gene einen potentiellen Effekt auf die Entwicklung der Adipositas haben (Wirth und Hauner 2013). Ebenfalls sehr selten sind die syndromalen Formen der Adipositas, die meist auch mit anderen Anomalien einhergehen wie zum Beispiel der Kleinwuchs beim Prader-Willi-Syndrom (Wirth 2013).

Schätzungen zufolge sind bei einem Großteil der Betroffenen alimentäre Faktoren Ursache der Adipositas (MVZ 2019). Alimentär bedeutet „mit der Aufnahme von Nahrung zusammenhängend“; das heißt, die Patienten nehmen mehr Energie (meist in Kilokalorien angegeben: kcal) auf, als sie verbrauchen. Generell nehmen adipöse Menschen zwar im Durchschnitt mehr Nahrung auf, vor allem Lebensmittel mit einer hohen Energiedichte, dennoch spielen auch Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle. Zu den Umwelteinflüssen gehören beispielsweise ein Mangel an körperlicher Bewegung sowie soziale- und psychologische Faktoren (Reinehr 2013; MVZ 2019).

Des Weiteren handelt es sich auch häufig um eine sekundär erworbene Adipositas. Hier wird die Krankheit beispielsweise durch eine andere Krankheit, Medikamenteneinnahme oder andere Faktoren ausgelöst. Zu den Adipositas-auslösenden oder begünstigenden Krankheiten gehören beispielsweise Diabetes Mellitus, Hypothyreose und arterielle Hypertonie sowie psychische Erkrankungen (Wirth 2013). In einem systematischen *Review* haben Leslie et al. verschiedene Medikamente mit der jeweiligen Gewichtszunahme gelistet. Demnach liegt beispielsweise die Gewichtszunahme beim Insulin bei 1,8-6,6 kg innerhalb von 12 bis 52 Wochen und bei Antipsychotika wie beispielsweise *Olanzapin* bei 2,8-7,1 kg innerhalb von 12 bis 51 Wochen (Leslie et al. 2007).



## 1.4 Fragestellung

Die zuvor beschriebenen Krankheitsbilder der Sepsis und der Adipositas sind Hauptgegenstand dieser Dissertation. Beide sind mit verschiedenen Herausforderungen verbunden. Einerseits medizinischer Herkunft für die behandelnden Ärzte, andererseits finanzielle für das gesamte Gesundheitssystem und auch lebensqualitative Herausforderungen für die Patienten. Die wissenschaftliche Relevanz ist nicht zuletzt durch die aktualisierte Sepsis-3 Definition von 2016 erneut in den Fokus gerückt (Singer et al. 2016).

Allerdings ist sowohl die Inzidenz selber, als auch die Mortalität bei Erleiden einer Sepsis und vor allem eines septischen Schocks nach wie vor hoch, was zuvor in Abschnitt 1.2.3 thematisiert worden ist. Auch die Inzidenz der an Adipositas erkrankten Patienten ist laut der WHO in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen. In der Gesellschaft sind häufig die Komorbiditäten der Adipositas präsenter als das Krankheitsbild selber. Die Komorbiditäten sind es aber auch, welche höhere Gesundheitskosten produzieren und im Endeffekt häufig die Mortalitätsursache sein können, vgl. Abschnitt 1.3.3. Somit stellt Adipositas nicht nur in Deutschland, sondern international ein großes *Public-Health*-Problem dar (Schienkiewitz et al. 2017).

Die vorliegende Arbeit soll Aufschluss über den möglichen Einfluss von Adipositas, als klinischen Faktor, auf den Krankheitsverlauf und die 28- und 90- Tage Mortalität von Patienten mit Sepsis und gesondert auf Patienten im septischen Schock geben. Aufgrund dessen ist das Kollektiv in septische Patienten und Patienten im septischen Schock unterteilt worden und es wurde wiederum differenziert, ob die Patienten der adipösen oder nicht-adipösen Kohorte zugehörig sind. Insgesamt ist zu erwarten, dass Unterschiede zwischen den jeweiligen Krankheitsverläufen bei Sepsis und einem septischen Schock existieren, da das Mortalitätsrisiko im septischen Schock erhöht ist (vgl. Abschnitt 1.2.2). Ziel dieser Untersuchung ist es, den potentiellen Einfluss von Adipositas auf eine Sepsis oder einen septischen Schock zu analysieren.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Das Patientenkollektiv

Die Arbeitsgruppe „Personalisierte Medizin“ befasst sich mit dem Einfluss genetischer und klinischer Faktoren auf den Krankheitsverlauf und die Mortalität von Sepsis und septischem Schock. Seit April 2012 sind von der Arbeitsgruppe prospektiv Patienten der anästhesiologischen- und chirurgischen Intensivstationen der Universitätsmedizin Göttingen eingeschlossen worden, sofern zum Einschlusszeitpunkt die Diagnose Sepsis gestellt wurde. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen liegt unter der Antragsnummer 15/1/12 vor. Die Prinzipien der Vereinbarung von Helsinki, die im Jahre 2008 in Seoul verfasst wurden, sind zu jeder Zeit eingehalten worden. Die Überprüfung, ob neue Patienten für die Studie in Frage kommen, hat täglich unter der Woche und teilweise auch an den Wochenenden stattgefunden. Bis Juli 2019 konnten so insgesamt 848 Patienten eingeschlossen werden. Dabei ist zu erwähnen, dass bis zur Patientenummer 672 Studienteilnehmer nach der alten Sepsis-2 Definition von der Arbeitsgruppe eingeschlossen worden sind. Ab der Patientenummer 673 ist die aktualisierte Sepsis-3 Definition Einschlussgrundlage gewesen. In diese Studie wurden 686 kaukasische Patienten aufgenommen, auf die die Diagnose Sepsis zutraf. Die verbliebenen 162 Patienten wurden aufgrund fehlender Einwilligung oder Mitwirkung in anderen Studien in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Von den 686 Patienten befanden sich 352 Studienteilnehmer entsprechend der Sepsis-3 Definition im septischen Schock.

## 2.2 Die Datenerhebung

### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Um in das Patientenkollektiv eingeschlossen zu werden, musste einerseits der mikrobiologische Nachweis einer Infektion gegeben sein oder klinische Kriterien für eine Infektion sprechen, wie zum Beispiel ein Infektionsverdacht begründet durch Fieber oder vermehrtes Trachealsekret, der durch die Einschätzung von mindestens zwei Stationsärzten bestätigt wurde. Andererseits mussten mindestens zwei SIRS-Kriterien erfüllt werden. Wie bereits im Einleitungsteil erwähnt, wurden 2016 die SIRS-Kriterien in Bezug auf die Definition der Sepsis von dem SOFA-Score abgelöst. Ab diesem Zeitpunkt wurden von der Arbeitsgruppe Patienten eingeschlossen, bei denen sich der SOFA-Score um zwei Punkte gegenüber dem Vortag gesteigert, das heißt, verschlechtert hat, vorausgesetzt die Ausschlusskriterien trafen nicht zu. Folgende Punkte führten dazu, dass der Patienteneinschluss nicht durchgeführt werden konnte: Alter unter 18 Jahre, nicht kaukasische Abstammung, bekannte Schwangerschaft, Behandlung mit Immunsuppressiva bzw. laufende Chemotherapie, bekannter Myokardinfarkt oder Verdacht auf einen Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Wochen, Herzinsuffizienz mit NYHA (New York Heart Association) -Klassifikation IV, HIV (Humanes Immundefizienz Virus) -Infektion, bei nicht-erwartetem Überleben der nächsten 28 Tage aufgrund einer vorbestehenden unheilbaren Erkrankung (inklusive: unheilbarem Krebs, Lungenerkrankung im Endstadium, Sauerstoffbedarf in der Häuslichkeit, Nierenerkrankung im Endstadium) oder eine fehlende Bereitschaft des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers zur Teilnahme an der Studie. Des Weiteren wurden keine Patienten eingeschlossen, die in einem familiären Verhältnis zu einem Mitglied der Arbeitsgruppe standen. Studienteilnehmer, die bereits eingeschlossen wurden und zu einem späteren Zeitpunkt nochmals auf der Intensivstation aufgenommen werden mussten, wurden ebenfalls nicht erneut eingeschlossen. Wenn keines der Ausschlusskriterien zutraf und die Einschlusskriterien erfüllt waren, wurde den Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation aus einem bereits liegendem arteriellem Zugang Blut entnommen. Dies umfasste die einmalige Abnahme zweier EDTA (Ethylendiamintetraacetat)-Monovetten zur Genotypisierung. Diese Daten wurden für andere Studien im Rahmen der Arbeitsgruppe genutzt, während für diese Arbeit lediglich klinische Parameter relevant waren, die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation erhoben wurden. Für die gesamte Liegedauer, jedoch maximal 28 Tage, wurden die jeweiligen Vitalparameter sowie weitere klinische Daten (siehe 2.2.3) der Patienten dokumentiert und in einer Datenbank gespeichert.

### 2.2.2 Die Einwilligungserklärung

Jeder Patient musste seine Einwilligung in das Forschungsvorhaben schriftlich bekunden. Dieses setzte eine Unterschrift entweder vom Patienten selbst oder vom jeweiligen gesetzlichen Betreuer voraus. Im Zuge der Einwilligungserklärung wurde dem Patienten bzw. dem Betreuer detailliert und verständlich beschrieben wie die Blutproben entnommen und wofür sie im Anschluss verwendet worden sind. Des

Weiteren wurde schriftlich erklärt, dass die personenbezogenen Daten in anonymisierter Form gespeichert werden und mit Hilfe der Identifizierungsnummer, die jeder Patient nach der ersten Blutentnahme erhielt, kein Rückschluss mehr auf den Namen oder andere Daten gezogen werden konnte. Die Zuordnung der Proben zur jeweiligen Person ist lediglich dem Studienleiter möglich. Alle personenbezogenen Daten werden zehn Jahre nach Beendigung des Forschungsvorhabens gelöscht. Die Patienten können, auch nach unterschriebener Einwilligung, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie jederzeit beenden. Eine Kopie der Einwilligungserklärung erhielt der Patient, während das Original in der Studienstelle verblieb.

### 2.2.3 Der Erfassungsbogen

Mit Hilfe eines Erfassungsbogens, dem sogenannten CRF (*clinical report form*), wurden verschiedene Patientendaten über einen Zeitraum von maximal 28 Tagen gesammelt und dokumentiert. Somit erhielt jeder Studienteilnehmer eine Art Akte, die dann in digitaler Form in die Datenbank eingegeben wurde. Dabei waren mehrere Doktoranden und Studienmitglieder in unterschiedlichem Ausmaß an der Dokumentation und Auswertung der CRFs beteiligt. Dazu zählten unter anderem: Dr. med. Caspar Mewes, Julius Runzheimer und Tessa Alexander. Die Datenbank wurde von den Doktoranden ebenfalls für Studien hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen angeborenen genetischen Varianten und dem Krankheitsverlauf von Sepsis und septischem Schock und weiteren klinischen Fragestellungen genutzt. Der CRF beinhaltete neben allgemeinen Stammdaten wie beispielsweise dem Gewicht und der Größe und dem daraus resultierenden BMI auch anamnestische Informationen. Um im Falle aufkommender Fragen einen Hausarzt konsultieren zu können, wurde dieser ebenfalls vermerkt. Zum Einschlusszeitpunkt bestehende Komorbiditäten wurden dokumentiert. Hierzu wurde eine Unterteilung in kardiovaskulär, die Atmung, das Nervensystem, den Gastrointestinaltrakt betreffende, nephrologische, und immunologische Krankheitsentitäten vorgenommen. Unter „Andere“ konnten Krankheiten eingetragen werden, die nicht zu den vorgenannten Krankheitsarten gehören. Ein weiterer Bestandteil der Daten, die Aufschluss über den Gesundheitszustand vor Sepsis-Beginn gaben, war die Vormedikation der Patienten. Hierzu gehörten die nachfolgenden gängigen Medikamentengruppen: Lipidsenker, Beta-Blocker, ACE-Hemmer (Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer), Koronartherapeutika, Antidiabetika, Diuretika, Bronchodilatoren, Antihypertensiva, Antiarrhythmika und Antikoagulantien. Auch hier konnten unter „Andere“ weitere Medikamente ergänzt werden. Informationen, wie die Antibiotikatherapie, Röntgen-Thorax Befunde, mikrobiologische Befunde und mögliche Gabe von Substitutionsprodukten (z. B. Erythrozyten-Konzentrate, Thrombozyten-Konzentrate oder Plasmaprodukte), waren neben den Daten zur täglichen intensivmedizinischen Überwachung wichtig für den Verlauf nach Sepsis-Beginn.

Die Daten zur täglichen intensivmedizinischen Überwachung wurden maximal 28 Tage ab Sepsis-Beginn aufgezeichnet. Zur täglichen Erhebung der Parameter wurde ein vorgefertigter Visitedatenbogen verwendet, der beispielhaft dem Anhang dieser Arbeit zu entnehmen ist (s. Anhang 1). Hierzu griff man einerseits auf die Daten der automatischen Aufzeichnung der Überwachungsmonitore sowie der elektronischen Pflegedokumentation zurück und andererseits auf die Laborergebnisse der abgenommenen

Blutproben. Um jede Organfunktion separat beobachten zu können, wurde unterteilt in Herz-Kreislaufsystem, Atmung, Blutgasanalyse, Leber, Niere und Zentrales Nervensystem (ZNS). Für das Herz-Kreislaufsystem wurde die Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ ), der systolische Blutdruck (mmHg), der mittlere arterielle Blutdruck (mmHg) und der Katecholaminbedarf dokumentiert. Als die drei wichtigsten Katecholamine sind hier Adrenalin ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ), Noradrenalin ( $\mu\text{g}/\text{min}$ ) und Dobutamin ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) betrachtet worden. Hinsichtlich der Atmung wurden die Atemfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ ), die jeweiligen Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sowie der inspiratorische Sauerstoffanteil in Prozent ( $\text{FiO}_2$ ) erhoben. Des Weiteren wurde notiert, ob eine invasive bzw. nicht-invasive Beatmung erfolgte oder der Patient selbstständig atmete. Die Kategorie „Blutgasanalyse“ umfasste die Parameter arterieller pH, Kaliumkonzentration (mmol/l), Natriumkonzentration (mmol/l), Laktatkonzentration (mmol/l), die Basenabweichung (*Base Excess*), den Blutzuckertagesmittelwert (mg/dl) und eine Angabe darüber, ob Insulin verabreicht wurde oder nicht. Als Leberfunktionsparameter wurden Bilirubin (mg/dl), die Transaminasen (IU/l), der Quick-Wert (%) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT; sec) dokumentiert. Die Urinausscheidung über 24 Stunden (ml), der Serum-Kreatinin-Wert (mg/dl) sowie eine Angabe über die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren wie Dialyse oder Hämofiltration gab Aufschluss über die Funktion der Niere. Abschließend wurde der GCS zur Beurteilung der ZNS-Funktion erfasst. Parameter wie die Temperatur ( $^{\circ}\text{C}$ ), der Hämoglobingehalt (g/dl), der Hämatokrit (%), die Erythrozytenzahl ( $10^6/\mu\text{l}$ ), die Thrombozytenzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ ), die Leukozytenzahl ( $10^3/\text{mm}^3$ ), der Procalcitonin-Wert ( $\mu\text{g}/\text{l}$ ) sowie der CRP-Wert (C-reaktives-Protein; mg/l) waren keiner konkreten Organkategorie zugeordnet, dennoch wichtig für den Verlauf und zum Teil für die Berechnung des SOFA-Scores jedes einzelnen Tages. Speziell am ersten Tag ist auch der APACHE II-Score (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) zur Risikoeinschätzung berechnet worden (s. Abbildung 4).

Acute Physiology Score	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temp. Rektal (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
MAP (mmHg)	≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
Herzfrequenz/min	≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Atemfrequenz/min	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oxygenierung*									
AaDO2 (mmHg)	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200				
PaO2 (mmHg)					> 70	61 - 70		55 - 60	< 55
pH	≥ 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	≤ 7,15
Natrium (mmol/l)	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
Kalium (mmol/l)	≥ 7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 - 3,4	2,5 - 2,9		≤ 2,5
Kreatinin (mg/dl)	≥ 3,5	2 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit (%)	≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Leukozyten (x1000)	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
Glasgow-Coma-Scale	Punkte = 15 - aktueller Glasgow-Coma-Scale								

\* Wenn der FIO2 ≥ 0,5 ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO2 berücksichtigt).  
 Bei einem FIO2 < 0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO2 mmHg) berücksichtigt.

1. PIO2 = FIO2 x 713 mmHg  
 2. PAO2 = PIO2 - (PaCO2 x 1,25)  
 3. AaDO2 = PAO2 - PaO2

**Age Points (Jahre):** ≤ 44 = 0      45-54 = 2      55-64 = 3      65-74 = 5      ≥ 75 = 6

Chronic Health Score	(nur, wenn einer der folgenden Punkte vor dem Krankenhausaufenthalt positiv)		ja	nein
# Durch Biopsie gesicherte Zirrhose <b>und</b> portaler Hochdruck				
# Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck				
# Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma				
# Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen)				
# Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (> 40mmHg)				
# Chronische Dialyse				
# Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)				
	Nicht operiert oder postoperativ nach Notfall-OP		5	0
	Postoperativ nach elektiver OP		2	0

Acute Physiology Score      Age Points      Chronic Health Score      Apache II Score

**Abbildung 4: APACHE II-Score.** In der Abbildung 4 ist der APACHE II-Score dargestellt. Dieser setzt sich zum einen aus dem *Acute Physiology Score* und den *Age Points* und zum anderen aus dem *Chronic Health Score* zusammen. In der oberen Tabelle der Abbildung wird anhand der dargestellten klinischen Parameter der *Acute Physiology Score* mittels Addition berechnet. Die *Age Points* ergeben sich aus dem Patientenalter. In der unteren Tabelle wird der *Chronic Health Score* berechnet, indem einzelne Fragen zu dem Patienten mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden müssen. (Abb. modifiziert nach (Knaus et al. 1985)).

Die mikrobiologischen Befunde sind im Zuge dieser Arbeit gesondert analysiert und statistisch ausgewertet worden. Wie zuvor beschrieben, gab es entweder einen mikrobiologischen Nachweis für eine Infektion oder einen Infektionsverdacht, der von zwei unabhängigen Stationsärzten bestätigt wurde. Die ursächlichen Keime oder Erreger, sowie der Ort des Infektionsnachweises (Lunge, Abdomen, Knochen und Weichteile, chirurgische Wunde, Urogenitaltrakt, primäre Bakteriämie, Sonstige) sind dokumentiert worden. Somit sind zum einen der Infektionsort, die Art des Erregers (Gram-positiv, Gram-negativ, Pilz oder Virus) und zum anderen die Keime selber statistisch ausgewertet worden. Dabei sind die zehn im Patientenkollektiv am häufigsten vorkommenden Keime berücksichtigt worden.

### 2.2.4 Das Patientendatenmanagement

Die relevanten Daten zur Dokumentation des Erfassungsbogens wurden auf der jeweiligen Intensivstation von einem Patientendatenmanagement-System erfasst und konnten so von der Arbeitsgruppe aus dem IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA; Philips Healthcare, Andover, Massachusetts, USA) abgerufen werden. Bei ICCA können medizinische Verordnungen sowie Maßnahmen direkt in die Pati-

entenakte übertragen werden, um einen reibungslosen Arbeitsablauf zu generieren. Kombiniert mit einem weiteren System, der webbasierten Integrations- und Kommunikationsplattform „ixserv.“, können klinische Informationen wie Laborbefunde verwaltet und verteilt werden. Mit Hilfe dieser beiden Systeme konnten alle relevanten Patientendaten sorgfältig im Erfassungsbogen dokumentiert werden.

Nach der jeweiligen Dokumentation der CRF-Bögen erfolgte die Eingabe in die elektronische Datenbank. Alle klinischen und patientenbezogenen Parameter sind hier gespeichert. Für jeden der maximal 28 dokumentierten Tage ist von der Datenbank der jeweilige tagesabhängige *SOFA-Score* errechnet worden. Der *APACHE II-Score* wiederum ist nur für die ersten 24 Stunden anhand der abgebildeten Tabelle (s. Abbildung 4) berechnet worden. Für die Eingabe der Daten in die elektronische Datenbank sind im Folgenden ebenfalls Abbildungen (s. Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7) dargestellt. Dies soll exemplarisch die Arbeit mit der Datenbank verdeutlichen und einen kleinen Ausschnitt davon zeigen.

**Abbildung 5: Startseite der Datenbank.** Die Abbildung 5 zeigt einen Ausschnitt der Startseite der Datenbank. Hier konnte auf die jeweiligen Patientendaten zugegriffen, Daten exportiert- oder neue Eingaben getätigt werden. Über die verschiedenen Reiter auf der linken Seite konnte man sich durch die Datenbank navigieren. (Eigene Darstellung).

**Abbildung 6: Stammdatei der Patienten in der Datenbank.** Diese Abbildung zeigt die Stammdateneingabemaske. Für jeden Studienteilnehmer sind hier die entsprechenden Informationen eingegeben und gespeichert worden. Über die Reiter rechts konnte man entsprechend der Kennzeichnung beispielsweise Risikofaktoren, Keime und die tägliche Visite erfassen. (Eigene Darstellung).



Primärdaten Visite - Hämatologie und Gerinnung

Patientennummer: [redacted]

Datum: [redacted]

Aufnahmebefund

Entlassungsbefund

S-Hämoglobin (g/dl):  MCV (fl):

S-Hämatokrit (%):  MCH (pg):

S-Erythrozyten (Mio/ $\mu$ l):  MCHC (g/dl):

S-Leukozyten (1000/ $\mu$ l):

S-Thrombozyten (1000/ $\mu$ l):

S-CRP (mg/l):

S-Procalcitonin (ng/dl):

S-Quick (%):

S-INR:

S-PTT (s):

S-AT III (%):

S-Fibrinogen (mg/dl):

S-CK (IU/l):

S-CK-MB (IU/l):

S-Trop-T ( $\mu$ g/l):

S-Lactat (mmol/l):

S-pH-Wert:

S-Natrium (mmol/l):

S-Natrium höchste (mmol/l):

S-Natrium niedrigste (mmol/l):

S-Kalium (mmol/l):

S-Kalium höchste (mmol/l):

S-Kalium niedrigste (mmol/l):

S-Glucose (mg/dl):  Insulin (IU/Tag):

Zentralvenöse SaO<sub>2</sub> (%):  Insulin (Ja/Nein)

Gemischtenvenöse SaO<sub>2</sub> (%):

Substitution von:

Ery.-konzentr (ml/Tag)

Frischplasma (ml/Tag)


Thrombozytenkonzentrate (ml/Tag):

PPSB (Einheiten/Tag)

Fibrinogen (g/Tag)

Tranexamsäure (g/Tag)

Albumin (g/Tag)



**Abbildung 7: Visite am Patientenbeispiel.** Die Abbildung 7 zeigt an einem Patientenbeispiel die Eingabe der täglichen Visite, sowie die Serumlabor- und BGA-Parameter. Oben steht die Patientennummer sowie das entsprechende Visitendatum, die beide aus Datenschutzgründen geschwärzt sind. Hier dargestellt ist lediglich die Visite der Hämatologie und Gerinnung. Dennoch sind täglich des Weiteren die Werte des Herz-Kreislaufsystems, der Atmung, der Leber und Niere sowie des ZNS eingegeben worden. (Eigene Darstellung).

## 2.3 Auswertung und Statistik

Die statistischen Verfahren dieser Dissertation wurden mit dem Direktor der Abteilung für medizinische Bioinformatik der Universitätsmedizin Göttingen, Herrn Prof. Dr. Tim Beißbarth, ausgearbeitet und abgestimmt. Alle statistischen Analysen erfolgten mittels des Programms STATISTICA (Copyright Version 13.0, StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Die Ergebnisse sind erst dann als statistisch signifikant gewertet worden, wenn der „p-Wert“, also die Irrtumswahrscheinlichkeit mit der man die Nullhypothese widerlegen kann, kleiner als 0,05 (p-Wert  $\leq 0,05$ ) war. Oberhalb dieses Signifikanzniveaus wurde die Nullhypothese nicht verworfen. Unterhalb dieses Signifikanzniveaus wurde die Alternativhypothese angenommen. In dieser Arbeit sind in allen Tabellen die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, wohingegen die kategorischen Variablen als absolute- bzw. Prozentzahlen angegeben sind.

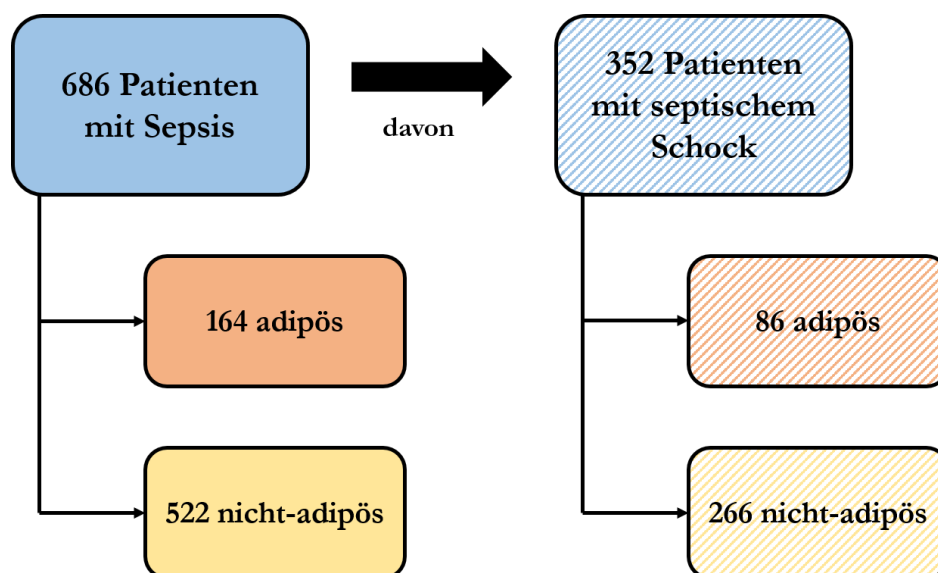
Die Signifikanz der kontinuierlichen Variablen ist durch den Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test analysiert worden. Bei den kategorischen Daten wurde zur Berechnung der Chi-Quadrat-Test oder *two-sided Fisher's-Exact-Test* benutzt.

Die Überlebenszeitanalysen sind mit Hilfe des Log-Rank Tests im Zuge der Ereigniszeitberechnung nach Kaplan-Meier ermittelt worden. Um den Einfluss potentieller Störvariablen auszuschließen, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Größe des Einflusses ist über die *Hazard-Ratio* angegeben worden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Aufteilung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum von April 2012 bis Juli 2019 wurden von den anästhesiologischen und chirurgischen Intensivstationen der Universitätsmedizin Göttingen insgesamt 848 Patienten mit Sepsis eingeschlossen. 686 Patienten partizipierten an dieser Studie. 162 Patienten mussten aufgrund fehlender Einwilligungen oder der Teilnahme an anderen Untersuchungen ausgeschlossen werden. Von den 686 Studienteilnehmern befanden sich 352 Patienten während des Aufenthaltes im septischen Schock. Alle Patienten beider Gruppen wurden anhand des BMIs, in zwei Kategorien unterteilt. Von den 686 septischen Patienten waren 164 Teilnehmer (24 %) adipös und 522 Teilnehmer (76 %) nicht-adipös. Auf 86 von 352 Patienten mit einem septischen Schock (24 %) traf die Bezeichnung adipös zu, die restlichen 266 Patienten (76 %) waren nicht-adipös (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Aufteilung des Patientenkollektivs.** In der Abbildung 8 ist mittels eines Diagrammes die Aufteilung des Patientenkollektivs dieser Studie dargestellt. Oben links im blauen Kasten ist die Anzahl der septischen Patienten zu finden. Davon befanden sich 352 im septischen Schock; dies ist oben rechts mit blauem Muster hinterlegt. Die Patienten dieser beiden Kategorien sind dann wiederum in „adipös“ und „nicht-adipös“ unterteilt worden. Demnach waren von den 686 septischen Patienten 164 Teilnehmer adipös (in orange dargestellt) und 522 Patienten nicht-adipös (in gelb dargestellt). Die Aufteilung der Patienten im septischen Schock ist in gleicher Weise durchgeführt worden. Aus der Abbildung geht hervor, dass von den 352 Patienten im septischem Schock 86 adipös waren (in orange gemustert dargestellt) und 266 Teilnehmer nicht-adipös (in gelb gemustert markiert). (Eigene Darstellung).

## 3.2 Patientenbasischarakteristika zum Einschlusszeitpunkt

### 3.2.1 Patienten mit Sepsis

Das untersuchte Kollektiv umfasste insgesamt 686 septische Patienten. Auf 164 Patienten (24 %) traf die Bezeichnung adipös zu, 522 Teilnehmer – also 76 % – waren nicht-adipös. Das Durchschnittsalter betrug  $63 \pm 15$  Jahre und 65 % waren männlich. Adipöse Patienten hatten zum Einschlusszeitpunkt signifikant höhere SOFA-Scores ( $10,0 \pm 4,1$ ) als die nicht-adipösen ( $9,3 \pm 3,8$ ;  $p = 0,0421$ ) (s. Tabelle 3). Auch die häufigsten Komorbiditäten wurden auf signifikante Unterschiede überprüft. Hier wurden die Vorerkrankungen arterielle Hypertonie, ein erlittener Myokardinfarkt, COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*), Asthma bronchiale, Niereninsuffizienz, insulinpflichtiger Diabetes mellitus (*insulin dependent diabetes mellitus*; IDDM), nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus (*non insulin dependent diabetes mellitus*; NIDDM), chronische Lebererkrankungen, Krebsleiden, ein erlittener Schlaganfall und Demenz berücksichtigt. Nicht alle Komorbiditäten wiesen einen signifikanten Unterschied auf, dennoch litten signifikant mehr adipöse Patienten an arterieller Hypertonie (67 %) als nicht-adipöse (49 %;  $p = 0,0001$ ). Des Weiteren waren die adipösen Studienteilnehmer signifikant häufiger an Diabetes mellitus erkrankt, unabhängig davon ob mit Insulintherapie (20 % vs. 8 %;  $p < 0,0001$ ) oder ohne Insulintherapie (13 % vs. 7 %;  $p = 0,0277$ ). An Demenz litten signifikant mehr nicht-adipöse Studienteilnehmer (4 %) als adipöse (1 %;  $p = 0,0210$ ). Keine signifikanten Unterschiede waren bezüglich eines vorherigen operativen Eingriffes zu verzeichnen. Hier wurde differenziert, ob eine geplante, elektive Operation vor Sepsis-Beginn, eine Notfall-Operation oder kein operativer Eingriff durchgeführt wurde. Zum Einschlusszeitpunkt wurde ein signifikant höherer Anteil der adipösen Patienten beatmet (91 %), als der nicht-adipösen (84 %;  $p = 0,0354$ ).

Tabelle 3: Basischarakteristika von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas

Parameter	Alle (n = 686)	adipös (n = 164)	nicht-adipös (n = 522)	p-Wert
<u>Allgemein:</u>				
Alter (in Jahren)	63 ± 15	62 ± 14	64 ± 15	0,1082
Männliches Geschlecht (%)	65	66	65	0,6556
<u>Schweregrad Sepsis</u>				
SOFA-Score	9,5 ± 3,9	10,0 ± 4,1	9,3 ± 3,8	<b>0,0421</b>
APACHE II-Score	22 ± 7	22 ± 7	22 ± 7	0,3814
Septischer Schock [%]	51	52	51	0,7406
Procalcitonin [ng/dl]	10,4 ± 29,1 (n = 341)	9,3 ± 22,2 (n = 83)	10,7 ± 31,0 (n = 258)	0,5551
<u>Komorbiditäten, n (%)</u>				
Art. Hypertonie	53	67	49	<b>0,0001</b>
Erlittener Myokardinfarkt	6	6	5	0,7202
COPD	15	19	13	0,0720
Asthma bronchiale	2	3	2	0,4859
Niereninsuffizienz	10	12	10	0,4561
IDDM	11	20	8	<b>0,0002</b>
NIDDM	9	13	7	<b>0,0277</b>
Chronische Lebererkrankung	6	8	5	0,2272
Krebsleiden	15	13	16	0,3944
Erlittener Schlaganfall	6	5	6	0,9004
Demenz	4	1	4	<b>0,0210</b>
<u>Vorheriger operativer Eingriff (%)</u>				
Elektive Operation	29	31	28	
Notfall Operation	52	46	54	0,2959
Keine Operation	19	22	18	
<u>Organunterstützung zum Einschlusszeitpunkt (%)</u>				
Mechanische Beatmung	86	91	84	<b>0,0354</b>
Vasopressor-Einsatz	68	70	67	0,5193
Dialyse	9	12	8	0,1060
<u>Organunterstützung während des Aufenthaltes (%)</u>				
Mechanische Beatmung	93	93	93	0,9303
Vasopressor-Einsatz	80	82	79	0,4008
Dialyse	21	26	19	0,0595

### 3.2.2 Patienten im septischen Schock

Insgesamt traf auf 352 Patienten die Definition eines septischen Schocks zu. Davon waren 86 Teilnehmer (24 %) per definitionem adipös und 266 Teilnehmer (76 %) nicht-adipös. 64 % der Patienten waren männlich und das Durchschnittsalter betrug  $65 \pm 14$  Jahre. Der SOFA-Score am Einschlussstag war bei den adipösen Patienten signifikant höher ( $11,9 \pm 3,7$ ) als bei den nicht-adipösen ( $11,0 \pm 3,7$ ;  $p = 0,0230$ ). Bezüglich der Komorbiditäten ergab sich nur in Bezug auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie eine statistische Signifikanz; 64 % der adipösen und 50 % der nicht-adipösen Patienten wiesen diese Komorbidität auf ( $p = 0,0206$ ). Ob zuvor eine elektive-, Notfall-, oder keine Operation durchgeführt wurde, blieb ohne signifikante Unterschiede ( $p = 0,3771$ ). Sowohl zum Einschlusszeitpunkt als auch

während des Aufenthaltes, wurden die adipösen Studienteilnehmer signifikant häufiger mittels Dialyseverfahren unterstützt als die nicht-adipösen (22 % vs. 13 %;  $p = 0,0358$  zum Einschlusszeitpunkt; 47 % vs. 34 %;  $p = 0,0342$  während des Aufenthaltes).

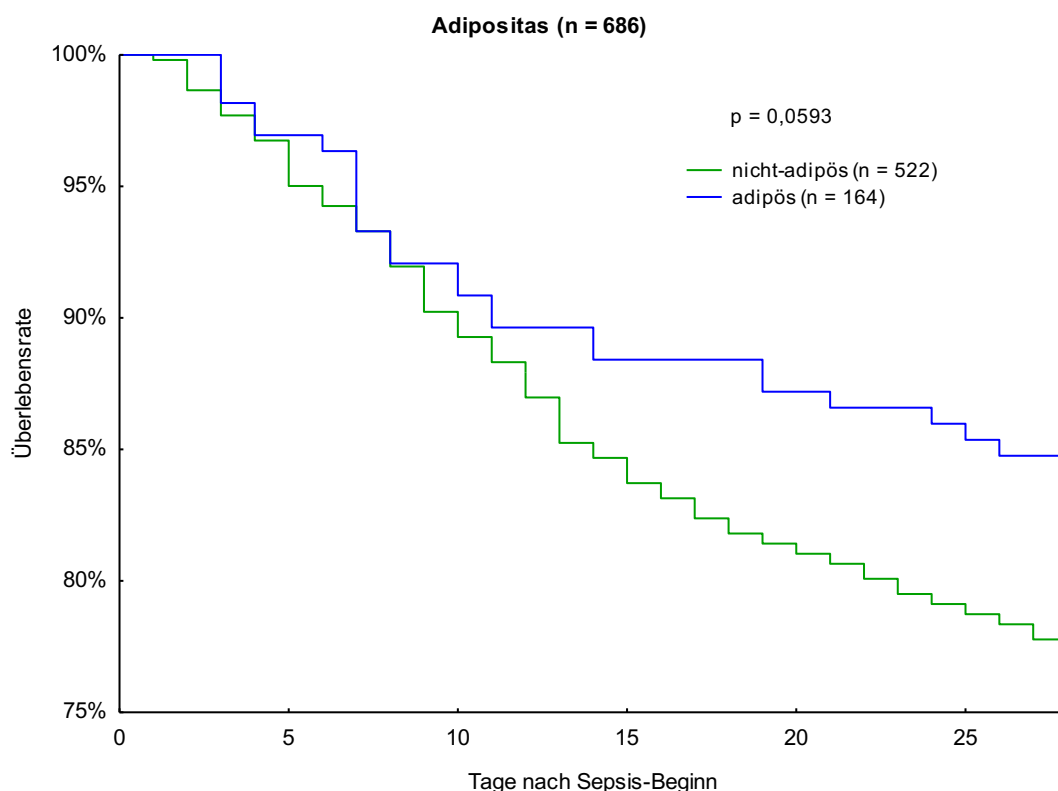
**Tabelle 4: Basischarakteristika von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas**

Parameter	Alle (n = 352)	adipös (n = 86)	nicht-adipös (n = 266)	p-Wert
<u>Allgemein:</u>				
Alter (in Jahren)	65 ± 14	63 ± 13	65 ± 15	0,1917
Männliches Geschlecht (%)	64	63	64	0,8018
<u>Schweregrad Sepsis</u>				
SOFA-Score	11,2 ± 3,7	11,9 ± 3,7	11,0 ± 3,7	<b>0,0230</b>
APACHE II-Score	24 ± 7	24 ± 7	24 ± 7	0,3451
Septischer Schock [%]	3,1 ± 3,1	3,4 ± 3,8	3,0 ± 2,8	0,4197
Procalcitonin [ng/dl]	16,3 ± 37,0 (n = 197)	14,5 ± 27,9 (n = 48)	16,8 ± 39,6 (n = 149)	0,3124
<u>Komorbiditäten, n (%)</u>				
Art. Hypertonie	53	64	50	<b>0,0206</b>
Erlittener Myokardinfarkt	8	9	7	0,5130
COPD	16	21	14	0,1191
Asthma bronchiale	3	3	3	0,6776
Niereninsuffizienz	11	12	11	0,7748
IDDM	12	16	10	0,1856
NIDDM	9	10	8	0,5325
Chronische Lebererkrankung	7	9	7	0,4345
Krebsleiden	16	13	18	0,2891
Erlittener Schlaganfall	5	5	5	0,9293
Demenz	2	0	2	0,1038
<u>Vorheriger operativer Eingriff (%)</u>				
Elektive Operation	29	30	28	
Notfall Operation	21	26	20	0,3771
Keine Operation	50	44	52	
<u>Organunterstützung zum Einschlusszeitpunkt (%)</u>				
Mechanische Beatmung	89	92	88	0,3177
Vasopressor-Einsatz	88	87	88	0,9253
Dialyse	15	22	13	<b>0,0358</b>
<u>Organunterstützung während des Aufenthaltes (%)</u>				
Mechanische Beatmung	96	95	96	0,7130
Vasopressor-Einsatz	100	100	100	1,0000
Dialyse	37	47	34	<b>0,0342</b>

### 3.3 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen

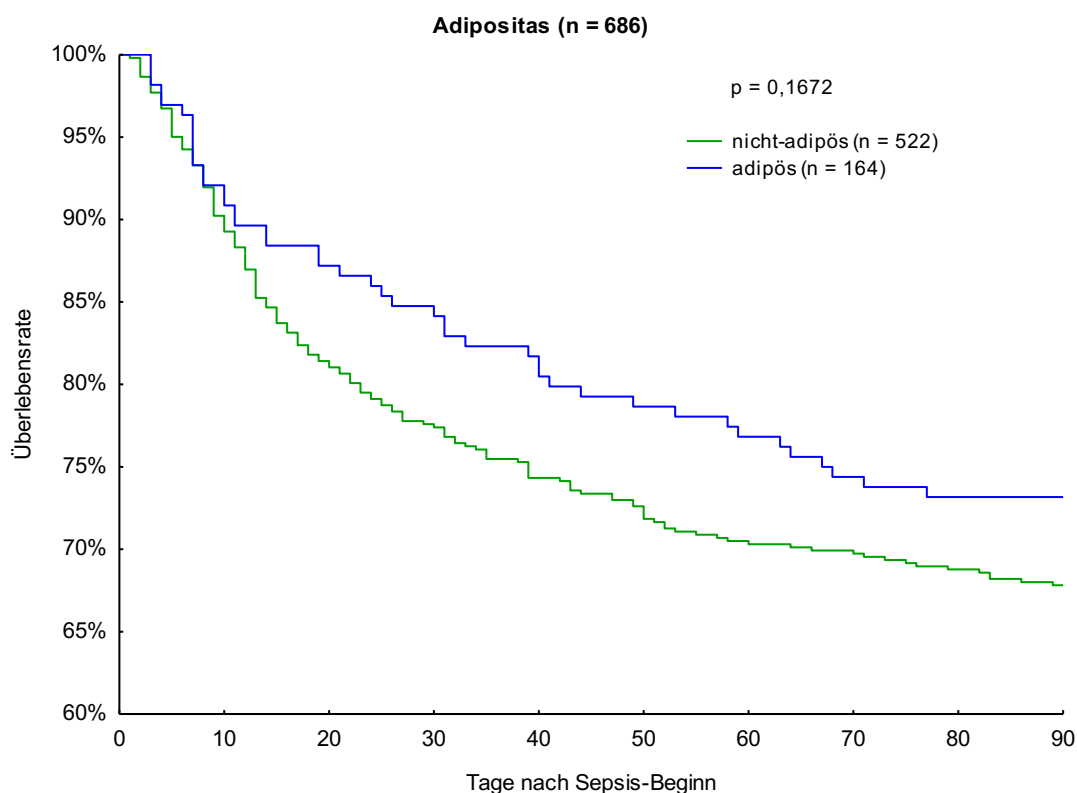
#### 3.3.1 Patienten mit Sepsis

Im Rahmen der Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse stellte sich heraus, dass im Betrachtungszeitraum von 28 Tagen 85 % der adipösen Patienten und 78 % der nicht-adipösen Patienten die Sepsis-Erkrankung überlebten (s. Abbildung 9). Dieser Unterschied blieb allerdings ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,0593$ ).



**Abbildung 9: Kaplan-Meier 28- Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas.** Die Abbildung zeigt die Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse 28 Tage nach Sepsis-Beginn. Aufgezeichnet wurde ab dem Beginn der Sepsis bei adipösen (— blaue Linie) und nicht-adipösen (— grüne Linie) Patienten. Auf der x-Achse sind die Tage ab Sepsis-Beginn zu sehen und auf der y-Achse das prozentuale Überleben. Nach 28 Tagen liegt die Überlebensrate von adipösen Patienten bei 85 %, die nicht-adipösen Teilnehmer haben demgegenüber nur eine Überlebensrate von 78 % an Tag 28. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant ( $p = 0,0593$ ). (Eigene Darstellung).

Auch über den Betrachtungszeitraum von 90 Tagen zeigten die adipösen Studienteilnehmer eine höhere Überlebensrate i.H.v. 73 % im Vergleich zu den nicht-adipösen Studienteilnehmern, die die 90-tägige Betrachtungsperiode nur zu 68 % überlebten (s. Abbildung 10). Auch dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen erlangte mit einem p-Wert von  $p = 0,1672$  keine statistische Relevanz.



**Abbildung 10: Kaplan-Meier 90- Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas.** Die Abbildung zeigt die 90-tägige Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier. Auf der x-Achse sind die Tage nach Sepsis-Beginn abgebildet, auf der y-Achse das prozentuale Überleben. Zunächst ist zu erkennen, dass bis zum zehnten Tag beide Graphen dicht aneinander liegen. Im weiteren Verlauf zeigt sich dann, dass die adipösen Patienten (— blaue Linie) eine höhere prozentuale Überlebensrate haben. Während an Tag 90 das Überleben bei den nicht-adipösen Patienten (— grüne Linie) bei 68 % liegt, beträgt die Überlebensrate bei den adipösen Patienten 73 %. Die Ergebnisse sind dennoch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,1672$ ). (Eigene Darstellung).

Um den gleichzeitigen Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit zu analysieren wurde eine *Cox*-Regressionsanalyse durchgeführt. Diese multivariate Analyse gibt einen Schätzer für die Größe des Einflusses der jeweiligen Variablen auf die Überlebensrate an. Der Effekt auf die Überlebensrate ist durch sog. *Hazard Ratios* angegeben. Beträgt der *Hazard Ratio*  $> 1$ , entspricht dies einem negativen Effekt auf die Überlebensrate. Bei einem *Hazard Ratio* von  $< 1$ , bedeutet dies einen positiven Effekt auf die Überlebensrate. Das ebenfalls in der *Cox*-Regressionsanalyse aufgeführte Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre Mittelwert zu erwarten ist. Im Falle des hier angewandten 95 % Konfidenzintervalls liegt der Mittelwert zu 95 % innerhalb der beiden angegebenen Werte.

Alle Variablen, die im Rahmen der Analyse der Patientenbasischarakteristika (s. Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufwiesen, wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben in die *Cox*-Regressionsanalyse einbezogen. Neben den signifikanten Variablen



SOFA-Score, arterielle Hypertonie, IDDM, NIDDM, Demenz und mechanische Beatmung an Tag 1 sind auch das Alter, der APACHE II-Score und das männliche Geschlecht in dieser Analyse berücksichtigt worden. Die Analyse wurde sowohl in Bezug auf die 28- als auch auf die 90- Tage Überlebenszeit durchgeführt.

In der 28- Tage Cox-Regressionsanalyse zeigte Adipositas einen signifikant positiven Effekt auf die 28-Tage Überlebensrate (*Hazard Ratio* = 0,6274;  $p = 0,0406$ ; s. Tabelle 5). Das Alter (*Hazard Ratio* = 1,0264;  $p = 0,0004$ ), der SOFA-Score (*Hazard Ratio* = 1,1035;  $p = 0,0004$ ), der APACHE II-Score (*Hazard Ratio* = 1,0375;  $p = 0,0366$ ) sowie das Auftreten von Demenz (*Hazard Ratio* = 2,2085;  $p = 0,0129$ ) hatten hingegen einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebensrate.

**Tabelle 5: 28- Tage Cox-Regressionsanalyse bei Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas**

Variable	<i>Hazard Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,0264	1,0117 - 1,0414	0,0004
SOFA	1,1035	1,0448 - 1,1654	0,0004
APACHE II Tag 1	1,0375	1,0023 - 1,0740	0,0366
Männliches Geschlecht	1,1609	0,8095 - 1,6646	0,4173
Arterielle Hypertonie	1,0465	0,7318 - 1,4966	0,8034
Diabetes mellitus (IDDM)	1,2867	0,7802 - 2,1218	0,3234
Diabetes mellitus (NIDDM)	1,1253	0,6226 - 2,0338	0,6959
Demenz	2,2085	1,1829 - 4,1233	0,0129
Mechanische Beatmung Tag 1	0,6675	0,3729 - 1,1948	0,1736
<b>Adipositas</b>	<b>0,6274</b>	<b>0,4015 - 0,9803</b>	<b>0,0406</b>

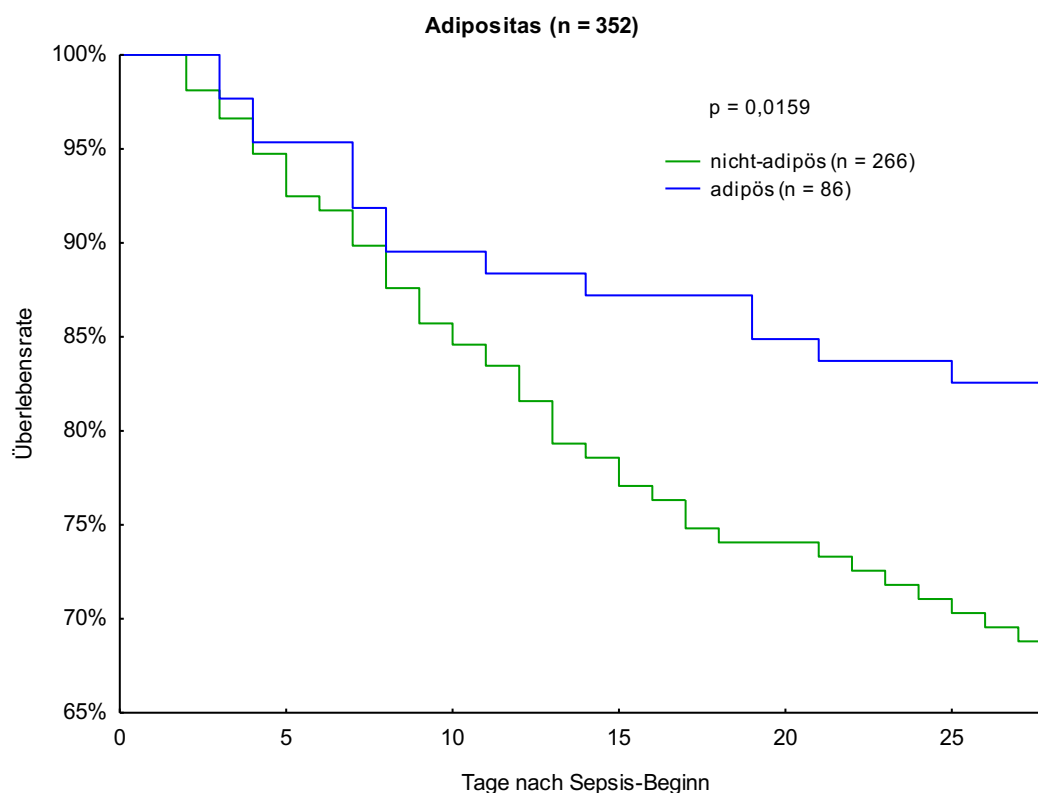
Bei Betrachtung der 90- Tage Cox-Regressionsanalyse hatten ebenfalls das Alter (*Hazard Ratio* = 1,0251;  $p < 0,0001$ ), der SOFA-Score (*Hazard Ratio* = 1,0901;  $p = 0,0002$ ), der APACHE II-Score (*Hazard Ratio* = 1,0367;  $p = 0,0124$ ) sowie das Auftreten von Demenz (*Hazard Ratio* = 2,1796;  $p = 0,0042$ ) einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebensrate (s. Tabelle 6). Adipositas zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die 90- Tage Überlebensrate in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse (*Hazard Ratio* = 0,7197;  $p = 0,0615$ ).

Tabelle 6: 90- Tage Cox-Regressionsanalyse bei Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas

Variable	<i>Hazard Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,0251	1,0132 - 1,0372	< 0,0001
SOFA	1,0901	1,0417 - 1,1401	0,0002
APACHE II Tag 1	1,0367	1,0080 - 1,0664	0,0124
Männliches Geschlecht	0,9945	0,7468 - 1,3244	0,9610
Arterielle Hypertonie	1,1282	0,8408 - 1,5139	0,4213
Diabetes mellitus (IDDM)	1,4560	0,9752 - 2,1740	0,0662
Diabetes mellitus (NIDDM)	1,2800	0,8004 - 2,0456	0,3031
Demenz	2,1796	1,2780 - 3,7175	0,0042
Maschinelle Beatmung Tag 1	0,6411	0,4032 - 1,0194	0,0603
<b>Adipositas</b>	<b>0,7197</b>	<b>0,5098 – 1,0160</b>	<b>0,0615</b>

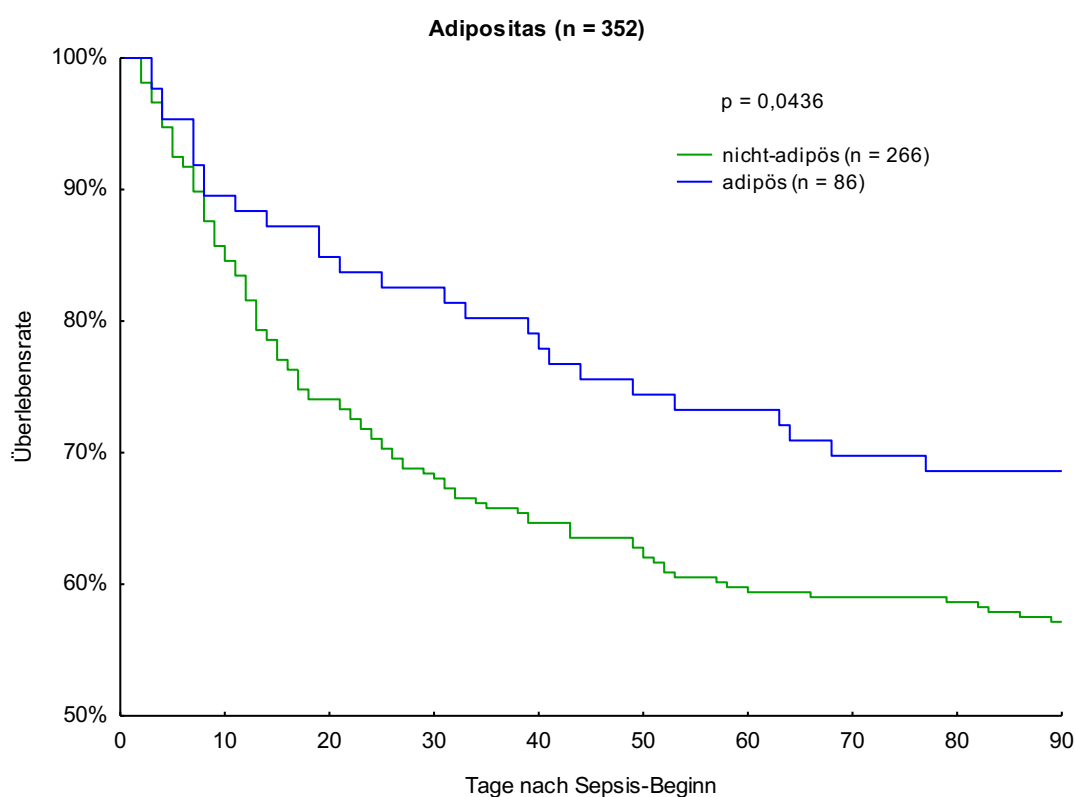
### 3.3.2 Patienten im septischen Schock

Im Rahmen der Untersuchung von Patienten, die sich im septischen Schock befanden, zeigte sich in der Kaplan-Meier 28- Tage Überlebenszeitanalyse eine signifikant höhere Überlebensrate adipöser Studienteilnehmer (83 %) im Vergleich zu den nicht-adipösen Studienteilnehmern (69 %;  $p = 0,0159$ ; s. Abbildung 11).



**Abbildung 11: Kaplan-Meier 28- Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas.** Die Abbildung stellt eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier dar. Hier sind 28- Tage nach Sepsis-Beginn analysiert worden. Auf der x-Achse sind die Tage ab Sepsis-Beginn zu sehen und auf der y-Achse das prozentuale Überleben. Es ist ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Für die adipösen Patienten (— blaue Linie) liegt die Überlebensrate an Tag 28 bei 83 %, während die nicht-adipösen (— grüne Linie) eine Überlebensrate von 69 % an Tag 28 aufweisen ( $p = 0,0159$ ). (Eigene Darstellung).

Auch bei der Betrachtung des 90-tägigen Zeitraums konnte die Kaplan-Meier Analyse signifikante Überlebensvorteile adipöser Patienten gegenüber nicht-adipösen Patienten im septischen Schock feststellen (s. Abbildung 12). Während 69 % der adipösen Patienten diesen Zeitraum überlebten, waren es nur 57 % in der Gruppe der nicht-adipösen Studienteilnehmer; das Signifikanzniveau betrug  $p = 0,0436$ .



**Abbildung 12: Kaplan-Meier 90-Tage Überlebenszeitanalyse von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas.** Die Abbildung zeigt eine 90-tägige Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier von adipösen (— blaue Linie) und nicht-adipösen Patienten (— grüne Linie) im septischen Schock. Auf der x-Achse sind die Tage ab Sepsis-Beginn zu sehen und auf der y-Achse das prozentuale Überleben. Zunächst verlaufen die beiden Graphen bis etwa zum zehnten Tag dicht beieinander. Im weiteren Verlauf zeigt sich jedoch, dass die adipösen Patienten nach 90 Tagen eine signifikant höhere Überlebensrate mit 69 % haben als die nicht-adipösen, bei denen die Überlebensrate an Tag 90 bei 57 % liegt ( $p = 0,0436$ ). (Eigene Darstellung).

Auch für die Patienten im septischen Schock wurden signifikant unterschiedliche Patientenbasischarakteristika (vgl. Abschnitt 3.2.2, Tabelle 4) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebensrate in die *Cox*-

Regressionsanalyse miteinbezogen. Neben den signifikanten Parametern *SOFA-Score*, arterielle Hypertonie, Dialyse an Tag 1 und Dialyse während der Überwachung, sind das Alter, der *APACHE II-Score* sowie das männliche Geschlecht in die Analyse eingeschlossen worden. Die *Cox*-Regressionsanalyse wurde jeweils für die 28- und 90- Tage Überlebensrate durchgeführt.

In der 28- Tage *Cox*-Regressionsanalyse zeigte Adipositas einen signifikant positiven Effekt auf die 28- Tage Überlebensrate bei Patienten im septischen Schock (*Hazard Ratio* = 0,4620;  $p = 0,0068$ ; s. Tabelle 7). Das Alter (*Hazard Ratio* = 1,0253;  $p = 0,0039$ ) sowie die Anwendung von Nierenersatzverfahren während des Betrachtungszeitraums (*Hazard Ratio* = 2,7980;  $p < 0,0001$ ) hatten hingegen einen signifikant negativen Einfluss auf die Überlebensrate.

**Tabelle 7: 28- Tage *Cox*-Regressionsanalyse bei Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas**

Variable	<i>Hazard Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,0253	1,0081 - 1,0428	0,0039
SOFA	1,0159	0,9477 - 1,0890	0,6556
APACHE II Tag 1	1,0081	0,9672 - 1,0506	0,7033
Männliches Geschlecht	1,0098	0,6612 - 1,5422	0,9639
Arterielle Hypertonie	0,9929	0,6508 - 1,5148	0,9737
Dialyse Tag 1	0,6027	0,3334 - 1,0896	0,0937
Dialyse während Überwachung	2,7980	1,7270 - 4,5332	< 0,0001
<b>Adipositas</b>	<b>0,4620</b>	<b>0,2642 – 0,8077</b>	<b>0,0068</b>

Bei Betrachtung der 90- Tage *Cox*-Regressionsanalyse hatte Adipositas (*Hazard Ratio* = 0,5696;  $p = 0,0100$ ) ebenfalls einen signifikant positiven Einfluss auf die Überlebensrate von Patienten im septischen Schock (s. Tabelle 8). Das Alter (*Hazard Ratio* = 1,0237;  $p = 0,0013$ ) sowie die Anwendung von Nierenersatzverfahren während des Betrachtungszeitraums (*Hazard Ratio* = 2,7691;  $p < 0,0001$ ) zeigten einen signifikant negativen Einfluss auf die 90- Tage Überlebensrate in der multivariaten *Cox*-Regressionsanalyse.

**Tabelle 8: 90- Tage Cox-Regressionsanalyse bei Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas**

Variable	<i>Hazard Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,0237	1,0092 - 1,0384	0,0013
SOFA	1,0091	0,9531 - 1,0684	0,7550
APACHE II Tag 1	1,0040	0,9698 - 1,0394	0,8220
Männliches Geschlecht	0,9300	0,6564 - 1,3178	0,6833
Arterielle Hypertonie	1,1065	0,7730 - 1,5834	0,5803
Dialyse Tag 1	0,6106	0,3701 - 1,0073	0,0534
Dialyse während Überwachung	2,7691	1,8409 - 4,1654	< 0,0001
<b>Adipositas</b>	<b>0,5696</b>	<b>0,3711 - 0,8742</b>	<b>0,0100</b>

## 3.4 Ergebnisse des klinischen Verlaufs

### 3.4.1 Patienten mit Sepsis

Um den Krankheitsschweregrad und den Verlauf der Sepsis bei den Patienten beurteilen zu können, wurden die täglich aufgezeichneten Parameter mit in die Analyse eingeschlossen. Zunächst wurden der allgemeine SOFA-Score sowie organspezifische SOFA-Scores analysiert. Des Weiteren wurden die Organunterstützung, die Infekt-Parameter, die Nieren-Parameter, die Leber Parameter, das zentrale Nervensystem und die Gerinnung in die Analysen inkludiert. Über den Beobachtungszeitraum hatten die adipösen Patienten sowohl einen signifikant höheren organspezifischen SOFA-Respiratorischen-Score ( $2,1 \pm 0,8$  vs.  $1,9 \pm 0,8$ ;  $p = 0,0473$ ), als auch einen höheren SOFA-Nieren-Score ( $1,0 \pm 1,2$  vs.  $0,7 \pm 1,1$ ;  $p = 0,0003$ ) im Vergleich zu den nicht-adipösen Patienten (s. Tabelle 9). Für die in Tabelle 9 aufgeführten Parameter der Organunterstützung konnte keine statistische Signifikanz zwischen den adipösen und nicht-adipösen Patienten gezeigt werden. Auch die Analysen der Infekt-Parameter zeigten zwischen den beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Analysen der Nierenparameter waren bezüglich der Urinmenge [ml/kg/h] und des Kreatinin-Wertes sehr signifikant. Adipöse Patienten hatten einen signifikant höheren Kreatinin-Wert ( $1,4 \pm 0,9$  vs.  $1,2 \pm 0,9$ ;  $p < 0,0001$ ) und eine signifikant geringere Urinmenge [ml/kg/h] ( $1,2 \pm 0,7$  vs.  $1,6 \pm 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu der nicht-adipösen Patientengruppe. Bezüglich der Leber-Parameter konnte analysiert werden, dass die adipöse Gruppe signifikant höhere Bilirubin-Werte ( $1,5 \pm 2,6$  vs.  $1,1 \pm 1,8$ ;  $p = 0,0096$ , siehe Tabelle 9) aufwies, als die nicht-adipöse Kohorte. Die Analysen des ZNS und der Gerinnung wurden ebenfalls in die Tabelle 9 aufgenommen, zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede. Bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit sind 22.22 % der nicht-adipösen Patienten bis zum Tag 28 verstorben, wohingegen lediglich bei 15.24 % der adipösen Teilnehmer bis zu diesem Tag der Tod eintrat. Dennoch ist für diesen Unterschied keine ausreichende statistische Signifikanz zu verzeichnen ( $p = 0,0537$ ).

Tabelle 9: Krankheitsschwere von Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas

Parameter	Alle (n = 686)	adipös (n = 164)	nicht-adipös (n = 522)	p-Wert
<u>Allgemein:</u>				
SOFA	7,1 ± 3,6	7,3 ± 3,8	7,0 ± 3,5	0,3481
SOFA-Respiratorischer-Score	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,8	1,9 ± 0,8	<b>0,0473</b>
SOFA-Herz-Kreislauf-Score	1,6 ± 1,0	1,5 ± 1,0	1,6 ± 1,0	0,7060
SOFA-ZNS-Score	2,0 ± 1,1	2,0 ± 1,1	2,0 ± 1,1	0,2186
SOFA-Nieren-Score	0,8 ± 1,2	1,0 ± 1,2	0,7 ± 1,1	<b>0,0003</b>
SOFA-Gerinnungs-Score	0,4 ± 0,6	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,6	0,6774
SOFA-Leber-Score	0,4 ± 0,7	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,7	0,0845
<u>Organunterstützung:</u>				
Tage mit mechanischer Beatmung	11 ± 8	11 ± 8	11 ± 8	0,4584
Tage mit Vasopressor-Gabe	5 ± 6	6 ± 6	5 ± 6	0,3929
Tage mit Dialyse	2 ± 4	2 ± 6	1 ± 4	0,1282
Tage mit Beatmung / Tage der Überwachung [%]	67 ± 32	68 ± 32	67 ± 32	0,6439
Tage mit Vasopressor-Gabe / Tage der Überwachung [%]	35 ± 31	36 ± 31	34 ± 31	0,5619
Tage mit Dialyse / Tage der Überwachung [%]	10 ± 23	12 ± 26	9 ± 22	0,1870
<u>Infekt-Parameter:</u>				
Leukozyten [1000/µl]	13 ± 5	13 ± 6	13 ± 5	0,3466
CRP [mg/l]	151 ± 87	158 ± 91	148 ± 85	0,3567
Procalcitonin [ng/dl]	4 ± 10	5 ± 10	4 ± 10	0,2834
<u>Nieren-Parameter:</u>				
Urinmenge [ml/Tag]	2947 ± 1334	3076 ± 1481	2907 ± 1283	0,1471
Urinmenge [ml/kg/h]	1,5 ± 0,8	1,2 ± 0,7	1,6 ± 0,8	<b>&lt; 0,0001</b>
Kreatinin [mg/dl]	1,2 ± 0,9	1,4 ± 0,9	1,2 ± 0,9	<b>&lt; 0,0001</b>
<u>Leber-Parameter:</u>				
AST (GOT) [IU/l]	174 ± 602	216 ± 881	159 ± 462	0,2495
ALT (GPT) [IU/l]	94 ± 190	99 ± 225	93 ± 178	0,6829
Bilirubin [mg/dl]	1,2 ± 2,0	1,5 ± 2,6	1,1 ± 1,8	<b>0,0096</b>
<u>Zentrales-Nervensystem:</u>				
GCS	10 ± 3	10 ± 3	10 ± 3	0,3129
<u>Gerinnung:</u>				
Thrombozyten [1000/µl]	295 ± 150	276 ± 125	300 ± 157	0,1959
<u>Dauer des Aufenthaltes: [Tage]</u>				
Intensivstation-Aufenthalt	20 ± 16	20 ± 18	20 ± 15	0,7032
Krankenhaus-Aufenthalt	40 ± 29	40 ± 31	40 ± 28	0,6913
Septischer Schock	1,6 ± 2,7	1,8 ± 3,2	1,5 ± 2,5	0,5583
<u>Sterblichkeit (%)</u>				
Tod bis Tag 28	20,55	15,24	22,22	0,0537
Tod bis Tag 90	30,90	26,83	32,18	0,1955

### 3.4.2 Patienten im septischen Schock

In Bezug auf den klinischen Verlauf bei Patienten im septischen Schock, sind ebenfalls der *SOFA-Score* sowie organspezifische *SOFA-Scores* berücksichtigt worden. Des Weiteren sind die Organunterstützung, die Infekt-, Nieren-, und Leberparameter sowie das zentrale Nervensystem und die Gerinnung in die Analysen eingeflossen. Hierbei zeigte sich bei der adipösen Kohorte ein signifikant höherer *SOFA-Nieren-Score* im Vergleich zu der nicht-adipösen ( $1,4 \pm 1,4$  vs.  $1,0 \pm 1,3$ ;  $p = 0,0047$ , siehe Tabelle 10). Die Studienteilnehmer wurden im Durchschnitt  $8 \pm 6$  Tage mit Vasopressor-Gabe therapiert. Mechanisch beatmet wurde die adipöse Gruppe an durchschnittlich  $13 \pm 8$  Tagen und die nicht-adipöse Gruppe an  $13 \pm 9$  Tagen (siehe Tabelle 10). Die adipösen Patienten hatten jedoch signifikant mehr Tage mit Nierenersatzverfahren und wurden durchschnittlich 2 Tage länger durch ein Dialyse-Verfahren therapiert ( $4,4 \pm 6,9$  vs.  $2,4 \pm 5,1$ ;  $p = 0,0264$ , siehe Tabelle 10). Die Infekt- und Leberparameter wiesen keine statistischen Unterschiede auf. Die Untersuchung der Nieren-Parameter zeigte, dass die adipösen Patienten einerseits eine signifikant geringere Urinmenge [ml/kg/h] im Vergleich zu den nicht-adipösen Patienten aufwiesen ( $1,2 \pm 0,8$  vs.  $1,5 \pm 0,8$   $p = 0,0014$ , siehe Tabelle 10) und andererseits deren Kreatinin-Wert [mg/dl] signifikant höher war ( $1,7 \pm 1,0$  vs.  $1,3 \pm 0,9$ ;  $p = 0,0002$ , siehe Tabelle 10). Die Parameter des ZNS sowie die Gerinnungsparameter konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, sind aber dennoch in der Tabelle 10 aufgeführt. Durchschnittlich verbrachten die adipösen Patienten  $25 \pm 23$  Tage auf der Intensivstation, die nicht-adipösen im Vergleich dazu  $23 \pm 18$  Tage. Trotz fehlender statistischer Signifikanz wurde dieses Ergebnis in Tabelle 10 aufgeführt. Die Überlebensrate wies bei den adipösen und nicht-adipösen Patienten, bezogen auf die 28- Tage und 90- Tage Mortalität, eine hohe statistische Relevanz auf. Im Durchschnitt waren 17,44 % der adipösen Patienten an Tag 28 verstorben, bei den nicht-adipösen Patienten waren es durchschnittlich 31,20 % die innerhalb der 28 Tage nicht mehr am Leben waren ( $p = 0,0083$ ). Bezüglich der 90- Tage Überlebensrate sind 31,40 % der adipösen Patienten innerhalb der 90 Tagen verstorben, bei den nicht-adipösen Patienten waren es 42,86 % ( $p = 0,0383$ ).



Tabelle 10: Krankheitsschwere von Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas

Parameter	Alle (n = 352)	adipös (n = 86)	nicht-adipös (n = 266)	p-Wert
<u>Allgemein:</u>				
SOFA	8,7 ± 3,7	9,0 ± 3,9	8,7 ± 3,7	0,6074
SOFA-Respiratorischer-Score	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,7	0,3778
SOFA-Herz-Kreislauf-Score	2,0 ± 1,0	2,0 ± 1,0	2,1 ± 1,0	0,3208
SOFA-ZNS-Score	2,3 ± 1,0	2,1 ± 1,0	2,3 ± 1,0	0,0743
SOFA-Nieren-Score	1,1 ± 1,3	1,4 ± 1,4	1,0 ± 1,3	<b>0,0047</b>
SOFA-Gerinnungs-Score	0,6 ± 0,7	0,5 ± 0,7	0,6 ± 0,8	0,7871
SOFA-Leber-Score	0,6 ± 0,8	0,7 ± 1,0	0,5 ± 0,8	0,1241
<u>Organunterstützung:</u>				
Tage mit mechanischer Beatmung	13 ± 9	13 ± 8	13 ± 9	0,6476
Tage mit Vasopressor-Gabe	8 ± 6	8 ± 6	8 ± 6	0,4037
Tage mit Dialyse	2,9 ± 5,6	4,4 ± 6,9	2,4 ± 5,1	<b>0,0264</b>
Tage mit Beatmung / Tage der Überwachung [%]	73 ± 30	73 ± 29	73 ± 30	0,7834
Tage mit Vasopressor-Gabe / Tage der Überwachung [%]	49 ± 29	49 ± 29	49 ± 29	0,9635
Tage mit Dialyse / Tage der Überwachung [%]	17 ± 29	22 ± 32	16 ± 27	0,0723
<u>Infekt-Parameter:</u>				
Leukozyten [1000/µl]	14 ± 6	13 ± 6	14 ± 5	0,0738
CRP [mg/l]	156 ± 80	149 ± 70	159 ± 83	0,6046
Procalcitonin [ng/dl]	7 ± 13	7 ± 13	7 ± 13	0,1565
<u>Nieren-Parameter:</u>				
Urinmenge [ml/Tag]	2722 ± 1536	2883 ± 1770	2670 ± 1452	0,3166
Urinmenge [ml/kg/h]	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,8	1,5 ± 0,8	<b>0,0014</b>
Kreatinin [mg/dl]	1,4 ± 1,0	1,7 ± 1,0	1,3 ± 0,9	<b>0,0002</b>
<u>Leber-Parameter:</u>				
AST (GOT) [IU/l]	235 ± 759	320 ± 1156	207 ± 570	0,1070
ALT (GPT) [IU/l]	112 ± 242	131 ± 301	106 ± 221	0,5006
Bilirubin [mg/dl]	2 ± 3	2 ± 3	1 ± 2	0,0732
<u>Zentrales-Nervensystem:</u>				
GCS	9 ± 3	10 ± 3	9 ± 3	0,1229
<u>Gerinnung:</u>				
Thrombozyten [1000/µl]	255 ± 142	248 ± 121	257 ± 148	0,9951
<u>Dauer des Aufenthaltes [Tage]</u>				
Intensivstation-Aufenthalt	23 ± 19	25 ± 23	23 ± 18	0,6082
Krankenhaus-Aufenthalt	43 ± 31	45 ± 34	42 ± 30	0,7073
Septischer Schock [%]	3,1 ± 3,1	3,4 ± 3,8	3,0 ± 2,8	0,4197
<u>Sterblichkeit (%)</u>				
Tod bis Tag 28	27,84	17,44	31,20	<b>0,0083</b>
Tod bis Tag 90	40,06	31,40	42,86	<b>0,0383</b>

### 3.5 Mikrobiologische Ergebnisse

#### 3.5.1 Patienten mit Sepsis

Im Rahmen der Untersuchungen wurden auch die mikrobiologischen Ergebnisse analysiert. Hier waren jedoch weder im Infektionsort (Lunge, Abdomen, Knochen und Weichteile, Urogenitaltrakt, primäre Bakteriämie und Andere) noch in der Art des Erregers (Gram-positiv, Gram-negativ, Pilz, Virus) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen erkennbar. Dennoch war bei der untersuchten Studienpopulation die Lunge mit 58 % für die adipösen Patienten und 62 % für die nicht-adipösen Patienten der häufigste Infektionsort (siehe Tabelle 11).

Es wurden wie zuvor beschrieben insgesamt 10 Keime in die Analysen einbezogen. Die mikrobiologischen Nachweise der Keime erfolgten entweder über das Trachealsekret, Blutkulturen, Urin, Katheter, Abdomen oder sonstige. Hier zeigte sich jedoch lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Erreger *Enterococcus faecalis* ( $p = 0,0274$ ), der bei 13 % der adipösen und bei 21 % der nicht-adipösen Patienten nachgewiesen werden konnte (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Mikrobiologische Ergebnisse und Keime bei Patienten mit Sepsis in Bezug auf Adipositas**

	Alle (n = 686)	adipös (n = 164)	nicht-adipös (n = 522)	p-Wert
<u>Infektionsort (%)</u>				
Lunge	61	58	62	0,1382
Abdomen	20	23	19	0,1382
Knochen und Weichteile	4	6	3	0,1382
Chirurgische Wunde	2	2	2	0,1382
Urogenitaltrakt	2	1	3	0,1382
Primäre Bakteriämie	6	8	6	0,1382
Andere	5	3	6	0,1382
<u>Art des Erregers (%)</u>				
Grampositiv	77	76	77	0,7547
Gramnegativ	65	62	66	0,2512
Pilz	52	59	50	0,0510
Virus	12	10	12	0,5119
<u>Keime (%)</u>				
Staphylococcus aureus	22	21	23	0,7345
Staphylococcus epidermidis	33	35	32	0,3957
Enterococcus faecalis	19	13	21	<b>0,0274</b>
Enterococcus faecium	15	18	14	0,2456
Escherichia coli	28	24	29	0,2154
Klebsiella pneumoniae	10	9	10	0,4991
Pseudomonas aeruginosa	13	11	13	0,4515
Hefen	6	9	5	0,0706
Candida albicans	30	35	29	0,0969
Candida glabrata	12	12	11	0,9746

### 3.5.2 Patienten im septischen Schock

Für die Patienten im septischen Schock wurde ebenfalls eine Analyse der vorliegenden mikrobiologischen Befunde durchgeführt. Auch hier zeigten weder der Infektionsort noch die Art des Erregers statistisch signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Kohorten. Einzig der Erreger *Enterococcus faecalis* machte einen signifikanten Unterschied zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten aus (15 % vs. 27 %;  $p = 0,0286$ , siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Mikrobiologische Ergebnisse und Keime bei Patienten im septischen Schock in Bezug auf Adipositas**

	Alle (n = 352)	adipös (n = 86)	nicht-adipös (n = 266)	p-Wert
<u>Infektionsort (%)</u>				
Lunge	53	52	53	0,3155
Abdomen	26	23	27	0,3155
Knochen und Weichteile	5	9	3	0,3155
Chirurgische Wunde	2	2	2	0,3155
Urogenitaltrakt	3	1	3	0,3155
Primäre Bakteriämie	8	9	7	0,3155
Andere	4	2	5	0,3155
<u>Art des Erregers (%)</u>				
Grampositiv	79	78	80	0,7216
Gramnegativ	66	63	67	0,4828
Pilz	64	71	62	0,1194
Virus	15	15	15	0,9470
<u>Keime (%)</u>				
Staphylococcus aureus	21	20	21	0,7424
Staphylococcus epidermidis	36	37	35	0,7531
Enterococcus faecalis	24	15	27	<b>0,0286</b>
Enterococcus faecium	20	21	19	0,7212
Escherichia coli	30	26	32	0,2919
Klebsiella pneumoniae	10	7	11	0,2525
Pseudomonas aeruginosa	17	13	18	0,2274
Hefen	6	7	6	0,6489
Candida albicans	35	43	32	0,0706
Candida glabrata	16	17	16	0,7177

## 4 Diskussion

Im Zuge dieser Arbeit ist der drastische Anstieg der Inzidenz von adipösen Menschen hervorgehoben worden. Laut der WHO hat sich die Zahl seit 1975 weltweit verdreifacht. Dieser Anstieg trägt nicht nur ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für die Patienten mit sich, sondern wird zum internationalen *Public-Health*-Problem. Des Weiteren steht die rasante Zunahme der Adipositas-Erkrankungen in Verbindung mit steigenden Kosten für das Gesundheitssystem und ist nicht zuletzt mit Begleiterkrankungen wie der arteriellen Hypertonie und Diabetes Mellitus assoziiert, die letztendlich unter anderem das internationale Gesundheitsproblem darstellen (Wang et al. 2011; Landsberg et al. 2013). Die Bedeutung von Adipositas hinsichtlich der Intensivmedizin sind in vorherigen Studien analysiert worden; im Speziellen auch in Bezug auf Patienten, die sich aufgrund einer Sepsis oder eines septischen Schocks in einem kritischen Gesundheitszustand befinden. Dennoch sind die Ergebnisse bislang teilweise widersprüchlich oder nicht eindeutig gewesen, da es entscheidende Limitationen vor allem in Bezug auf die aktuelle Sepsis-3 Definition gab (Trivedi et al. 2015; Singer et al. 2016).

Diese Arbeit untersucht den potentiellen Einfluss von Adipositas auf den Krankheitsverlauf und die 28- und 90- Tage Mortalität von Patienten mit Sepsis und septischem Schock. Hierfür sind insgesamt 686 septische Patienten von insgesamt vier Intensivstationen eingeschlossen worden. Davon befanden sich 352 Studienteilnehmer per definitionem im septischen Schock. Die beiden Gruppen wurden wiederum eingeteilt in eine adipöse und eine nicht-adipöse Kohorte. Für jeden Patienten ist eine tägliche Visite erfolgt, klinische Daten sowie verschiedene Laborparameter wurden für maximal 28 Tage dokumentiert. Nach 90 Tagen erfolgte eine erneute Überlebenskontrolle, sodass die Mortalitätsrate für beide Beobachtungszeiträume errechnet werden konnte.

## 4.1 Diskussion der 28- und 90-Tage Mortalitätsraten

Als Resultat dieser Untersuchung ist hervorzuheben, dass in der Studienpopulation adipöse Patienten eine signifikant bessere 90- Tage Mortalitätsrate im septischen Schock hatten als nicht-adipöse Studienteilnehmer. Die Relevanz dieses Ergebnisses verdeutlicht die Veröffentlichung der Studienergebnisse im *Journal of Clinical Medicine* (Mewes et al. 2019). Auch in Hinblick auf die 28- Tage Mortalitätsrate zeigten die adipösen Patienten im septischen Schock einen signifikanten Überlebensvorteil. Die adipösen Patienten mit Sepsis hatten sowohl bei der 28- als auch bei der 90- Tage Mortalität ein besseres Ergebnis als die nicht-adipösen. Dies konnte jedoch statistisch nicht als signifikant gewertet werden.

Die septische Kohorte dieser Studie umfasste insgesamt 686 Patienten, von denen waren 164 Teilnehmer adipös und 522 nicht-adipös. In Bezug auf die 90- Tage Überlebensrate nach Kaplan-Meier verstarben in diesem Zeitraum 27 % der adipösen Patienten mit Sepsis und 32 % der nicht-adipösen. Daraus resultierte ein p-Wert von  $p = 0,1672$ . In dem Beobachtungszeitraum von 28 Tagen verstarben 15 % der adipösen Patienten mit Sepsis und im Vergleich dazu 22 % der nicht-adipösen Teilnehmer mit Sepsis. In der Analyse nach Kaplan-Meier resultierte daraus ein p-Wert von  $p = 0,0593$ , welcher knapp nicht signifikant war. Die Überlebenszeitanalysen von adipösen und nicht-adipösen Patienten mit septischem Schock wiesen in unserer Untersuchung eine statistische Signifikanz auf. 352 Studienteilnehmer erlitten einen septischen Schock. Während 31 % der adipösen Patienten innerhalb der 90 Tage verstarben, haben 43 % der nicht-adipösen Patienten die 90 Tage nicht überlebt. Der daraus resultierende p-Wert aus der Kaplan-Meier Analyse lag bei  $p = 0,0436$ . Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 28 Tagen verstarben 17 % der adipösen Patienten mit septischem Schock, wohingegen 31 % der nicht-adipösen diesen gewählten Zeitraum nicht überlebten. Hier lag der berechnete p-Wert nach Kaplan-Meier bei  $p = 0,0159$ . Diese Studie ist die erste uns bekannte Untersuchung, die den positiven Einfluss von Adipositas auf die Mortalität von kaukasischen, septischen Patienten nach 28 und 90 Tagen widerspiegelt, vor allem unter Berücksichtigung der Sepsis-3 Definition.

Auch die durchgeführten multivariaten *Cox*-Regressionsanalysen bestätigten Adipositas als unabhängige Wirkungsvariable in Bezug auf die 28- und 90- Tage Mortalität bei Sepsis und im septischen Schock. Zu den untersuchten Variablen gehörten neben Adipositas signifikante Faktoren wie SOFA, arterielle Hypertonie und APACHE II sowie potentielle Störgrößen wie Alter und Geschlecht.

Diese Studienergebnisse bestärken andere Untersuchungen und Ergebnisse, in denen ein protektiver Effekt von Adipositas in Bezug auf schwer erkrankte Patienten gezeigt werden konnte und dieser Effekt auch die Mortalität beeinflusste. In der retrospektiven Studie von Pepper et al. sind von 2009 bis 2015 über 50.000 septische Patienten identifiziert und in die verschiedenen BMI-Subgruppen eingeteilt worden. Insgesamt fasste das Patientenkollektiv 6 % untergewichtig, 33 % normalgewichtig, 28 % übergewichtig und 33 % adipös, dabei hat sich das Ergebnis der Sterberate umgekehrt proportional zum BMI verhalten, indem 31 % der untergewichtigen und nur 14 % der Patienten mit Adipositas Grad III verstorben sind (Pepper et al. 2019).

Die biologischen und physiologischen Mechanismen, die hinter dem potentiell protektiven Effekt von Adipositas auf das Überleben von septischen Patienten stecken, sind bislang nicht vollständig erforscht und geklärt. In der Literatur begegnet man an vielen Stellen dem Begriff *obesity-paradox* (Adipositas-Paradoxon). Dieses Paradoxon beschreibt eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit adipöser Patienten beispielsweise bei kardiovaskulären Erkrankungen oder eine bessere Genesung nach Bypass-Operationen (Amundson et al. 2010). Auch bei Krebserkrankung und Chemotherapie kann Adipositas in einigen Fällen einen positiven Einfluss bezüglich des Überlebens haben, trotzdem gilt Adipositas als Risikofaktor für Krebs (Lennon et al. 2016). In einem Review-Artikel von Lennon et al. (2016) wird herausgearbeitet, dass dies auf einige Studien zutreffen mag, es aber dennoch unzureichend erforscht ist und nicht auf alle Krebsentitäten zutrifft, weshalb solche Prognosen nicht pauschal zu verwenden sind. Dennoch gibt es mittlerweile Evidenzen, die dieses Paradoxon bei gesunden Menschen widerlegen. Eine Studie aus Glasgow hat ein Patientenkollektiv von fast 300.000 gesunden Teilnehmern über mehrere Jahre begleitet und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass bei einem BMI zwischen 22 kg/m<sup>2</sup> und 23 kg/m<sup>2</sup> das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen am geringsten ist. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt bei entsprechend höherem BMI linear an. Außerdem ist der Taillenumfang ein weiteres Maß, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen abzuschätzen, denn auch hier ist mit steigendem Umfang die Wahrscheinlichkeit höher (Iliodromiti et al. 2018). Dennoch ist diese Studie auf gesunde Menschen bezogen und mag bei bestimmten schweren Erkrankungen nicht zutreffen.

Die negativen Langzeitfolgen von Adipositas auf die Gesundheit des Menschen ist in zahlreichen Studien belegt worden. Dennoch scheint der Einfluss von Adipositas bei akuten Erkrankungen oftmals konträr zu sein (Ng und Eikermann 2017). Das Phänomen des Adipositas-Paradoxon könnte auch bei der Betrachtung dieser Studienergebnisse von Bedeutung sein. Die adipöse Kohorte hat sowohl bei Sepsis als auch im septischen Schock eine bessere Überlebensrate trotz der Komorbiditäten, die aufgrund der Adipositas entstanden sein könnten.

Dass wie in dieser Untersuchung Adipositas mit einem besseren Überleben bei Sepsis assoziiert ist, wird durch zwei weitere Studien untermalt: Zum einen zeigten Wacharasint et al. (2013) in ihrer Studie bessere 28-Tage Überlebensraten bei übergewichtigen und adipösen Patienten im Vergleich zu denen, die normalgewichtig oder untergewichtig waren und sich im septischen Schock befanden. Zum anderen haben die übergewichtigen und adipösen Patienten signifikant weniger Flüssigkeit oder Vasopressoren pro Körpergewicht intravenös erhalten, als die Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup>, was insgesamt auf eine körperrgewicht-unabhängige Dosierung hindeutet (Wacharasint et al. 2013). In einer retrospektiven Studie von Li et al., die die Daten von über 5000 septischen Patienten berücksichtigt, wurde das Überleben sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr analysiert. Auch hier ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil in der adipösen und übergewichtigen Patientenkohorte im Vergleich zu den Unter- und Normalgewichtigen (Li et al. 2019). Dennoch unterstreichen Li et al. in ihrer Studie, dass diese Ergebnisse nicht das Adipositas-Paradoxon erklären, da die Mechanismen unzureichend erforscht sind. Dennoch scheint es möglich zu sein, dass die adipösen Patienten in einer gesundheitlich kritischen Lage

wie einer Sepsis oder eines septischen Schocks eine höhere metabolische Reserve besitzen und darauf in dieser Zeit zurückgreifen können (Niedziela et al. 2014).

Eine mögliche Erklärung für das Ergebnis stellt nicht nur das vermehrt zur Verfügung stehende Fettgewebe dar. Dies beinhaltet neben den benannten „Reservekalorien“ auch das Peptidhormon Leptin, welches vor allem von den Adipozyten, also den Zellen des Fettgewebes, gebildet wird. Leptin hat gewissermaßen eine Doppelfunktion; es ist zum einen ein Hormon, andererseits aber auch ein Zytokin und wird aufgrund dessen auch als Adipokin bezeichnet (La Cava 2017; Sarmiento-Cabral et al. 2017). Von La Cava et al. wurde unter anderem schon 2004 die Funktion von Leptin analysiert und eingeordnet. Darin wird beschrieben, dass Leptin als Hormon vor allem die Balance zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch reguliert. Steigende Leptin-Werte wie bei der Nahrungsaufnahme oder fallende Werte, z. B. beim Fasten, haben dann eine zentrale Wirkung im Hypothalamus und signalisieren uns ein Sättigungs- oder Hungergefühl (La Cava et al. 2004). Des Weiteren findet man erhöhte Leptin-Spiegel etwa durch systemische Entzündungen, Fieber, den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oder Interleukin-1 (IL-1), welches auf die Rolle des Leptins als Zytokin aufmerksam macht. Zum einen ist der strukturelle Aufbau von Leptin dem von Zytokinen der Gruppe I sehr ähnlich und zum anderen gehört der Leptin-Rezeptor zu den Rezeptoren, welche wiederum die Gruppe I der Zytokine binden (La Cava et al. 2004). Als Zytokin ist der Leptin-Spiegel in Folge von systemischen Entzündungen wie zum Beispiel bei einer Sepsis erhöht. Dabei hat Leptin Einfluss auf die Proliferation von Lymphozyten, Makrophagen und der Expression von Entzündungsmediatoren, welche dann verantwortlich für die Immunantwort sind (La Cava et al. 2004).

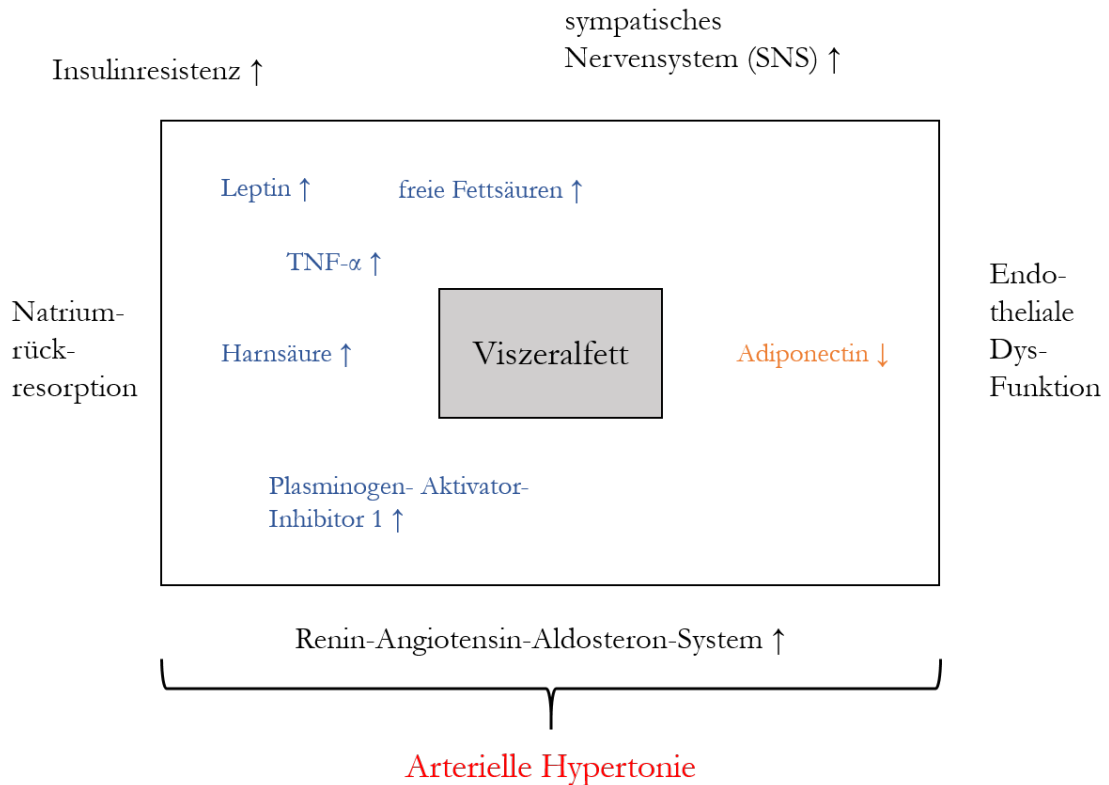
Aufgrund dessen, dass Leptin möglicherweise eine Rolle in der Modulation der Immunantwort übernimmt, ist das Peptidhormon in den letzten Jahren vor allem in den Fokus der Sepsis-Forschung geraten (Vallejos et al. 2018). Eine Studie zeigte einen Einfluss von Leptin unter anderem auf die Zellproliferation und Zytokinproduktion während einer Sepsis. Dabei hatten Patienten mit einem hohen Leptin-Level bessere Überlebenschancen während der akuten Phase einer Sepsis (Jacobsson et al. 2017). Von Hillenbrand et al. (2016) sind 2016 vierzehn Patienten untersucht worden, die nach einer Operation eine Sepsis entwickelten bzw. sich im septischen Schock befanden. Im Anschluss an die Diagnose sind nach einem und nach weiteren vier Tagen bei jedem Patienten die Adipokin-Spiegel untersucht worden. Das Hauptergebnis dieser Studie war unter anderem, dass das Adipokin Leptin vor allem am ersten, aber auch am vierten Tag vermehrt nachgewiesen werden konnte (Hillenbrand et al. 2016). Insgesamt handelt es sich zwar um eine kleinere Kohorte, dennoch lag der mittlere BMI der Gruppe, die überlebt haben bei 30 kg/m<sup>2</sup>, wohingegen der mittlere BMI der Gruppe, die die Sepsis oder den septischen Schock in dieser Untersuchung nicht überlebt haben, bei 25 kg/m<sup>2</sup> (Hillenbrand et al. 2016). Diese Studien verdeutlichen die Rolle vom Adipokin Leptin als Einflussfaktor bei der Immunantwort von systemischen Entzündungen unter anderem durch die Interaktion mit Lymphozyten und Monozyten (Behnes et al. 2012).

Im Zuge dieser Arbeit ist kein Adipokin- bzw. Leptin-Spiegel gemessen worden. Dennoch stellt der Zusammenhang zwischen Leptin und der immunologischen Reaktion bei einer Sepsis eine mögliche Erklärung dar, dass in unserer Untersuchung die adipösen Patienten mit Sepsis und im septischen Schock einen besseren und teilweise signifikanten Überlebensvorteil sowohl im Beobachtungszeitraum der 28 als auch bei 90 Tagen hatten. Leptin nimmt somit aufgrund der Aktivität bei Immunantworten zum Beispiel während der kritischen Phase einer Sepsis einen großen Stellenwert ein und sollte demnach in zukünftigen Studien als mögliche therapeutische Alternative untersucht und analysiert werden. In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Leptin-Analysen eine Sepsis gewissermaßen prognostizieren konnten und höhere Leptin-Level zu besserem Überleben beigetragen haben (Jacobsson et al. 2017). Inwieweit dies auch auf die verschiedenen BMI-Kategorien übertragbar ist, bleibt aktuell ungeklärt. Es kann aber möglicherweise zukünftig für die Diagnostik und Therapie der Sepsis und des septischen Schocks relevant sein.



## 4.2 Diskussion der Patientenbasischarakteristika und des klinischen Verlaufs

Bei Betrachtung der Ausgangswerte zum Einschlusszeitpunkt dieser Untersuchung wird deutlich, dass sowohl bei den adipösen septischen Patienten als auch bei den adipösen Patienten mit septischem Schock eine Komorbidität signifikant häufiger auftritt als in den nicht-adipösen Gruppen – die arterielle Hypertonie. Diese statistische Signifikanz dieses Ergebnisses ist nicht unbedingt als unerwartet zu betrachten, da der Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild Adipositas und der arteriellen Hypertonie in vielen Studien untersucht worden ist. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wusste man um die Korrelation zwischen Adipositas und höheren Blutdruckwerten, welche durch die *Framingham Heart* Studie, die diesen Zusammenhang ab 1949 mehr als zehn Jahre lang untersuchte, untermauert worden ist (Kannel 1967). Bereits im Einleitungsteil dieser Arbeit ist deutlich gemacht worden, dass die Zahl der Adipositas-Erkrankungen in den letzten Jahren und Jahrzehnten gestiegen ist. In einem Artikel von Landsberg et al. (2013) wird vermutet, dass bereits circa zwei Drittel der amerikanischen Erwachsenen übergewichtig oder adipös sind. Des Weiteren wird geschätzt, dass mindestens 75 % der auftretenden arteriellen Hypertonie im direkten Zusammenhang mit Adipositas steht, da hier die Zahl der Erkrankungen ebenfalls zugenommen hat (Landsberg et al. 2013). Trotz des Wissens über die bestehenden Zusammenhänge zwischen den beiden Krankheitsbildern, welches ja bereits im frühen 20. Jahrhundert entstanden ist, blieben die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie und übermäßigem Körpergewicht zunächst nicht vollständig geklärt. In den 1980er Jahren haben skandinavischen Studien mit Hilfe von Untersuchungen des Taillen- und Hüftverhältnisses signifikante Ergebnisse erzielen können, welche belegen, dass ein hohes Taillen-Hüft-Verhältnis mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ II einhergeht (Lapidus et al. 1984; Larsson et al. 1984). Diese Studien stellten unter anderem das Fundament dar, um die Pathophysiologie zwischen Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen besser zu verstehen. Die Mechanismen dahinter sind sehr komplex und teilweise in wechselseitiger Abhängigkeit. Hauptsächlich spielen dabei genetische Faktoren, Umweltfaktoren, das Nervensystem, renale Funktionen, die Adipokine und die Insulinresistenz eine Rolle (Seravalle und Grassi 2017). Die folgende Abbildung nach Seravalle und Grassi verdeutlicht die Vermehrung des viszeralen Fettes und der damit einhergehenden hormonellen, endothelialen und entzündlichen Veränderungen.



**Abbildung 13: Adipositas und arterielle Hypertonie.** Modifiziert nach (Seravalle und Grassi 2017). Im Zentrum der Abbildung 13 ist das Viszeraalfett in grau zu sehen, welches bei Adipositas deutlich vermehrt ist. Dies führt zu den abgebildeten Veränderungen wie beispielsweise eine Zunahme von Leptin, TNF- $\alpha$  oder freien Fettsäuren und einer Abnahme von Adiponectin (Anstieg in blau und Abfall in orange dargestellt). All diese Mechanismen induzieren bei entsprechender Stimulation eine Kaskade von Ereignissen, die um das äußere Rechteck platziert sind. Sie führen beispielsweise durch die Erhöhung der Insulinresistenz, der Stimulation des SNS, der vermehrten Natriumrückresorption, der endothelialen Dysfunktion oder durch die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu einem Anstieg des Blutdrucks und somit zu einem gesteigerten Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen.

Adipositas und arterielle Hypertonie - vor allem das gleichzeitige Auftreten der beiden Krankheitsbilder gewinnt zunehmend an Bedeutung und Prävalenz. Die damit verbundenen höheren Gesundheitskosten werden für die Bevölkerung zum *Public-Health-Problem*, da mit der Adipositas unter anderem das Risiko für schwerwiegende Komorbiditäten steigt. Trotz der signifikant häufiger auftretenden arteriellen Hypertonie bei adipösen Patienten mit Sepsis und im septischen Schock bleibt die Mortalitätsrate dieser Studienteilnehmer in allen untersuchten Beobachtungszeiträumen geringer. Der optimale MAD während eines septischen Schocks, vor allem bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist umstritten (Fiorese Coimbra et al. 2019). Laut der zuvor beschriebenen Sepsis-Leitlinien sollte der MAD während eines septischen Schocks über 65 mmHg liegen. Eine Studie untersuchte ob ein höherer MAD (80-85 mmHg) im Vergleich zu einem MAD von 65-70 mmHg einen Einfluss auf die Mortalität hat (Asfar et al. 2014). Hier konnte zwar kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch brauchten Patienten mit arterieller Hypertonie in der Gruppe mit einem höheren MAD weniger Nierenersatzverfahren und litten

weniger häufig an Nierenversagen, als die Patienten mit einem MAD von 60-70 mmHg. Dies könnte bedeuten, dass bei Patienten mit arterieller Hypertonie im septischen Schock ein höherer MAD wünschenswert wäre, um die Mikrozirkulation aufrecht zu erhalten (Xu et al. 2015; Fiorese Coimbra et al. 2019).

Eine weitere Begleiterkrankung von Adipositas, die in dieser Untersuchung ebenfalls signifikant häufiger bei den adipösen Patienten mit Sepsis aufgetreten ist, ist Diabetes mellitus. Auch dieser Zusammenhang ist schon in vielen wissenschaftlichen Arbeiten und Forschungsprojekten untersucht worden. Laut der Deutschen Diabetes-Hilfe ist Adipositas der größte Risikofaktor für die Entstehung von Diabetes vom Typ II (Diabetes-Hilfe 2016). Diabetes Mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung. Es wird zwischen mehreren Typen unterschieden, wobei die folgenden beiden Typen am häufigsten vertreten sind: der Typ I und der Diabetes Mellitus vom Typ II. Ein grundsätzliches Charakteristikum dieser Erkrankung ist die Hyperglykämie, also der zu hohe Spiegel von Glukose im Blut (Tan et al. 2019). Bei dem Diabetes mellitus Typ I besteht ein Fehler in der Insulinproduktion, da die  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse, die diese Aufgabe eigentlich übernehmen, aufgrund von autoimmunologischen Prozessen zerstört sind. Der Großteil der Patienten ist vom Diabetes mellitus Typ II betroffen, bei dem zwar Insulin produziert wird, die Zellen aber zunehmend resistent dagegen werden und die Glukose nicht verstoffwechseln bzw. speichern (Wirth und Hauner 2013; Tan et al. 2019). Nach Wirth und Hauner (2013) sind die meisten Patienten, die an Diabetes mellitus Typ II leiden übergewichtig und sogar jeder zweite adipös. Dies kann zum einen am veränderten Lebensstil, größer gewordenem Nahrungsangebot sowie Bewegungsmangel liegen, oder daran, dass mit den steigenden Zahlen der übergewichtigen oder adipösen Patienten auch die Zahl der Diabetes Erkrankungen ansteigt (Wirth und Hauner 2013). In unserer Untersuchung leiden signifikant mehr adipöse, septische Patienten an Diabetes mellitus (IDDM:  $p = 0,0002$ ; NIDDM:  $p = 0,0277$ ) als die nicht-adipösen. Bei adipösen Patienten im septischen Schock ist die Zahl der Diabetes-Erkrankten zwar höher, dennoch ergab sich in der untersuchten Kohorte hier keine statistische Signifikanz. Wie schon zuvor beschrieben, führt das vermehrte Vorhandensein von Viszeralfett unter anderem über einen Anstieg von freien Fettsäuren und Leptin sowie einem Abfall von Adiponectin zu einer Erhöhung der Insulinresistenz und somit einem gesteigerten Risiko an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (Wirth und Hauner 2013). Somit untermalt die Signifikanz in diesen Studienergebnissen die vorhandene Assoziation zwischen den Krankheitsbildern Adipositas und Diabetes mellitus.

Des Weiteren hatte die adipöse Kohorte mit Sepsis zum Einschlusszeitpunkt einen signifikant höheren SOFA-Score ( $p = 0,0421$ ) und benötigte signifikant häufiger Organunterstützung in Form von mechanischer Beatmung ( $p = 0,0354$ ). Auch im Rahmen der Betrachtung des gesamten Beobachtungszeitraums stellte sich für adipöse Patienten ein höherer mittlerer SOFA-Respiratorischer-Score im Vergleich zu nicht adipösen Patienten heraus ( $p = 0,0473$ ). Hinsichtlich der mechanischen Beatmung gibt es viele Unterschiede zwischen adipösen und nicht-adipösen Patienten (Deppe und Lebiecz 2019). Der Thorax wird durch das vermehrte Fettgewebe stärker komprimiert, was zu einem Abfall der Lungencompliance führt. Eine weitere Komplikation in der Beatmung adipöser Patienten stellt das OHS (Obesitas-Hypoventila-

tions-Syndrom) dar. Die Adipositas-bedingte Hypoventilation führt zur Hypoxämie und erhöht die Atemarbeit durch die größere Körpermasse aber reduzierter Zwerchfellbeweglichkeit, was zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot führt (Randerath et al. 2008; Deppe und Lebedz 2019). Auch Leptin spielt bei Betrachtung des OHS eine Rolle (Randerath et al. 2008). Bei einer Leptin-Resistenz, welche vor allem bei adipösen Patienten auftritt, wird ein relativer Leptin-Mangel im ZNS beobachtet. Anders als zum Beispiel bei Tieren, im speziellen bei Ratten, kann Leptin so nicht mehr die Atmung steigern, was dann zur Hyperkapnie führt (Randerath et al. 2008; Ribeiro et al. 2018). Trotz des beschriebenen höheren Anteils an mechanischer Beatmung und höherer initialer SOFA-*Scores* adipöser Patienten, hatte diese Kohorte in unserer Untersuchung eine bessere Überlebensrate.

An der Komorbidität Demenz litten signifikant mehr nicht-adipöse Patienten der Studienpopulation ( $p = 0,0210$ ). In dieser Hinsicht entsprechen die Studienergebnisse nicht vollständig den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, bei denen auch Demenz als Begleiterkrankung von Adipositas genannt wird bzw. das Risiko einer Erkrankung bei adipösen Patienten höher ist (Blüher 2019).

Die Analyse der Krankheitsschwere beinhaltet verschiedene Parameter, die über den gesamten Aufenthalt des Patienten täglich aufgezeichnet worden sind. Innerhalb dieser Untersuchung zeigte sich in der septischen Kohorte, dass die adipösen Patienten einen signifikant höheren mittleren SOFA-Nieren-*Score* ( $p = 0,0003$ ) aufwiesen. Des Weiteren schieden die adipösen Patienten signifikant weniger Urin [ml/kg/h] aus ( $p = < 0,0001$ ) und zeigten signifikant höhere Kreatinin-Werte [mg/dl] ( $p = < 0,0001$ ), was insgesamt auf eine schlechtere Diurese und Nierenfunktion hindeutet.

Auch im Rahmen der Analyse der Krankheitsschwere von Patienten im septischen Schock wurden sowohl zum Einschlusszeitpunkt als auch während des gesamten Aufenthaltes statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion und der Anwendung von Nierenersatzverfahren als Organunterstützung beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass adipöse Patienten auch im septischen Schock signifikant höhere SOFA-Nieren-*Scores* hatten ( $p = 0,0047$ ). Auch die Analyse der Nieren-Parameter zeigte für Patienten im septischen Schock ähnliche Ergebnisse wie die von septischen Patienten. Es konnte bestätigt werden, dass adipöse Patienten im septischen Schock eine signifikant niedrigere Urinausscheidung ( $p = 0,0014$ ) und signifikant höhere Kreatinin-Werte ( $p = 0,0002$ ) hatten als die nicht-adipöse Kohorte. Adipöse Patienten im septischen Schock waren sowohl zum Einschlusszeitpunkt ( $p = 0,0359$ ) als auch über den gesamten Aufenthalt ( $p = 0,0342$ ) signifikant häufiger auf eine Dialyse angewiesen als die nicht-adipösen Patienten. Darüber hinaus benötigten die adipösen Patienten fast doppelt so viele Tage eine Organunterstützung in Form von Dialyse oder Hämodiafiltration als die nicht-adipösen Patienten ( $p = 0,0264$ ).

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte also für adipöse Patienten sowohl im Rahmen der Sepsis als auch des septischen Schocks eine signifikant höhere Kompromittierung der renalen Funktion, in Sinne erhöhter SOFA-Nieren-*Scores*, einer reduzierten Urinausscheidung, erhöhter Kreatinin-Werte und einer höheren Notwendigkeit der Anwendung von Nierenersatzverfahren, nachgewiesen werden.

Dass adipöse Patienten ein höheres Risiko tragen, Nierenerkrankungen zu erwerben oder auf eine Dialysetherapie angewiesen sind, wurde bereits in einigen vorausgegangenen Studien erarbeitet (Câmara et al. 2017). Im März 2017 fand der Weltnierentag unter dem Titel „*Kidney Disease & Obesity*“ statt. Aufgrund der Tatsache, dass Adipositas ein potentieller Risikofaktor für die Entwicklung von Nierenerkrankungen ist, gerät dieses Krankheitsbild nicht zuletzt wegen der rasant steigenden Inzidenzzahl auch hier in den Fokus (WKD Kidney Disease & Obesity 2017).

Adipositas erhöht – wie zuvor beschrieben – das Risiko metabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie zu entwickeln, welche wiederum Hauptrisikofaktoren für chronische Nierenerkrankungen (*chronic kidney disease* CKD) und Nierenerkrankungen im Endstadium (*end-stage renal disease* ESRD) sind. Bei adipösen Patienten tritt oft eine Hyperfiltration auf, um die gesteigerten Stoffwechsellanforderungen aufgrund des erhöhten Körpergewichtes zu kompensieren. Der intraglomeruläre Druckanstieg kann die Niere langfristig schädigen und das Risiko von CKD folglich fördern.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Adipositas ein Risikofaktor für Nephrolithiasis, also die Bildung von Nierensteinen, sowie für maligne Nierenerkrankungen darstellt (Kovesdy et al. 2017). Laut Kovesdy et al. (2017) ist die Inzidenz von Glomerulopathien, die im Zusammenhang mit Adipositas stehen, in den letzten Jahren stark angestiegen. Dies kann einerseits auf spezielleren Forschungsschwerpunkten beruhen, aber andererseits auch mit der steigenden Inzidenz von Adipositas zusammenhängen.

Folglich kann Adipositas durch entstehende Komorbiditäten wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie indirekt schädliche Auswirkungen auf die Niere haben. Es gibt jedoch auch direkte Konsequenzen von Adipositas auf die Niere. Denn neben der Niere sezerniert auch das Fettgewebe unter anderem potentiell proinflammatorische Substanzen wie Leptin und Angiotensin II (Câmara et al. 2017). Die Zunahme des Fettgewebes und die damit verbundene vermehrte Freisetzung von Molekülen wie Leptin oder Angiotensin II haben direkten Einfluss auf die Podozyten, die Mesangiumzellen sowie Tubuluszellen, welche alle Zellen der Niere sind und die physiologische Funktion aufrecht erhalten (Câmara et al. 2017). In Verbindung mit diesen Veränderungen kann es beispielsweise zu oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen, einer gesteigerten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, einer erhöhten Insulinproduktion sowie gesteigerter Insulinresistenz kommen. All dies führt wiederum zu spezifischen pathologischen Veränderungen in den Nieren, welche das dargestellte höhere Risiko für CKD untermalen könnten (Kovesdy et al. 2017). Die Studienergebnisse zum Einschlusszeitpunkt bei adipösen Patienten mit septischen Schock bestärken die Literatur in dem Sinne, dass adipöse Patienten signifikant häufiger eine Dialysetherapie benötigen.

Eine Studie von Mansur et al. beschreibt, dass septische Patienten mit CKD eine signifikant schlechtere 90-Tage Überlebensrate haben als septische Patienten ohne CKD (Mansur et al. 2015). Trotz ihrer im Vergleich zu nicht-adipösen Patienten kompromittierten renalen Organfunktion, waren adipöse Patienten in der vorliegenden Untersuchung dennoch in der 28- und 90-Tage-Mortalität der Sepsis und des septischen Schocks bevorteilt.

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Bestimmung des Krankheitsverlaufs und der Krankheitsschwere bei septischen Patienten ist Bilirubin. In dieser Untersuchung hatten die adipösen, septischen Patienten einen signifikant höheren Bilirubin-Wert mit  $1,5 \pm 2,6$  mg/dl, als die nicht-adipösen mit  $1,1 \pm 1,8$  mg/dl ( $p = 0,0096$ ). Ein Normwert sollte 1,2 mg/dl nicht überschreiten und zwischen 0,3 und 1,2 mg/dl liegen (TeleClinic 2021). Bilirubin ist jedoch nur ein beispielhafter Wert, der genutzt werden kann, um die Funktionsfähigkeit der Leber zu überprüfen. Die Leber hat sehr vielfältige Aufgaben, zu denen unter anderem der Kohlenhydratstoffwechsel, der Lipidstoffwechsel, die Biosynthese von Blutbestandteilen, Entgiftung und verschiedene Speicherfunktionen gehören (Woźnica et al. 2018). Während der kritischen Phase einer Sepsis ist nicht die Infektion allein für eventuelle Leberdysfunktionen verantwortlich, sondern vielmehr auch die überschießende Immunantwort, Mikrozirkulationsstörungen oder Nebenwirkungen der Therapie (Woźnica et al. 2018). Daher ist auch Bilirubin ein wichtiger Parameter für die Verlaufskontrolle. Auch wenn die Inzidenz von Sepsis-assoziiierter Leberdysfunktion schwer zu ermitteln ist, weiß man, dass ein Leberversagen als Komplikation die Überlebensrate von Patienten negativ beeinflussen kann (Woźnica et al. 2018).

Neben den Patientenbasischarakteristika und der Krankheitsschwere sind auch die mikrobiologischen Ergebnisse und Keime bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock in Bezug auf Adipositas analysiert worden. Hier ergaben sich für beide Untersuchungen, also sowohl bei den septischen Patienten als auch bei den Patienten im septischen Schock, ähnliche Ergebnisse. Bei adipösen Patienten wurden in beiden Analysen signifikant weniger *Enterococcus faecalis* Infektionen nachgewiesen als bei nicht-adipösen Patienten (Sepsis: 13 % vs. 21 %,  $p = 0,0274$ ; septischer Schock: 15 % vs. 27 %,  $p = 0,0286$ ). Der Erreger *Enterococcus faecalis* ist der einzige, der in dieser Untersuchung eine statistische Signifikanz aufweist. Die Tendenz, dass adipöse Patienten weniger Erregernachweise hatten, ist jedoch nicht für alle untersuchten Keime und Erreger zutreffend. In dieser Hinsicht sind weitere Untersuchungen und Forschungsansätze nötig, um die Annahme zu überprüfen, dass adipöse Patienten während einer Sepsis oder eines septischen Schocks scheinbar weniger anfällig für sekundäre, nosokomiale Infektionen mit obligat pathologischen Erregern wie zum Beispiel *Enterococcus faecalis* sind, da möglicherweise eine stärkere Immunantwort stattfindet als bei den nicht-adipösen Patienten. Es wird dahingehend vermutet, dass ein erhöhtes Infektionsrisiko mit einem reduzierten Leptin-Level assoziiert ist, wie zum Beispiel bei unterernährten Patienten (Matarese 2002).

Insgesamt wird deutlich, dass bei den vorgenommenen Analysen die adipösen Patienten, ob mit Sepsis oder im septischen Schock, oftmals mehr Komorbiditäten wie beispielsweise Diabetes mellitus, COPD oder arterielle Hypertonie zum Einschlusszeitpunkt aufweisen. In Bezug auf die Krankheitsschwere erhielten die adipösen Patienten mehr Organunterstützung und hatten teilweise schlechtere Nieren- und Leberwerte. Dennoch hatten die adipösen Patienten im septischen Schock trotz der vermeintlich schlechteren Ausgangswerte eine bessere Überlebenszeit für 28 und 90 Tage. Wenngleich die Überlebenszeitanalysen der septischen Patienten ohne signifikanten Unterschied blieben, hatten auch hier die adipösen Patienten die besseren Ergebnisse. Dieses Resultat ist wiederum übereinstimmend mit anderen Studien aus der Literatur, in denen die scheinbar schlechteren Ausgangswerte zum Einschlusszeitpunkt

und die schlechteren Ergebnisse der Krankheitsschwere offenbar nicht das zuvor erwähnte Adipositas-Paradoxon bei adipösen Patienten mit Sepsis oder anderen schweren Erkrankungen erklären können (Younge et al. 2013; Niedziela et al. 2014).

### 4.3 Limitationen und Fazit

Wenngleich diese Studie eine relativ große Patientenzahl umfasst, vor allem in Bezug auf die Patienten im septischen Schock, gibt es Limitationen dieser Untersuchung:

Zum einen sind nur kaukasische Patienten eingeschlossen worden, weswegen die Ergebnisse nicht generalisiert auf alle Ethnien übertragbar sind. Ein Nachweis dieser Ergebnisse innerhalb von Populationen gemischter Ethnien könnte dabei helfen, generalisierbarere Aussagen und Schlussfolgerungen treffen zu können.

Demgegenüber ist es zweifelslos als Stärke zu sehen, dass es sich um eine prospektive Studie handelt und sehr viele klinische Daten und Parameter aufgezeichnet und untersucht werden konnten. Ein interessanter Aspekt wäre die zusätzliche Erhebung von Parametern wie Leptin- oder Adiponectin-Serumkonzentrationen, um die Funktion und die Dynamik dieser Hormone im Rahmen der Sepsis und des septischen Schocks noch besser verstehen zu können.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische Studie, die an Aussagekraft gewinnen könnte, wenn diese Untersuchung an verschiedenen Kliniken oder medizinischen Zentren validiert würde.

Eine weitere Stärke der Studie ist die Einteilung des BMI gemäß der gültigen Definition der WHO. Dennoch ist es auch als Limitation zu sehen, dass hier eine Dichotomisierung in adipös oder nicht-adipös durchgeführt wurde. Eine Aufteilung in weiter gefasste BMI-Kategorien könnte die hier gewonnenen Erkenntnisse unterstreichen und mehr Aufschluss über die einzelnen Adipositas-Grade geben.

Die Ergebnisse dieser Studie liefern wichtige Evidenz dafür, dass Adipositas eine eigenständige und unabhängige prognostische Variable für das Überleben von kaukasischen Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ist. Die genauen physiologischen und molekularen Mechanismen, die hinter diesen Ergebnissen stecken, sollten in zukünftigen Studien untersucht werden. Darauf bezogen ist es zudem von besonderem Interesse zu untersuchen, welche Rolle Leptin vor allem in Hinblick auf die Sepsis spielt. Ein Verifizieren dieser Ergebnisse kann zu einem besseren Verständnis des Krankheitsbildes Adipositas in Bezug auf Sepsis und das Überleben während einer kritischen Phase, wie beispielsweise eines septischen Schocks, beitragen.



## 5 Zusammenfassung

Die Krankheitsbilder Sepsis und Adipositas stehen im stetigen Fokus der medizinischen Forschung und Wissenschaft. Zusätzlich sind beide Erkrankungen Gegenstand des medizinischen Alltags und das weltweit. Die steigende öffentliche Wahrnehmung wird nicht zuletzt durch die immer stärker steigende Inzidenz der Adipositas und der mit ihr einhergehenden Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus generiert. Als Konsequenz daraus entsteht ein internationales *Public-Health*-Problem. Die Sepsis, die im Volksmund oft als Blutvergiftung betitelt wird, gehört zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Die Krankenhausmortalität von septischen Patienten in Deutschland schwankt zwischen 25 % und 30 %, diese steigt bei einem septischen Schock auf bis zu 60 % an. Noch immer ist dieses Krankheitsbild nicht in Gänze erforscht und hat zudem im Laufe der Jahre einen häufigen Definitions- und Leitlinienwechsel durchlaufen.

Die Ergebnisse anderer Studien ergaben Anhaltspunkte dafür, dass adipöse Patienten einen Überlebensvorteil während einer Sepsis haben könnten und somit die Mortalität geringer sein könnte als bei nicht-adipösen Patienten. Das Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob adipöse Patienten mit Sepsis oder einem septischen Schock, auf Basis der aktuellen Sepsis-3 Definition, einen Überlebensvorteil in den Beobachtungszeiträumen von 28 und 90 Tagen aufweisen. Hierfür sind insgesamt 686 septische Patienten von insgesamt vier Intensivstationen eingeschlossen worden, von denen sich 352 Studienteilnehmer im septischen Schock befanden. Die beiden Gruppen wurden wiederum eingeteilt in eine adipöse (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) und eine nicht-adipöse (BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) Kohorte. Für jeden Patienten ist eine tägliche Visite erfolgt, klinische Daten sowie verschiedene Laborparameter wurden für maximal 28 Tage dokumentiert und in eine Datenbank eingepflegt. Nach 90 Tagen erfolgte eine erneute Überlebenskontrolle, sodass die Mortalitätsrate für beide Beobachtungszeiträume errechnet werden konnte. Als Resultat dieser Untersuchung ist hervorzuheben, dass adipöse Patienten im septischen Schock eine signifikant bessere 28- und 90- Tage Überlebensrate hatten als die nicht-adipösen Patienten (28- Tage Überleben: adipös: 83 %, nicht-adipös: 69 %,  $p = 0,0159$ ; 90- Tage Überleben: adipös: 69 %, nicht-adipös: 57 %;  $p = 0,0436$ ). Die adipösen Patienten mit Sepsis haben sowohl bei der 28- als auch bei der 90- Tage Mortalität ein besseres Ergebnis erzielt, der Unterschied zu den nicht-adipösen Patienten ist jedoch nicht signifikant (28- Tage Überleben: adipös: 85 %, nicht-adipös: 78 %;  $p = 0,0539$ ; 90- Tage Überleben: adipös: 73 %, nicht-adipös: 68 %;  $p = 0,1671$ ).

Während die adipösen Patienten in beiden Untersuchungsgruppen vermeintlich schlechtere Patientenbasischarakteristika (signifikant höherer initialer SOFA-Score, häufigere Komorbiditäten wie arterieller Hypertonus oder Diabetes mellitus) sowie schlechtere klinische Verlaufparameter (signifikant schlechtere Urinausscheidung, höhere Kreatinin-Werte, häufigere Dialyse, häufigere invasive Ventilation) aufwiesen, schien dies nicht die bessere Überlebensrate zu beeinflussen. Das Vorliegen von Adipositas erwies sich im multivariaten Modell als signifikanter, unabhängiger, prognostischer Einflussfaktor auf die 28- und 90- Tage Mortalität von Patienten mit Sepsis und septischem Schock.

Im Zuge der Untersuchung wurde das sogenannte Adipositas-Paradoxon erwähnt und erläutert. Dessen zugrundeliegende Mechanismen sind noch unzureichend erforscht und somit sollen diese Studienergebnisse keinesfalls eine Erklärung dafür darstellen. Vielmehr sind sie ein wichtiger ergänzender Hinweis für eine bestehende Assoziation zwischen der Mortalität der Sepsis sowie des septischen Schocks und Adipositas. Demnach ist Adipositas eine eigenständige Variable, die für die Prognose und das Überleben von kaukasischen Patienten im septischen Schock eine Rolle spielt.

Die Relevanz der Studienergebnisse wird durch die Veröffentlichung im *Journal of Clinical Medicine* im Dezember 2019 nochmals unterstützt. Zudem könnten die Ergebnisse bei Validierung in anderen Kohorten mit beispielsweise verschiedenen Ethnien an Aussagekraft gewinnen und dazu beitragen, das Krankheitsbild Adipositas besser zu verstehen und zu analysieren, durch welche Mechanismen Adipositas das Überleben von Patienten in einem kritischen Gesundheitszustand – wie Sepsis oder septischem Schock – beeinflusst.

# 6 Anhang

Patientennummer:

Tag   **ICU – Beginn Sepsis**

Datum:

Von 00:00 Uhr bis 23:59 Uhr

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

durch: \_\_\_\_\_

SOFA

Temperatur (°C)	Höchste 3 <input type="text"/> , <input type="text"/>	Niedrigste 3 <input type="text"/> , <input type="text"/>	
Hämoglobin (g/dl)	<input type="text"/> , <input type="text"/>		
Hämatokrit (%)	<input type="text"/> , <input type="text"/>		
Erythrozytenzahl (10 <sup>6</sup> /µl)	<input type="text"/> , <input type="text"/>		
Thrombozytenzahl (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<input type="text"/>		
Leukozytenzahl (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<input type="text"/> , <input type="text"/>		

**Herz-Kreislaufsystem**

Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	Höchste <input type="text"/>	Niedrigste <input type="text"/>	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	Höchster <input type="text"/>	Niedrigster <input type="text"/>	
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	Höchster <input type="text"/>	Niedrigster <input type="text"/>	
Adrenalin (µg/min)	Höchste Dosis <input type="text"/> , <input type="text"/>		
Noradrenalin (µg/min)	Höchste Dosis <input type="text"/> , <input type="text"/>		
Dobutamin (µg/kg/min)	Höchste Dosis <input type="text"/> , <input type="text"/>		

**Atmung / Säure-Basen Haushalt**

Atemfrequenz (min <sup>-1</sup> )	Höchste <input type="text"/>	Niedrigste <input type="text"/>	
PaO2 (mmHg)		Niedrigste <input type="text"/>	
Entsprechender PaCO2 (mmHg)		<input type="text"/>	
Entsprechende FiO2		(O <sub>2</sub> – Flow <input type="text"/> l) 0, <input type="text"/>	
Beatmung*	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	

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

**BGA**

Arterieller pH	Höchster <input type="text"/> , <input type="text"/>	Niedrigster <input type="text"/> , <input type="text"/>	
Kalium (mmol/l)	Höchster <input type="text"/> , <input type="text"/>	Niedrigster <input type="text"/> , <input type="text"/>	
Natrium (mmol/l)	Höchster 1 <input type="text"/>	Niedrigster 1 <input type="text"/>	
Laktat (mmol/l)	Höchster <input type="text"/> , <input type="text"/>		
Base Excess	Höchster <input type="text"/> , <input type="text"/>	Niedrigster <input type="text"/> , <input type="text"/>	
Glucose (mg/dl)	Mittelwert <input type="text"/>		
Insulin	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	

**Leber**

Bilirubin (mg/dl)	AST Quick <input type="text"/>	ALT aPTT <input type="text"/>	
AST / ALT (IU/l)	Quick <input type="text"/>	aPTT <input type="text"/>	
Quick (%) / aPTT (sec)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Systemische Antikoagulation			

**Niere**

Kreatinin (mg/dl)	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	
Urinausscheidung (ml) / 24 h			
Dialyse*	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	

\*CVVHF, Hämodialyse, Peritonealdialyse

**ZNS** Glasgow Coma Scale

Höchster <input type="text"/>	Visite kontrolliert <input type="checkbox"/>		
	Eingabe kontrolliert <input type="checkbox"/>		

Anhang 1: Clinical Report Form – tägliche Patientenvsiste

## 7 Literaturverzeichnis

- ACCP/SCCM (1992): American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. *Crit Care Med* 20, 864–874
- Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD (2010): Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 376, 1339–1346
- Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR (2018): Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol* 9
- Amundson DE, Djurkovic S, Matwiyoff GN (2010): The Obesity Paradox. *Crit Care Clin* 26, 583–596
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, et al. (2014): High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 370, 1583–1593
- Balke H, Nocito A (2013): Vom Schönheitsideal zur Krankheit – eine Reise durch die Geschichte der Adipositas. *Praxis* 102, 77–83
- Behnes M, Brueckmann M, Lang S, Putensen C, Saur J, Borggrefe M, Hoffmann U (2012): Alterations of leptin in the course of inflammation and severe sepsis. *BMC Infect Dis* 12, 217
- Bilharz C (2016): <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-50-2016/immunantwort-ausser-kontrolle>; Zugriff am 21.11.2019
- Blüher M (2019): Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15, 288–298
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ (1992): Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 101, 1644–1655
- Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, et al. (2020): S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115, 178–188
- Câmara NOS, Iseki K, Kramer H, Liu ZH, Sharma K (2017): Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 13, 181–190
- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A (2018): Sepsis and septic shock. *Lancet* 392, 75–87
- Cinel I, Opal S (2009): Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer. *Crit Care Med* 37, 291–304
- DAG (2019): <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=39>; Zugriff am 25.09.2019
- Deppe M, Lebiez P (2019): Adipositas (permagna) – Besonderheiten bei der invasiven und nichtinvasiven Beatmung. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 114, 533–540
- Despres JP (2001): Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 322, 716–720
- Diabetes-Hilfe (2016): <http://www.diabetologie-online.de/a/adipositas-staerkster-risikofaktor-fuer-diabetes-typ-1770328>; Zugriff am 20.02.2020

- Engin A: The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In: Engin AB, Engin A (Hrsg.): Obesity and Lipotoxicity. Band 960; Springer International Publishing, Cham 2017, 1–17
- Ertmer C, Rehberg S (2016): Pathophysiologie der Sepsis. *Dtsch Med Wochenschr* 8
- Fiorese Coimbra KT, de Freitas FGR, Bafi AT, Pinheiro TT, Nunes NF, de Azevedo LCP, Machado FR (2019): Effect of Increasing Blood Pressure With Noradrenaline on the Microcirculation of Patients With Septic Shock and Previous Arterial Hypertension: *Crit Care Med* 47, 1033–1040
- Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K (2016): Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 113
- Ginter E, Simko V (2014): Becoming overweight: is there a health risk? *Bratisl Lek Listy* 115, 527–531
- Giuranna J, Aschöwer J, Hinney A (2017): Genetische Ursachen der Adipositas. *Gastroenterologe* 12, 60–65
- Göbwald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM (2012): DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland: Bundesweite Quer- und Längsschnittstudie im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts. *Bundesgesundheitsbl* 55, 775–780
- Hillenbrand A, Xu P, Zhou S, Blatz A, Weiss M, Hafner S, Henne-Bruns D, Knippschild U (2016): Circulating adipokine levels and prognostic value in septic patients. *J Inflamm (Lond)* 13
- Iliodromiti S, Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Gray SR, Mackay DF, Nelson SM, Welsh P, Pell JP, Gill JMR, et al. (2018): The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. *Eur Heart J* 39, 1514–1520
- Jacobsson S, Larsson P, Johansson G, Norberg M, Wadell G, Hallmans G, Winsö O, Söderberg S (2017): Leptin independently predicts development of sepsis and its outcome. *J Inflamm (Lond)* 14
- Kannel WB (1967): The Relation of Adiposity to Blood Pressure and Development of Hypertension: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 67, 48
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R (2015): Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 372, 1629–1638
- Keaver L, Webber L, Dee A, Shiely F, Marsh T, Balanda K, Perry I (2013): Application of the UK Foresight Obesity Model in Ireland: The Health and Economic Consequences of Projected Obesity Trends in Ireland. *PLoS One* 8
- Knaus WA, Draper EAM, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818–829
- Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, on behalf of the World Kidney Day Steering Committee (2017): Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *Blood Purif* 43, 346–354
- Kreymann G, Wolf M (1996): Geschichte und Definition der Sepsis -Brauchen wir eine neue Terminologie? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31, 9–14
- La Cava A (2017): Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine* 28, 51–58

- La Cava A, Alviggi C, Matarese G (2004): Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med (Berl.)* 82, 4–11
- Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK (2012): Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007: *Crit Care Med* 40, 754–761
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J (2013): Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 15, 14–33
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L (1984): Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289, 1257–1261
- Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G (1984): Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288, 1401–1404
- Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG (2016): The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep* 18, 56
- Leslie WS, Hankey CR, Lean MEJ (2007): Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM* 100, 395–404
- 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: *Crit Care Med* 31, 1250–1256
- Li S, Hu X, Xu J, Huang F, Guo Z, Tong L, Lui KY, Cao L, Zhu Y, Yao J, et al. (2019): Increased body mass index linked to greater short- and long-term survival in sepsis patients: a retrospective analysis of a large clinical database. *Int J Infect Dis* 87, 109–116
- Mansur A, Mulwande E, Steinau M, Bergmann I, Popov AF, 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
- Marshall JC (2014): The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: Toward a staging system for acute illness. *Virulence* 5, 27–35
- Matarese G (2002): Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol* 23, 182–187
- Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013): Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56, 786–794
- Mewes C, Böhnke C, Alexander T, Büttner B, Hinz J, Popov AF, Ghadimi M, Beißbarth T, Raddatz D, Meissner K, et al. (2019): Favorable 90-Day Mortality in Obese Caucasian Patients with Septic Shock According to the Sepsis-3 Definition. *J Clin Med* 9, 46
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, et al. (1997): Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387, 903–908
- MVZ (2019): [https://www.labor-karlsruhe.de/fileadmin/user\\_upload/pdf/infoschriften/Adipositas\\_A4\\_01-2019.pdf](https://www.labor-karlsruhe.de/fileadmin/user_upload/pdf/infoschriften/Adipositas_A4_01-2019.pdf); Zugriff am 04.12.2019

- Ng PY, Eikermann M (2017): The obesity conundrum in sepsis. *BMC Anesthesiol* 17
- Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, Gašior M, Gierlotka M, Wasilewski J, Myrda K, Lekston A, Poloński L, Rozentryt P (2014): The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 29, 801–812
- Pepper DJ, Demirkale CY, Sun J, Rhee C, Fram D, Eichacker P, Klompas M, Suffredini AF, Kadri SS (2019): Does Obesity Protect Against Death in Sepsis? A Retrospective Cohort Study of 55,038 Adult Patients: *Crit Care Med* 47, 643–650
- Rahmel T (2018): Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks – die neuen Leitlinien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 53, 142–148
- Ramachandrappa S, Farooqi IS (2011): Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 121, 2080–2086
- Randerath WJ, Stieglitz S, Galetke W, Laumanns C, Duchna HW, Schäfer T (2008): Obesitas-Hypoventilationssyndrom – Pathophysiologische Aspekte. *Pneumologie* 62, 398–403
- Reinehr T (2013): Adipositas. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* 657–664
- Reinhart K, Daniels R, Kisson 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
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. (2017): Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43, 304–377
- Ribeiro MJ, Sacramento JF, Gallego-Martin T, Olea E, Melo BF, Guarino MP, Yubero S, Obeso A, Conde SV (2018): High fat diet blunts the effects of leptin on ventilation and on carotid body activity. *J Physiol* 596, 3187–3199
- Robert Koch-Institut (2017): Journal of Health Monitoring | 2017/2 | Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen. FACT SHEET 8
- Sarmiento-Cabral A, Peinado JR, Halliday LC, Malagon MM, Castaño JP, Kineman RD, Luque RM (2017): Adipokines (Leptin, Adiponectin, Resistin) Differentially Regulate All Hormonal Cell Types in Primary Anterior Pituitary Cell Cultures from Two Primate Species. *Sci Rep* 7, 43537
- Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, Lange C (2017): Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland.
- Schottmüller H: Wesen und Behandlung der Sepsis. In: Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin. 1914
- Seravalle G, Grassi G (2017): Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 122, 1–7
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, et al. (2016): Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 762
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M (2016): Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA* 315, 775–787

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, et al. (2016): The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801
- Society of Critical Care Medicine (SCCM) (2019): <https://sccm.org/LearnICU/Resources/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle-Teaching-S>; Zugriff am 25.04.2021
- Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, Ling Lim GP, Rong Tay NW, Annan NC, Bhattamisra SK, et al. (2019): Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr* 13, 364–372
- TeleClinic (2021): <https://www.teleclinic.com/laborwert/bilirubin/>; Zugriff am 29.05.2021
- Trivedi V, Bavishi C, Jean R (2015): Impact of obesity on sepsis mortality: A systematic review. *J Crit Care* 30, 518–524
- Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, Weigand MA (2015): Pathophysiologie der Sepsis. 5
- Vallejos A, Olivares P, Varela D, Echeverria C, Cabello-Verrugio C, Pérez-Leighton C, Simon F (2018): Preventive Leptin Administration Protects Against Sepsis Through Improving Hypotension, Tachycardia, Oxidative Stress Burst, Multiple Organ Dysfunction, and Increasing Survival. *Front Physiol* 9
- Vincent J, Moreno R, Takala J (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 4
- Wabitsch M: Adipositas. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F (Hrsg.): Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, Berlin, Heidelberg 2014, 248–255
- Wabitsch M, Funcke J-B, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin KM, Vatter P, Gierschik P, Moepps B, Fischer-Posovszky P (2015): Biologically Inactive Leptin and Early-Onset Extreme Obesity. *N Engl J Med* 372, 48–54
- Wacharasint P, Boyd JH, Russell JA, Walley KR (2013): One size does not fit all in severe infection: obesity alters outcome, susceptibility, treatment, and inflammatory response. *Crit Care* 17, R122
- Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M (2011): Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 378, 815–825
- Wechsler JG: Adipositas: Ursachen und Therapie ; mit 97 Tabellen. Georg Thieme Verlag 2003
- Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M (2017): Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl* 7
- Wenzel H: Definition, Klassifikation und Messung der Adipositas. In: Adipositas: Ursachen und Therapie. 2. Auflage; Blackwell-Wissenschafts-Verlag 2003, 47–62
- Werdan K, Schuster H-P, Müller-Werdan U: Sepsis und MODS. 4. Auflage; Springer 2005
- WHO (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894, 1–253
- WHO Global (2005): The SuRF Report 2. Surveillance of chronic disease risk factors: country-level data and comparable estimates.



- WHO (2019): <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>; Zugriff am 25.09.2019
- WKD (2017): Kidney Disease & Obesity: <https://www.worldkidneyday.org/2017-campaign/2017-wkd-theme/>; Zugriff am 31.03.2020
- Wirth A: Adipositas-Fibel. Springer-Verlag 2013
- Wirth A, Hauner H (Hrsg.): Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnostik, Therapie: mit 66 Tabellen. 4., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl; Springer, Berlin 2013
- Woźnica E, Ingot M, Woźnica R, Łysenko L (2018): Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* 27, 547–552
- Xu JY, Ma SQ, Pan C, He HL, Cai SX, Hu SL, Liu AR, Liu L, Huang YZ, Guo FM, et al. (2015): A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Crit Care* 19, 130
- Yeh RW, Selby JV (2010): Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 11
- Younge JO, Damen NL, van Domburg RT, Pedersen SS (2013): Obesity, health status, and 7-year mortality in percutaneous coronary intervention: In search of an explanation for the obesity paradox. *Int J of Cardiol* 167, 1154–1158
- Ziegler E: Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Gustav Fischer 1895

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. A. Mansur, für seine wissenschaftliche Unterstützung und gute Betreuung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation. Außerdem möchte ich mich auch bei meinem Zweitbetreuer, Herrn Prof. Dr. med. D. Raddatz, für die Unterstützung und fachlichen Anregungen bedanken.

Ein weiterer besonderer Dank gilt der Arbeitsgruppe und somit Dr. med. Caspar Mewes, Julius Runzheimer und Tessa Alexander für die zahlreichen Stunden im Büro. Ihr habt mich nicht nur durch fachliche Gespräche, Ratschläge und Hilfestellungen auf den zielführenden Weg gebracht, sondern auch durch nicht-wissenschaftliche Gespräche jederzeit motiviert und unterstützt.

Allen Mitarbeitern der Stationen 0119, 1012 und 1014 bin ich sehr dankbar für die gute Unterstützung bei dem Einschluss der Patienten sowie die angenehme Zusammenarbeit.