

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zeitlicher Verlauf von Endothelschäden im septischen Schock:  
Vorhersage des Outcomes

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Klaudia Misterek

aus Klosterbrück

Datum der Promotion: 26.02.2016

---

*Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit  
gewidmet*

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
1. EINLEITUNG	9
<b>1.2. Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>14</b>
2. METHODIK	15
<b>2.1. Auswahl der Patienten</b>	<b>15</b>
2.2. Einschlusskriterien	15
2.3. Ausschlusskriterien	16
<b>2.4. Monitoring</b>	<b>16</b>
2.4.1. Hämodynamik und Blutgasanalysen	16
<b>2.5. Laborbestimmungen</b>	<b>18</b>
2.5.1.1. ELISA= Enzyme-linked-Immuno Sorbent Assay	19
2.5.1.2. Troponin T	20
2.5.1.3. Troponin Schnelltest	20
2.5.1.4. Troponin T Enzymtest	21
2.5.1.5. Interleukin-6	22
2.5.1.6. Interleukin-8	24
2.5.1.7. Adhäsionsmoleküle	25
2.5.1.7.1. sELAM-1	25
2.5.1.7.2. sICAM-1	26
2.6. Score-Bewertung	27
2.6.1. MOF-Score	27
2.6.2. MOD-Score	28
2.6.3. MOD 94-Score	28
2.6.4. SOFA-Score	28
2.6.5. APACHE III	28
<b>2.7. Gruppeneinteilung</b>	<b>29</b>

---

<b>2.8. Behandlung</b>	<b>29</b>
<b>2.9. Statistik</b>	<b>29</b>
3. ERGEBNISSE	30
4. DISKUSSION	34
5. GRAPHIKEN UND TABELLEN	45
6. LITERATURVERZEICHNIS	53
<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>60</b>
7. LEBENSLAUF	61
8. VERÖFFENTLICHUNGEN	63
9. DANKSAGUNG	64
10. ANHANG	65
<b>10.1. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</b>	<b>65</b>
10.1.1. Verzeichnis der Tabellen	65
10.1.2. Verzeichnis der Abbildungen	65
<b>10.2. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>66</b>

---

## **Abstract**

### **Introduction:**

Endothelial damage accounts for much of the pathology of sepsis and for the high mortality in septic shock.

The release of cytokines (IL-6, IL-8) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble endothelial-linked adhesion molecule-1 (sELAM-1) has been shown to correlate well with endothelial damage. Although the release of these mediators is not only sepsis related, the levels are higher in sepsis and septic shock.

Significant higher expression of mediators (IL-6, IL-8, sICAM-1, sELAM-1) have been described in non-survivors in comparison with survivors, also the release of these mediators are significant higher at older people (>65 age).

We investigated the predictive value of the mediators IL-6, IL-8, sICAM-1 and sELAM-1 and their time course in intensive care unit patients who developed septic shock with respect to outcome.

Clinical data such as age, the use of hemodynamically active substances and myocardial ischemia, were investigated as secondary outcome measures.

### **Material and methods:**

All 40 patients fulfilled the clinical and laboratory criteria of septic shock as outlined in the 1992 Consensus Conference.

We measured serum levels of IL-6, IL-8, sICAM-1 and sELAM-1 in intensive care unit patients who developed septic shock. Measurements were performed until death or resolution of septic shock. Clinical and laboratory data were also recorded. Measurements were recorded at study entry and every 8 hours during the study.

Fluids were given to achieve an optimal left pressure. After adequate fluid resuscitation catecholamine therapy was inserted.

### **Results:**

40 patients were included in the study and 16 patients (40%) were discharged from the ICU to a normal ward. 24 patients (60%) died due to septic shock.

Patients in the non-survivor-group were significantly older. Survivors had a significant higher rate of pneumonia as the sepsis focus whereas non-survivors had a significant higher rate of peritonitis as the focus. All patients required norepinephrine infusion  $>0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

---

After 48 h the levels of sELAM-1 and sICAM-1 increased in non-survivors and decreased in survivors. sELAM-1 was predictive for outcome on the third day ( $p=0,02$ ) and the fourth day ( $p=0,02$ ) after diagnosis of septic shock. The difference in the time course between survivors and non-survivors occurred 7 days before death of the patients (median 10 days). sICAM-1 levels increased significantly in non-survivors over the study period ( $p=0,001$ ). sELAM-1 ( $p=0,04$ ), IL-6 ( $p=0,004$ ) and IL-8 ( $p=0,008$ ) were significant higher in non-survivors over the whole study period.

**Conclusion:**

sELAM-1 showed a markedly opposing course after 48 h of septic shock. This adhesion molecule may be a useful early predictor of disease severity in the course of septic shock after early initial treatment of the patients, and might suggest considering endothelial-restoring therapy.

---

## **Zusammenfassung**

### **Einleitung:**

Endothelschäden zählen zu den wichtigsten Ursachen der Pathogenese im septischen Schock. Sie können für die hohe Mortalität im septischen Schock verantwortlich gemacht werden. In der Sepsis und im septischen Schock findet man hohe Werte von Interleukinen (IL-6 und IL-8) und löslichen Adhäsionsmolekülen (sICAM-1 und sELAM-1). Signifikant erhöhte Plasmaspiegel von Interleukinen und Adhäsionsmolekülen findet man bei Nichtüberlebenden im Vergleich zu den Überlebenden.

Es zeigte sich ein Anstieg von sELAM-1 und sICAM-1 bei der Patientengruppe der Nichtüberlebenden und ein Abfall bei der Gruppe der Überlebenden.

Die Plasmakonzentrationen löslicher Adhäsionsmoleküle sind signifikant höher bei Patienten > 65 Jahre.

Das Ziel unserer Studie war, den Verlauf von Endothelschäden im septischen Schock anhand von Plasmaspiegeln spezifischer Mediatoren zu untersuchen. Dabei untersuchten wir den prädiktiven Wert der Mediatoren IL-6, IL-8, sELAM-1 und sICAM-1, deren zeitliche Verläufe bei Intensivpatienten, die einen septischen Schock erlitten und das zu erwartende Outcome. Außerdem sollte der Einfluss des Alters auf das Outcome dieser Patienten untersucht werden.

### **Methodik:**

In unserer Studie schlossen wir 40 intensivmedizinische Patienten ein. Die Sepsis wurde nach den Kriterien der Society of Critical Care Medicine Consensus Conference diagnostiziert.

Untersucht wurden die Serumspiegel von IL-6, IL-8, sICAM-1 und sELAM-1 bei septischen Patienten. Klinische und laborchemische Daten wurden gleichsam aufgezeichnet.

Messungen erfolgten bei Studieneintritt und alle weitere 8 Stunden. Die Messungen wurden bis zum Tod des Patienten oder bis zum Ende des septischen Schocks durchgeführt.

### **Ergebnisse:**

In unserer Studie konnte 48 Stunden nach Sepsisbeginn ein Anstieg der Serumwerte von sICAM-1 und sELAM-1 bei Nichtüberlebenden und ein Abfall bei den Überlebenden gefunden werden. sELAM-1 war am dritten ( $p=0,02$ ) und vierten Tag ( $p=0,002$ ) nach der Diagnosestellung „septischer Schock“ prädiktiv für das Outcome der Patienten. Der Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden ereignet sich 7 Tage vor dem Tod der Patienten (Median 10 Tage). sICAM-1 Serumwerte stiegen während der

---

Studienzeit signifikant ( $p=0,001$ ) in der Gruppe der Nichtüberlebenden. sELAM-1 ( $p=0,04$ ), IL-6 ( $p=0,004$ ) und IL-8 ( $p=0,008$ ) waren während der gesamten Studienzeit signifikant höher in der Gruppe der Nichtüberlebenden. Die Patientengruppe der Nichtüberlebenden war signifikant älter als die Gruppe der Überlebenden. Überlebende litten häufiger an Pneumonien, während die Gruppe der Nichtüberlebenden häufiger eine Peritonitis als Focus hatten.

Alle Patienten benötigten eine Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen, die Nichtüberlebenden hatten einen deutlich höheren Bedarf an Noradrenalin, NA-Dosis  $>0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

### **Schlussfolgerungen:**

Die Bestimmung der Adhäsionsmoleküle sICAM-1 und sELAM-1 während des Verlaufs der Sepsis könnte möglicherweise das Monitoring sinnvoll erweitern. Durch die frühzeitige Bestimmung der Parameterhöhe der Adhäsionsmoleküle könnte die Sepsis leichter von einer isolierten organbezogenen Infektion abgegrenzt werden und damit die zwingend notwendige frühzeitige Sepsistherapie initiiert werden. Der Nachweis hoher Adhäsionsmoleküle im Blut der Patienten könnte Ärzten helfen, früher zu intervenieren oder ihre Behandlungsstrategien zu ändern. Durch eine zeitnahe zielgerichtete Therapie der Sepsis könnte möglicherweise der letale Ausgang verhindert werden.

Weitere Studien werden benötigt, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

---

## **1. Einleitung**

Im Vergleich zu vielen anderen Erkrankungen ist es der modernen Medizin bisher noch nicht gelungen die Zahl der Sepsisfälle zu reduzieren. Trotz Optimierung und Fortschritte in der operativen und pharmakologischen Therapie nimmt die Inzidenz der Sepsis zu und wird laut epidemiologischer Daten auch in Zukunft weiter steigen [1].

Daten aus Amerika belegen, dass seit 1979 die jährliche Inzidenz der Sepsis in den USA von ca. 0,8/1000 auf 3/1000 Einwohner gestiegen ist [2,3]. In Deutschland sind vergleichbare Erhebungen durch das Kompetenznetz Sepsis (SepNet) durchgeführt worden. Die Untersuchungen ergaben, dass 23% der Patienten auf Intensivstationen eine Sepsis oder schwere Sepsis erleiden [4]. Hochgerechnet entspricht dies einer jährlichen Inzidenz von 2,3/1000 Einwohner oder 154.000 Erkrankungen pro Jahr in Deutschland [5].

Ein möglicher Grund für die steigende Rate an Sepsisfällen ist die zunehmend älter und multimorbider werdende Bevölkerung, sowie die Möglichkeit zunehmend schwierigere und risikoreichere Eingriffe auch an alten und kranken Patienten vorzunehmen [1].

Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Morbidität und Mortalität des Menschen, die Infektanfälligkeit, das Auftreten von Autoimmunerkrankungen und Malignomen nimmt zu [6]. In verschiedenen durchgeführten Arbeiten wird postuliert, dass Funktionsverluste des Immunsystems zu einer kürzeren Lebenserwartung und schlechteren Lebensqualität führen [7].

Umso wichtiger erscheint es, nicht nur die Therapie der Sepsis zu optimieren, sondern auch Methoden zu finden, die es möglich machen, septische Patienten bereits in der Frühphase der Erkrankung zu identifizieren. Denn je zuverlässiger septische Patienten sicher erkannt werden können, desto früher kann mit einer gezielten Therapie begonnen werden.

Aktuell erfolgt die Entscheidung zur Diagnosenennung Sepsis oder isolierte organbezogene Infektion (z.B. isolierte Pneumonie, isolierter Harnwegsinfekt, Peritonitis...) nach den Kriterien der Consensus Conference von 1992. Hier wurden die Begriffe Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock einheitlich definiert, sie bilden die Grundlage für zahlreiche Sepsis-Studien [8]. Weitere Konferenzen fanden 2001 und 2003 statt.

Definitionsgemäß lassen sich verschiedene Stadien der systemischen Infektion unterscheiden.

Die erste Stufe wird als SIRS („Systemic Inflammatory Response Syndrom“) bezeichnet. Typische Zeichen einer generalisierten Infektion wie Fieber, Leukozytose und Störung der Hämodynamik können sowohl durch eine Infektion als auch in Folge nicht-mikrobiologischer Entzündungsreaktionen auftreten. Die Kriterien der Sepsis sind erfüllt, wenn noch zusätzlich

---

klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesene Infektionen vorhanden sind. Die Diagnose Sepsis ist dabei unabhängig von einer Bakteriämie, da sich nur in ca. 30% der Fälle lebende Mikroorganismen in der Blutkultur nachweisen lassen. Der Nachweis einer Bakteriämie als Voraussetzung zur Diagnose einer Sepsis wird nicht mehr verlangt.

Eine schwere Sepsis liegt beim Auftreten einer infektfernen, zusätzlichen Organdysfunktion vor. Dabei können unterschiedliche Organsysteme betroffen sein.

Ein septischer Schock ist eine schwere Sepsis mit anhaltender Hypotension trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Katecholamintherapie [ 5].

Neben den Definitionskriterien wurden klinische Scores entwickelt, um die Schwere der Erkrankung/Sepsis bzw. deren Folgen wie Organversagen zu charakterisieren. Fünf dieser Scores kamen in unserer Arbeit zur Anwendung, der APACHE III-Score, der MOD-Score, der modifizierte MOD-Score (MOD-94), der MOF-Score und der SOFA-Score.

Dabei handelt es sich um Punkteschemata, durch welche versucht wird die aktuelle Situation des Patienten in Bezug auf seine Organfunktion zu beurteilen und möglichst objektive, international gültige Kriterien zum Vergleich der einzelnen Patienten zu erhalten. Die Erhebung erfolgte auf der Grundlage des schlechtesten gemessenen Wertes.

Die Scores unterscheiden sich im Umfang der zu beurteilenden Parameter, wobei der APACHE III-Score der umfangreichste und differenzierteste aller ist.

Allen gemeinsam ist, dass sich bei zunehmender Organdysfunktion und allgemeiner Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten die Punktwerte erhöhen.

Hilfreich wäre ein spezifischer Sepsismarker, mit dem die Diagnose gesichert werden und damit eine Verzögerung einer Therapie verhindert werden könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurden Parameter untersucht, die als sepsisspezifische Marker dienen könnten und damit als ein objektives Kriterium für die Entscheidung Sepsis oder isolierte Infektion.

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass das Endothelium für die Pathologie der Sepsis sehr entscheidend ist und bei Entzündungen eine wichtige Rolle spielt.

Endothelschäden scheinen in einem sehr komplexen Prozess, welcher Schluss endlich im Multiorgandysfunktionssyndrom endet, sehr bedeutsam zu sein [9].

---

Schäden am Endothel resultieren im capillary-leak-Syndrom, einer Hypotension und der Bildung von Mikrothromben mit nachfolgender Gewebehypoxie. Sie enden schließlich im Organversagen (MOF) und führen letztendlich zu einem letalen Ausgang [10,11,12,13].

Diese Endothelschäden sind im septischen Schock ausgeprägter als in der Sepsis, sie scheinen für die hohe Letalität im septischen Schock verantwortlich zu sein [14]. Die Wahrscheinlichkeit im septischen Schock zu versterben, ist deutlich höher als die, in der Sepsis zu versterben (30-60% versus 20-40%) [14,15].

In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Ausschüttung von Cytokinen (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) und Adhäsionsmolekülen (sELAM-1, sICAM-1) gut mit Endothelschäden korreliert [16]. Insbesondere gilt dies für sELAM-1, welches für Gewebeschäden spezifisch ist [11,16,17]. Die Adhäsionsmoleküle sELAM-1 und sICAM-1 verursachen eine lokale Schädigung am Endothel [16].

Voraussetzung für die Immunantwort des Organismus auf eine Keiminvansion ist die interzelluläre Kontaktaufnahme eines T-Helfer-Lymphozyten mit einer antigenpräsentierenden Zelle. Dieser Zell-Zell-Kontakt wird durch Adhäsionsmoleküle auf der Zelloberfläche vermittelt (Rohr). Adhäsionsmoleküle sind Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen (Monozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Endothelzellen) befinden. Durch die Einwirkung proinflammatorischer Zytokine (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6,  $\gamma$ -Interferon, PAF) werden diese Zellen zur Expressierung von Adhäsionsmolekülen angeregt.

Die Adhäsionsmoleküle gehen eine Verbindung mit den entsprechenden Gegenrezeptoren der Zielzelle ein und stellen so die Kommunikation der Zellsysteme dar. Im Entzündungsprozess führt dieser Zell-Zell-Kontakt zum Zusammenkleben von polymorphkerniger Leukozyten und zur Verlangsamung der Fließeigenschaft des Blutes im Kapillarbett. Die Leukozyten kommen dadurch in engeren Kontakt mit dem vaskulären Endothel. Auf der Oberfläche der Endothelzellen werden daraufhin endothelspezifische Adhäsionsmoleküle exprimiert. Es kommt zum Rollen der Leukozyten und Thrombozyten am Endothel. Die schwere Zerstörung des endothelialen Zellverbandes durch Leukozytenadhäsion in der Frühphase der Sepsis ist verantwortlich für den Verlust der Barrierefunktion des Endothels und führt zur Extravasation von Plasmawasser, Eiweißverlust und zum „capillary leak“.

Von einigen Adhäsionsmolekülen gibt es lösliche Isoformen, die im peripheren Blut nachweisbar sind. Sie entstehen durch Ablösung des membranständigen Moleküls von der Zelloberfläche. Der Prozess wird als „shedding“ bezeichnet und wird durch die Einwirkung

---

proinflammatorischer Zytokine (TNF $\alpha$ , IL-1, 2, 6, 8,  $\gamma$ -Interferon) hervorgerufen. Dieser Vorgang ist auf eine Endothelschädigung zurückzuführen [40,41,42].

Neben der Aktivierung bei Trauma, Schock, Sepsis und Reperfusionprozessen werden Adhäsionsmoleküle auch bei allergischen Erkrankungen, Tumormetastasierung, Embryogenese, Plazentabildung und Transplantatabstoßung exprimiert [35].

Zu den wichtigsten Adhäsionsmolekülen, die wir in unserer Arbeit untersuchten, gehören die Selektine: sELAM-1 (endothelial-leukocytäres Adhäsionsmolekül-1) und die der Immunglobulinfamilie: sICAM-1 (intercelluläres Adhäsionsmolekül-1) [43,44].

Das Adhäsionsmolekül ICAM-1 ist ein Protein der Immunglobulinsuperfamilie. Es wird auf einer Vielzahl von hämatopoetischen und nicht hämatopoetischen Zellen, einschließlich Fibroblasten, Leukozyten, Endothelzellen, Epithelzellen und vielen Tumorzellen exprimiert. Leukozyten und Endothelzellen weisen eine geringe basale Expression von ICAM-1 auf [45,50,51]. Die Exprimierungsrate dieses Proteins steigt unter dem inflammatorischen Stimuli (Endotoxin, TNF, IL-1, Interferon) stark an [52,53]. ICAM-1 vermittelt sowohl die Leukozyten-Leukozyten-Interaktion als auch die Leukozyten-Endothel-Interaktion. Der zeitliche Ablauf der ICAM-1 Expression wird mit 4 h nach Stimulierung bis zu 12 (24) h beschrieben [54].

Im Plasma von gesunden Probanden wird ein ICAM-1-Spiegel von 229-410 ng/ml angegeben. Erhöhte Spiegel werden bei allen lokalen und generalisierten inflammatorischen Prozessen, bei Tumormetastasierung und bei Transplantatabstoßung gefunden.

Lösliches ICAM-1 spielt eine Rolle bei der T-Zell-Differenzierung und-Aktivierung [35].

ELAM-1 wurde erstmals von Bevilacqua et al. 1989 charakterisiert. Es wird ausschließlich von Endothelzellen nach Aktivierung durch Zytokine wie IL-1 oder TNF- $\alpha$  exprimiert [45,46].

Das interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (ECAM-1) ist ein Vertreter der Selektinfamilie.

Das Vorkommen ist auf die Oberfläche von Zellen des Leukozyten-vaskulären Systems beschränkt. Selektine steuern die initiale Interaktion von Neutrophilen mit dem Endothel. Sie vermitteln das initiale „Rollen“ der Leukozyten am Endothel und initiieren den transendothelialen Migrationsprozeß [35,50].

ELAM-1 nimmt eine Sonderstellung unter den Adhäsionsmolekülen ein. Während andere Adhäsionsmoleküle auf fast allen Zellen des Immunsystems gefunden werden, ist sELAM-1 endothelspezifisch und wird nur vom aktivierten Endothel exprimiert. Der Anstieg von sELAM-1 im Blut ist auf eine schwere Endothelschädigung zurückzuführen.

---

Es wird ein Freisetzung-Peak von 4-6 h angegeben, dieser fällt anschließend innerhalb von 24h auf seinen Ausgangswert zurück. Da die Expressierung von sELAM-1 eine novo-Synthese erfordert, erreicht es sein Maximum erst spät [47].

Lösliches ELAM-1 kann die Aktivierung von polymorphkernigen Leukozyten an das Endothel steuern [35]. Im Plasma von gesunden Probanden werden sELAM-1-Spiegel von 9-42 ng/ml gefunden. Im septischen Schock wurden sELAM-1-Werte gefunden, die auf das 20-fache erhöht waren [21,22,48].

Hierbei korrelieren die sELAM-Spiegel mit dem Outcome [10,11,12].

IL-8 stellt sich als ein frühes chemotaktisches Cytokin und IL-6 als ein inflammatorischer, gewebezerstörender Marker dar [17,18]. IL-6 ist ein Marker für einen abgelaufenen Entzündungsprozess unterschiedlicher Genese. IL-6 kann sowohl von Immunzellen, vor allem von Monozyten/ Makrophagen und nichtimmunologischer Zellen, z.B. Endothel und Epithel produziert werden. Der parallele Nachweis hoher Konzentrationen an IL-6 und TNF $\alpha$  spricht für eine Überaktivierung der Monozyten/ Makrophagen z. B. bei SIRS. Isoliert hohe IL-6-Konzentrationen mit gering oder nicht erhöhten TNF $\alpha$ -Konzentrationen, insbesondere wenn sie mehrere Tage anhalten, deuten auf eine Aktivierung nicht-immunologischer Zellen hin. Dies kann Folge einer wenige Tage zuvor abgelaufenen TNF $\alpha$ -Freisetzung aus Monozyten/ Makrophagen oder einer direkten Interaktion von Bakterien oder Bakterienprodukten mit Endothelzellen sein.

Gewebehypoxie und -trauma verursachen eine massive Freisetzung von IL-6 aus Nicht-Immunzellen. Die IL-6- Freisetzung macht eine gute Einschätzung über den Ausmaß einer Organschädigung bzw. einer peripheren Hypoxie möglich [35].

IL-8 wird ebenfalls von Monozyten/ Makrophagen aber auch von Endothelzellen, Epithelzellen, Hepatozyten, Fibroblasten und Chondrozyten sezerniert.

Da IL-8 chemotaktische Eigenschaften, insbesondere für neutrophile Granulozyten hat, führen hohe systemische Konzentrationen zu einem Zusammenbruch des Konzentrationsgradienten vom Gewebe ins Blut und damit zu einer gestörten Einwanderung von Granulozyten in das Entzündungsgebiet, was in einer Abwehrschwäche resultiert [35].

Ogleich diese Mediatoren nicht nur sepsisspezifisch sind, sind die Plasma-Spiegel signifikant höher in der Sepsis und im septischen Schock, als sie nach Traumata, postoperativ oder nach Myocardinfarkt wären [9,17,19,20,21,22].

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten in ihren Ergebnissen höhere Spiegel dieser Mediatoren in der Patientengruppe der Nichtüberlebenden im Vergleich zu den Überlebenden präsentieren [9,11,12,19,21,22,23,24,25].

---

Auch bei Patienten im höheren Lebensalter (> 65Jahre) sind höhere Plasmaspiegel zu finden [26].

Auffällig ist, dass der Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Therapiebeginn von wichtiger Relevanz für das Outcome der Patienten zu sein scheint. Rivers und seine Kollegen zeigten bereits in der early-goal-directed Therapie-Studie, dass eine frühzeitige zielgerichtete Therapie bei Patienten mit schwerer Sepsis und Patienten im septischen Schock entscheidend ist [27]. Sie verbessert als frühe klinische Intervention das Outcome der Patienten.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Werte der Cytokine in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ansteigen, im Vergleich dazu jedoch die Höhe der Cytokine in der Gruppe der Überlebenden rückläufig ist [9,21,28].

Der Unterschied der Mediatorenhöhe im Verlauf der Erkrankung bei Überlebenden und Nichtüberlebenden könnte bei frühzeitigem Beginn der Therapie prädiktiv für das Outcome der Patienten und richtungsweisend für zukünftige Therapiemaßnahmen sein [9,21,25,28,29,30].

## **1.2. Zielsetzung der Arbeit**

Patienten mit Sepsis, septischen Schock und MOF haben erhöhte Plasmaspiegel verschiedener Adhäsionsmoleküle [9,17,19,20,21,22].

Wir untersuchten den prädiktiven Wert der Mediatoren IL-6, IL-8, sELAM-1 und sICAM-1, deren zeitliche Verläufe und Plasmaspiegel bei Intensivpatienten, die einen septischen Schock entwickelten, als Maß für das primäre Outcome.

Eine frühzeitige Bestimmung dieser Parameter könnte das Outcome des Patienten vorhersagen.

Klinische Daten, wie das Alter, der Einsatz von hämodynamisch wirksamer Substanzen und Zeichen von myocardialer Ischämie wurden als sekundäres Maß für das Outcome der Patienten untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, den zeitlichen Verlauf von Endothelschäden im septischen Schock anhand von Plasmaspiegeln spezifischer Mediatoren zu untersuchen, und gegebenenfalls eine Vorhersage für das Outcome der Patienten zu treffen.

---

Unsere Hypothesen sind:

1. S-ICAM-1 und s-ELAM-1 sind bereits zu Beginn der Sepsis erhöht.
2. Erhöhte Plasmalevel der Interleukine IL-6, IL-8 und Adhäsionsmolekülen s-ELAM-1 und sICAM-1 sind mit einem schlechteren Outcome assoziiert.
3. Frühzeitige Bestimmung der Plasmaspiegel der Interleukine IL-6, IL-8 und Adhäsionsmoleküle sELAM-1 und sICAM-1 dient der Einschätzung der Schwere der Sepsis und rechtfertigt den frühen Einsatz aller therapeutischer Maßnahmen.
4. Bei älteren Patienten sind Interleukine und Adhäsionsmoleküle deutlich höher als bei jüngeren Patienten.

## **2. Methodik**

### **2.1. Auswahl der Patienten**

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden 42 septische Patienten in die prospektive, randomisierte, single-center-Studie an der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Klinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin im Zeitraum von Mitte Oktober 1995 bis Ende September 1996 eingeschlossen.

Als Voraussetzung diente eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientenangehörigen bzw. deren Eilbetreuer. Zwei Patienten mussten aufgrund einer bevorstehenden Operation ausgeschlossen werden, so dass 40 Patienten in die Beobachtungsstudie eingeschlossen werden konnten.

Die Messungen wurden bis zum Tod des Patienten oder dem Ende des septischen Schocks durchgeführt. In der vorliegenden Studie erfolgte ein tägliches Screening der Intensivpatienten, zur Anwendung kamen die klinischen Kriterien der Sepsis, der Einschluss erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Sepsisbeginn.

### **2.2. Einschlusskriterien**

In unserer Arbeit wurden Patienten im septischen Schock untersucht, dabei erfüllten alle eingeschlossenen Patienten die klinischen und laborchemischen Kriterien für den septischen Schock, wie sie 1992 von einer nordamerikanischen Konsensuskonferenz festgelegt wurden (Tabelle1) [31]. Auf dieser Konsensuskonferenz (Society of Critical Care Medicine/ American Collage of Chest Physicans) wurden die Begriffe Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock erstmals einheitlich definiert.

---

### **2.3. Ausschlusskriterien**

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren und Schwangere.

Patienten, die 48 Stunden vor Einschluss in die Studie operiert worden sind und Patienten, die unabhängig vom Operationszeitpunkt eine cardio- oder neurochirurgische Operation hatten, wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) (Bennet) und vorbestehende koronare Herzkrankheit (Spies Anesth Analg 2002) [32,33].

### **2.4. Monitoring**

Spätestens 24 Stunden nach diagnostizierter Sepsis, wurden die Patienten, die die oben beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten lagen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits auf der Intensivstation und erhielten intensivmedizinische Behandlung, sowie ein entsprechendes Monitoring. In unserer Beobachtungszeit wurden sie 3x täglich untersucht [34]. Alle Patienten erhielten Analgetika, Sedativa und wurden beatmet. Die Studie wurde abgeschlossen, wenn ein Patient verstarb oder der septische Schock erfolgreich behandelt wurde.

Von allen Patienten wurden Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht sowie Diagnosen und Medikamente erfasst. Um eine einheitliche Dokumentation des klinischen Zustandsbildes über alle Messzeitpunkte und im Beobachtungszeitraum zu gewährleisten, wurden der APACHE III-Score, der MOD-, der MOD-94, MOF- und SOFA-Score gewählt.

Die Definition der Scores ist in Tabelle 1-5 aufgeführt.

Die Messungen beinhalteten folgende Untersuchungen:

- ein hämodynamisches Profil
- ein Elektrokardiogramm (12 Ableitungen in Ruhe am Bett)
- Laboruntersuchungen (Creatinkinase, Creatinkinase-MB, Troponin-T)
- Interleukine und Adhäsionsmoleküle (IL-6, IL-8, sELAM-1, sICAM-1)

#### **2.4.1. Hämodynamik und Blutgasanalysen**

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten waren analgosediert, intubiert und wurden beatmet. Neben den hämodynamischen Messungen, Blutgasanalysen und Blutabnahmen für

---

laborchemische Untersuchungen wurden ein EKG bei Studieneintritt und alle 8 Stunden untersucht. Ein 12-Kanal-Holter EKG wurde alle 8 h aufgezeichnet, um mögliche cardiale Ischämien zu determinieren, in Anlehnung an die Arbeit von Spies und ihren Kollegen [33].

Die Herzfrequenz und der zentralvenöse Druck wurden kontinuierlich über ein 3-Kanal-EKG aufgezeichnet bzw. durch eine zentralvenöse Druckmessung ermittelt.

Der Oxygenierungsindex wurde berechnet aus dem Quotienten des partiellen arteriellen Sauerstoffdrucks (PaO<sub>2</sub>) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO<sub>2</sub>) (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) in mmHg.

Zum routinemäßigen kardiovaskulären Monitoring der Patienten im septischen Schock erhielten die Patienten eine dauerhafte Blutdruckmessung über die A. radialis, in Ausnahmefällen über die A. femoralis. Damit war eine kontinuierliche Überwachung der Blutdruckwerte möglich.

Für die Ermittlung der arteriellen Blutgase und zum Gewinn der Blutproben zur Bestimmung der laborchemischen Parameter wurde Blut aus dem arteriellen Zugang entnommen.

Ein Monitoring mit einem fiberoptischen Pulmonalkatheter stellte bei dieser Patientengruppe ein Routinemonitoring dar. Über den Pulmomalis-Einschwemmkatheter (Baxter Swan-Ganz<sup>®</sup> Intelicath<sup>TD</sup> continuous cardiac output thermodilution catheter 139H-7.5 French, Baxter/Edwards Critical-Care, Irvine, Californien USA), konnte der zentralvenöse Druck (ZVD), der systolische (PAP<sub>s</sub>), diastolische (PAP<sub>d</sub>) und mittlere Pulmonalarteriendruck (PAP<sub>m</sub>), sowie der Pulmonalarterien-Verschlußdruck (PCWP) ermittelt werden. Der Pulmonalkatheter war an einen Vigilance<sup>®</sup>-Monitor (Firma Baxter International Inc., Irvine, Californien) angeschlossen, so dass eine kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens möglich wurde. Der zentralvenöse Druck und das Herzzeitvolumen wurden über die proximale Spitze des Pulmonalkatheters gemessen. Über das distale Katheterlumen erfolgte die Blutabnahme für die Bestimmung des gemischtvenösen Blutes der Blutgasanalyse. Bei jeder Messung wurden zum Zeitpunkt der Erfassung der hämodynamischen Parameter jeweils zwei anaerobe arterielle und gemischtvenöse Blutproben gewonnen. Sie wurden voneinander unabhängig entnommen, der Mittelwert beider Messergebnisse wurde ermittelt und dokumentiert.

Die Blutabnahme erfolgte 8-stündlich mittels vollheparinierter Zwei-Milliliter-Spritzen.

Um Verfälschungen durch systembedingte Spülflüssigkeit zu vermeiden, wurde vor jeder Blutabnahme 5 ml Blut aus dem arteriellen System aspiriert und verworfen. Bei der gemischtvenösen Blutabnahme aus dem distalen Schenkel des Pulmonalkatheters wurden vorab 10 ml Blut aspiriert. Die Proben wurden sofort nach der Blutabnahme in Eiswasser gekühlt und umgehend am ABL 550 Radiometer, Copenhagen analysiert.

---

Bestimmt wurden Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>), Hämoglobingehalt (Hb), Hämatokrit (Hkt), Sauerstoffsättigung und der pH-Wert. Vor jeder Blutgasanalyse wurde das ASTRUP-Gerät kalibriert.

## **2.5. Laborbestimmungen**

Das Patientenvollblut wurde mit dem Vacutainer®-System der Firma Becton & Dickinson GmbH, Heidelberg gewonnen. Verwendet wurden Standard-SERUM-Röhrchen (Vacutainer®-Röhrchen mit SST®-Gel und Clot-Activator, Firma Becton & Dickinson, Heidelberg) für die Bestimmung der Ischämie marker CKMB, Troponin T. Für den Troponin T-Bedside-Test (Firma Boehringer Mannheim) wurden Standard-EDTA-Vacutainer®-Röhrchen (Silikonröhrchen, 72 mg EDTA K2, Firma Becton & Dickinson, Heidelberg) verwendet. Um die Proben sachgemäß zu transportieren, wurden sie auf Eis gelagert und transportiert.

Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Benjamin Franklin erfolgte die Bestimmung von Creatinkinase (CK) und des herzspezifischen Isoenzym (CKMB) (BM/ Hitachi 717 Analyser, Boehringer Mannheim, Inc., Mannheim, Germany). Die CK/CKMB-Fraktion wurde berechnet, ein Ergebnis von >6% wurde als positives Ischämiezeichen gewertet [33]. Sämtliche Laborbestimmungen erfolgten in Doppelbestimmung. Das gewonnene Patientenblut wurde im Labor umgehend bei 2000 g und einer Temperatur von 4°C für 15 Minuten zentrifugiert (Mikrofuge RF, Firma Heraeus Instruments GmbH, Hanau). Anschließend wurde das Plasma bzw. Serum als Überstand mittels einer Eppendorfpipette (500 µl, Eppendorf, Deutschland) abpipettiert und in ein Reaktionsgefäß (2 ml, Eppendorf, Hamburg) portioniert abgefüllt. Der Rest wurde in geeigneten Behältern verworfen. Nach genauer Beschriftung der Gefäße mit Patientenummer, Messnummer und Buchstaben (zur Kennzeichnung Plasma / Serum) wurden die Proben in Flüssigstickstoff schockgefroren, um anschließend in einer -80 °C Gefriertruhe (Gefriertruhe GFL Typ 6385, Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel) gelagert zu werden. Die Bestimmung der Interleukine und Adhäsionsmoleküle (IL-6, IL-8, sELAM-1, sICAM-1) wurden im Labor der Abteilung Anästhesiologie und operative Intensivmedizin durchgeführt. Vor der Analyse wurden die entsprechenden Patientenproben bei einer Raumtemperatur von 23°C langsam, in einem Zeitraum von ca. 90 min. aufgetaut und anschließend 10 sec. zentrifugiert (5414S Eppendorf, Victor Becker, Berlin). Das Mischen der Reagenzien erfolgte vorsichtig und ohne Blasenbildung. Die Durchführung erfolgte nach Herstellerangaben. Zur Anwendung kamen verschiedene Enzymimmunoassays.

---

Zur Bestimmung der Konzentration dienten von Interleukin-6 (IL-6) (Enzymimmunoassay (Milenia<sup>®</sup>,DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany), Interleukin-8 (IL-8) (Enzymimmunoassay (Milenia<sup>®</sup>,DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany), lösliches Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1 (sICAM-1) (enzymimmunoassay kit BBE 1b, R&D Systems, Minneapolis, USA), endothelgebundenes Adhäsionsmolekül-1 (sELAM-1=s-E-Selectin) (enzymimmunoassay kit BBE 2b, R&D Systems, Minneapolis,USA) und Troponin T (TNT) (enzyme-linked immunosorbent assay Enzymun-Test<sup>™</sup> batch ELISA ES 300 analyser, Boehringer Mannheim Inc., Mannheim, Germany).

### **2.5.1.1 ELISA= Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay**

Mit dieser Labormethode konnten folgende Parameter bestimmt werden: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, sELAM-1 und sICAM-1. Bei sämtlichen Serumproben wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Zum Einsatz kamen kommerziell erhältliche ELISA-Kits der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland und R&D Systems , Minneapolis,USA.

Im Folgenden wird das Testprinzip beschrieben.

#### Testprinzip:

Der Test basierte auf einem „Sandwich“-Verfahren. Die Mikrotiterplatten waren mit einem monoklonalen Antikörper vorbeschichtet, der gegen das zu bestimmende lösliche Rezeptormolekül oder Cytokin gerichtet war. Die Standards, eventuelle Kontrollen und Proben mit dem Antigen banden an den anhaftenden Antikörper, der enzymkonjugierte Antikörper band an ein weiteres Epitop des Antigens. Das „Sandwich“ bestand somit aus Antikörper-Antigen-Antikörper. Durch Waschvorgänge wurden die nichtgebundenen Komponenten entfernt. Durch die Zugabe einer Chromogen-Lösung konnte das Bindung-Endprodukt durch das konjugierte Enzym farblich dargestellt werden. Die Intensität der Farbe war proportional zu der Menge an Antigen in dem Standard oder in der Probe. Die Farbreaktion musste durch eine Stopplösung abgebrochen werden. Die Messung erfolgte mit einem Photometer bei der Wellenlänge, die für die entsprechende Farbe die maximale Extinktion bewirkte. Von den Werten der Proben wurde eine Standardkurve angelegt. Auf diese Weise konnte die Umwandlung der Extinktionswerte in Konzentrationen des Antigens in der Probe erfolgen.

ELISA-Untersuchungen haben eine Sensitivität von ca. 95%, d.h. eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Kranken der Test positiv ausfällt. Die Spezifität kann

---

ebenfalls mit ca.95% angegeben werden, so dass die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Gesunden der Test negativ ausfällt sehr hoch ist.

### **2.5.1.2. Troponin T**

Troponin T ist eine Untereinheit des myofibrillären Troponinkomplexes, welcher die Kontraktion des Muskels reguliert. Es ist absolut herzspezifisch und ist physiologischerweise nicht im Serum enthalten. Ca. 6% liegen als freier zytosolischer Pool vor, der Rest ist strukturell gebunden. Bereits bei beginnender Schädigung der Zellmembran wird aus dem Zytosol der Herzmuskelzelle TnT freigesetzt. Im weiteren Verlauf folgt dann auch die Freisetzung des strukturell gebundenen Anteils. TnT ist zu einem vergleichbaren Zeitpunkt wie die CK-MB im Serum nachweisbar, aber nach cardialem Infarkt aufgrund des strukturell gebundenen Anteils noch ca. 10 Tage länger im Blut zu finden. Somit können auch länger zurückliegende Infarkte erkannt werden [35].

### **2.5.1.3 Troponin T Schnelltest (Boehringer Mannheim GmbH)**

semiquantitativer Bedside-Test

#### Testprinzip und Durchführung:

Der Nachweis von Troponin T wird mittels eines Teststreifens erbracht, wobei nach Aufbringen der Probe (venöses EDTA- oder Heparinblut) auf das Applikatorfenster das Ergebnis nach ca. 20 min abgelesen werden kann. Die Nachweisreaktion erfolgt dabei über zwei, für kardiale Troponin T spezifische, monoklonale Antikörper, von denen einer goldmarkiert und der andere biotinyliert ist. Die Antikörper im Blut werden gelöst und bilden mit Troponin T einen Sandwich-Komplex. Nach Abtrennung der zellulären Bestandteile durchfließt das Plasma die Nachweiszone mit der streptavidinbeschichteten Signallinie. Hier wird durch Anlagerung der biotinylierten Troponin T-Sandwich-Komplexe das Signal als rötlicher Strich sichtbar. Die überschüssigen goldmarkierten Antikörper laufen weiter und binden an der Kontrolllinie. Das Erscheinen dieses Kontrollstrichs bestätigt die ordnungsgemäße Funktion des Tests [36].

#### Analytische Spezifität:

Der Schnelltest ist absolut spezifisch für kardiales Troponin T.

#### Analytische Sensitivität:

Die analytische Sensitivität wurde gegenüber der mit der quantitativen Bestimmungsmethode ELISA Troponin T gemessene TnT-Konzentration in Patientenproben bestimmt. Sie ist abhängig

---

vom Schwellenwert. Für den Schwellenwert von 0,2 ng/ml ergibt sich eine analytische Sensitivität von 97%.

In unserer Studie erfolgte diese Untersuchung bettseitig. Bei Raumtemperatur wurden 150µl Patientenblut mittels einer dem Test beiliegenden Pipette aus einem Standard-SERUM-Röhrchen (Vacutainer®-Röhrchen mit SST®-Gel und Clot-Activator, Firma Becton & Dickinson, Heidelberg) entnommen und auf das mit einem roten Pfeil markierten Auftragsfeld des Tests aufgetragen. Nach ca. 20 min. wurde das Ergebnis abgelesen. Das Erscheinen eines Kontrollstrichs zeigte die ordnungsgemäße Funktion des Tests an. Da nach 45 min. Verfärbungen im Ablesefeld auftraten und diese ein sicheres Ablesen des Ergebnisses nicht mehr möglich machten, wurde die maximale Zeit von 20 min. zur Bestimmung des Resultates eingehalten [36].

Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Benjamin Franklin Berlin erfolgte retrospektiv die laborchemische Bestimmung von Troponin T aus Plasmaproben, die bei -80°C eingefroren waren.

#### **2.5.1.4. Troponin-T Enzymun-Test (Boehringer Mannheim)**

Enzymimmunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Troponin T

##### Testprinzip:

ELIAS /1-Schritt-Sandwich-Assay mit Streptavidin-Technologie.

Die Nachweisreaktion erfolgt über zwei für kardiales Troponin T spezifische monoklonale Antikörper. Dabei handelt es sich um einen biotinylierten Antikörper und zum anderen um ein Troponin T-Antikörper-POD-Konjugat.

Das Probenmaterial wird in mit Streptavidin beschichteten Kunststoffröhrchen pipettiert. Nach Zugabe der Inkubationslösung, die den monoklonal (Maus) biotinylierten TnT-Antikörper und das Anti-TnT-POD-Konjugat (monoklonal Maus) enthält, erfolgt die Immunreaktion. Hierbei bindet der zuvor gebildete Sandwich-Komplex aus TnT und biotinylierten Antikörper mit der biotinylierten Seite an die Streptavidinbeschichtung der Kunststoffröhrchen. Nach einem Waschvorgang kann sich nun das Troponin T-Antikörper-POD-Konjugat an den Sandwich-Komplex binden. Nach Zugabe der Substrat-Chromogen-Lösung erfolgt die Indikatorreaktion, die dabei entstehende Farbentwicklung kann photometrisch als Extension gemessen werden [37].

##### Spezifität:

---

Die verwendeten monoklonalen TnT-Antikörper sind hochspezifisch für kardiales Troponin T. Es werden keine messbaren Kreuzreaktionen mit Skelett-Troponin-T und anderen myokardialen Filamentproteinen beobachtet [37].

Bewertung:

Der Messbereich dieser ELISA-Untersuchung liegt bei 0 bis ca. 15 mg/dl. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0,02 mg/dl [37].

**2.5.1.5. Interleukin-6 (IL-6 MILENIA®, Biermann GmbH)**

Enzymimmunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von IL-6

Testprinzip und Durchführung

Die eingefrorenen Proben wurden aus dem Gefrierfach entnommen und langsam bei Raumtemperatur erwärmt. Vor dem Pipettieren mussten diese vorsichtig durchmischt werden, ohne dass es zu einer Schaumbildung kam. Die Testkomponenten wurden ebenfalls vor Testbeginn auf Raumtemperatur gebracht und gut durchmischt.

Proben, die über 1.000 pg/ml IL-6 enthielten, sollten mit Standard/Proben Verdünnungspuffer vor der Messung verdünnt werden. Als erstes wurden die benötigten Standards hergestellt. Hierzu wurden 6 Röhrchen wie folgt beschriftet: G-500 pg/ml, F-250 pg/ml, E-125 pg/ml, D-62,5 pg/ml, C-31,3 pg/ml und B-15,6 pg/ml. 0,5 ml des Standard/Proben Verdünnungspuffers wurden in jedes Röhrchen pipettiert. Anschließend wurden 0,5 ml des vorbereiteten Masterstandards in das Röhrchen mit der Beschriftung G-500 pg/ml pipettiert und gründlich geschüttelt. Aus diesem Röhrchen wurden nun 0,5 ml in das Röhrchen F-250 pg/ml pipettiert und ebenfalls gut geschüttelt. Dieser Vorgang wurde bis zum Röhrchen B-15,6 pg/ml wiederholt. Der bereits vorbereitete Masterstandard diente als höchster Standard (H-1000 pg/ml). Das Standard/Proben Verdünnungsreagenz diente als 0-Standard (A-0 pg/ml).

Erst kurz vor Untersuchungsbeginn wurde die Mikrotiterplatte geöffnet und beschriftet.

Die Mikrotiterplatte war mit monoklonalen Antikörpern gegen humanes IL-6 beschichtet (1 Antikörper). Mit Einweg-Eppendorfpipetten wurden jeweils 100 µl des Standards in ansteigender Konzentration in die entsprechenden Vertiefungen pipettiert. Alle übrigen Felder der Mikrotiterplatte wurden mit 100 µl Patientenprobe beschickt. Proben mit zu erwartenden sehr hohen Werten (über 1000 pg/ml IL-6) wurden mit Standard/Proben Verdünnungspuffer verdünnt. Im nächsten Schritt wurde 150 µl Probenpuffer in jede Vertiefung pipettiert. Anschließend wurde die Platte mit einer Klebefolie verschlossen und bei Raumtemperatur für 2 Stunden auf einem Mikrotiterplattenschüttler (Heidolph, DSG 304/M4) inkubiert. Die Proben

---

reagierten mit dem ersten Antikörper. Nach Abschluss des Inkubationsvorganges wurde die Platte dekantiert und viermal mit jeweils 300 ml Waschlösung gewaschen. Der Waschvorgang erfolgte mit einem Waschgerät (SLT Labinstrumente Deutschland GmbH, Mikrotiterplatte washer, 812 SW1, Serial No.: 08359). Abschließend wurde die Mikrotiterplatte auf einer Lage Zellstoff kräftig ausgeschlagen, damit sie absolut trocken war. Im Folgenden wurden 200 µl enzymmarkierter IL-6 Antikörper in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte pipettiert. Der Verschluss der Platte erfolgte erneut durch einen Klebestreifen, für weitere 2 Stunden wurde sie bei Raumtemperatur auf dem Schüttler inkubiert.

Während dieser Inkubationszeit bildet sich ein Sandwich-Komplex aus dem 1. Antikörper, IL-6 und dem enzymmarkierten Antikörper. Nach dem zweiten Waschvorgang, bei dem die Mikrotiterplatte erneut von allen nicht gebundenen Stoffen reingewaschen wurde, wurde nach kräftigem Ausklopfen der Platte auf saugfähigem Papier 200 µl Substratlösung in jede Vertiefung gegeben. Die Platte wurde nun abgedunkelt und für 30 Minuten auf der Arbeitsplatte inkubiert. Mit der Zugabe der chromogenen Lösung bildete sich ein farbiges Endprodukt, wobei die Farbintensität der Menge des IL-6 in den Proben proportional war.

Nach Ablauf dieser 30 Minuten wurde 50 µl Stopplösung (2N Salzsäure) in jede Vertiefung pipettiert und leicht beklopft, um die Farblösung zu mischen und die Farbreaktion zu beenden.

Innerhalb von 15 Minuten wurde die Absorption jedes einzelnen Feldes bei 450 nm von einem Mikrotiterplatten-Lesegerät (Dynatech MR500, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) gegen die Vertiefungen mit den Standards gemessen. Das Mikrotiterplatten-Lesegerät erstellte nach Eingabe der benötigten Konzentrationswerte eine Standardgerade. Dabei wurde die optische Dichte (y-Achse) gegen die Konzentration (x-Achse) in einem doppelt logarithmischen Koordinatensystem aufgetragen. Die Konzentrationen aller Serumproben wurden durch die Standardgerade ausgerechnet.

#### Sensitivität

Die Nachweisgrenze des IL-6 MILENIA® liegt bei 4,0 pg/ml [38].

#### Spezifität

Der IL-6 MILENIA® Testkit bestimmt natürliches und rekombinantes humanes IL-6. Es konnten bisher noch keine signifikanten Kreuzreaktivitäten zu anderen Cytokinen und Wachstumsfaktoren nachgewiesen werden.

Messbereich: 15,6-1000 pg/ml [38]

---

### **2.5.1.6. Interleukin-8 (IL-8 MILENIA®, Biermann GmbH)**

Enzymimmunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von IL-8

#### Testprinzip und Durchführung

Für die quantitative Bestimmung von IL-8 wurde ein ELISA-Test (Enzymimmunoassay) mit dem Interleukin-8-Milenia®-Kit (DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) bei Raumtemperatur verwendet. Nach Herstellung der Verdünnungsreihe enthielten die Standardreagentien die Konzentrationen 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,3 pg/ml und 15,6 pg/ml. Der Kalibrierungsverdünner diente als 0 pg/ml Standard.

Je 100 µl Standard-Lösung oder Probe wurden für die Doppelbestimmungen in die mit Antikörper beschichteten Vertiefungen der kurz zuvor geöffneten und beschrifteten Mikrotiterplatte pipettiert. Die Lösungen der Platten wurden dann vorsichtig durch leichtes Beklopfen mit jeweils 150 µl Probenpuffer durchmischt. Die mit Folie abgeklebte Mikrotiterplatte inkubierte anschließend bei Raumtemperatur für 2 Stunden auf einem Rotator (Heidolph, DSG 304/M4). Mit einem Waschgerät (SLT Labinstruments Deutschland GmbH, Mikrotitration plate washer, 812 SW1, serial No.: 08359) wurden die Lösungen anschließend aus allen Vertiefungen abgesaugt und jeweils viermal mit 300 µl Waschlösung ausgewaschen. Nach dem letzten Waschgang wurde die Mikrotiterplatte auf einer Lage Zellstoff kräftig ausgeschlagen, so dass sie absolut trocken war. Nachfolgend wurden zu allen Vertiefungen jeweils 200 µl enzymmarkierte IL-8 Antikörper pipettiert. Nur die Standardkonzentration 0 pg/ml wurde für die Leerwertbestimmung ausgespart. Die Mikrotiterplatte wurde erneut abgeklebt und für weitere 2 Stunden auf dem Rotator inkubiert.

Nach vier erneuten Waschgängen wurden alle Vertiefungen, bis auf die o.g., mit 200 µl Substratlösung (Tetramethylbenzidin mit Wasserstoffperoxid in gepufferter Lösung) aufgetragen. Nach 30-minütigem Inkubieren der Substratlösung in Dunkelheit wurden 100 µl Stopplösung (konzentrierte Salzsäure) aufgetragen. Leichtes Beklopfen der Platte bewirkte eine gleichmäßigere Durchmischung der Reagenzien.

Innerhalb von 15 Minuten wurde die Absorption jedes einzelnen Feldes bei 450 nm von einem Mikrotiterplatten-Lesegerät (Dynatech MR 500, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) gegen die Vertiefungen der Standards gemessen. Das Lesegerät erstellte nach Eingabe der benötigten Konzentrationswerte eine Standardgerade. Dabei wurde die optische Dichte (y-Achse) gegen die Konzentration (x-Achse) in einem doppeltlogarithmischen Koordinatensystem aufgetragen. Die Konzentrationen aller Serumproben wurden nun mittels der Standardgeraden ausgerechnet.

---

### Sensitivität

Die Nachweisgrenze des IL-8 MILENIA® liegt bei 3,0 pg/ml [39].

### Spezifität

Der IL-8 MILENIA® Testkit bestimmt natürliches und rekombinantes humanes IL-8.

Messbereich: 15,5 pg/ml-1000 pg/ml [39].

## **2.5.1.7. Adhäsionsmoleküle**

### **2.5.1.7.1. ELAM-1**

Enzymimmunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von ELAM-1

### Testprinzip und Durchführung

Vor Untersuchungsbeginn mussten alle Reagenzien und Proben langsam aufgetaut und passiv auf Raumtemperatur erwärmt werden. Alle Untersuchungen erfolgten als Doppeluntersuchung.

Unmittelbar vor der Verwendung des Kits wurden die Standards hergestellt. Zu den sechs gefriergetrockneten Standards wurde jeweils 800 µl destilliertes oder deionisiertes Wasser gegeben und für 10 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschließend wurden die Standardlösungen vorsichtig geschüttelt bis sich eine gleichmäßige Lösung ergab. Kräftiges Schütteln war zu vermeiden, damit es nicht zu einer Schaumbildung kam. Die Standards betragen danach die Konzentrationen 0 ng/ml, 0,51 ng/ml, 2,05 ng/ml, 4,88 ng/ml 7,74 ng/ml und 10,20 ng/ml. Nach Herstellung der Standardlösung mussten alle Proben und Kontrollseren 1 zu 20 verdünnt werden. Nun wurde die Mikrotiterplatte vorsichtig geöffnet, beschriftet und mit 100 µl flüssiger Anti-E-Selectin HRP Conjugate in alle Kavitäten befüllt. Anschließend erfolgte das Pipettieren von jeweils 100 µl Standardprobe, Probe oder Kontrollseren zu jeder Vertiefung. Die Lösungen der Platten wurden dann durch leichtes Beklopfen der Platte vorsichtig durchmischt. Alle Reagenzien waren gefärbt, um eine korrekte Zugabe der Reagenzien zu erleichtern.

Die Mikrotiterplatte wurde mit einer Folie bedeckt und für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Der Waschvorgang wurde vorbereitet, indem 20 ml Waschpufferkonzentrat mit 480 ml Aqua destillata gemischt wurden. Nach der Inkubationszeit wurde die Flüssigkeit aspiriert und jeweils sechsmal mit 300 µl Waschlösung ausgewaschen. Für die Waschvorgänge wurde ein Waschgerät (SLT Labinstruments Deutschland GmbH, Mikrotitration plate washer, 812 SW1, serial No.: 08359) verwendet. Nach dem letzten Waschgang wurden erneut sämtliche Flüssigkeiten aus den Kavitäten aspiriert und die Mikrotiterplatte auf einem sauberen, saugfähigen Papier ausgeschlagen bis sie trocken war. Sofort im Anschluss wurde 100 µl

---

Substrat in jedes Feld gefüllt. Die Platte wurde wieder abgedeckt und für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

Das Testprinzip bestand aus einer simultanen Reaktion von sELAM-1, wobei zwei Antikörper gegen unterschiedliche Epitope auf dem sELAM-1-Molekül gerichtet waren. Bei Vorliegen von sELAM-1 bildete sich eine Brücke zwischen beiden Antikörpern.

Nach Abschluss dieser Inkubationszeit wurde die Reaktion mit 100 µl Stopplösung beendet, dabei erfolgte das Pipettieren der Stopplösung in der gleichen Reihenfolge wie die der Substratzugabe. Die Reaktion endete mit einem farbigen Endprodukt, welches proportional zu der Menge der Verbindungen und damit der Menge an sELAM-1 in der Probe war.

Innerhalb von 30 Minuten wurde die optische Dichte (OD) jeder Vertiefung bei 450 nm an einem Mikrotiterplatten-Lesegerät (Dynatech MR 500, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) gemessen. Um etwaige Verunreinigungen der Mikrotiterplatte auszugleichen, wurde eine Referenzwellenlänge von 620 nm benutzt. OD 620 wurde von OD 450 subtrahiert.

Das Mikrotiterplatten-Lesegerät erstellte nach Eingabe der benötigten Konzentrationswerte eine Standardgerade. Dabei wurde die optische Dichte (y-Achse) gegen die Konzentration (x-Achse) in einem linearen Koordinatensystem aufgetragen [49].

#### Sensitivität

Die Nachweisgrenze liegt bei < 0,1 ng/ml [49].

#### Spezifität

Dieser Test erkennt rekombinantes und humanes lösliches sELAM-1. Es gibt keine Kreuzreaktion mit humanen IgG oder anderen Adhäsionsmolekülen.

Messbereich: 0,51 ng/ml-10,20 ng/ml [49]

### **2.5.1.7.2.ICAM-1**

Enzymimmunologischer in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von ICAM-1

#### Testprinzip und Durchführung

Zu dem gefriergetrockneten sICAM-1 Standard wurden 800 µl destilliertes oder deionisiertes Wasser gegeben und ohne Blasenbildung gut vermischt. Nach 10 Minuten konnte man von einer gleichmäßigen Mischung der Substratproben in den Phiolen ausgehen. Es stand eine Verdünnungsreihe mit den Konzentrationen 0 ng/ml, 2,10 ng/ml, 9,10 ng/ml, 17,23 n/ml, 27,62 ng/ml und 46,05 ng/ml zur Verfügung.

Alle Proben und Kontrollseren wurden 1 zu 20 verdünnt. Hierzu stand bereits vorgefertigte Probenverdünnung bereit. Nach vorsichtigem Öffnen der Mikrotiterplatten, wurden diese

---

beschriftet und mit 100 µl Anti-ICAM-1-HRP Conjugate bestückt. Nachfolgend wurden weitere 100µl Standard-Lösung oder Probenmaterial und jeweils eine mit dem Antikörper vorbereitete Vertiefung gefüllt und durch leichtes Klopfen an der Platte durchmischt. Nach Abkleben der Mikrotiterplatte mit einer Folie erfolgte die Inkubation von 1,5 Stunden bei Raumtemperatur. Der anschließende Waschvorgang wurde mit dem guten Vermischen von 20 ml Waschpufferkonzentrat mit 480 ml Aqua destillata zu 500 ml Waschpufferlösung vorbereitet. Der Waschvorgang erfolgte durch ein Waschgerät (SLT Labinstruments Deutschland GmbH, Mikrotitration plate washer, 812 SW1, Serial No.: 08359), indem die Lösungen aus allen Vertiefungen abgesaugt und jeweils 6 x mit 300 µl Waschpufferlösung ausgewaschen wurde. Nachdem die Platte im Anschluss an den letzten Waschgang durch kräftiges Ausschlagen getrocknet wurde, erfolgte das Bestücken der Kavitäten mit 100 µl Substrat mit nachfolgender Inkubation über 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nach Ablauf dieser 30 minütigen Inkubationszeit erfolgte das sofortige Auftragen von 100 µl Stopplösung. Innerhalb der nächsten 30 Minuten wurde die Absorption jedes einzelnen Feldes bei 450 nm von einem Mikrotiterplatten-Lesegerät (Dynatech MR 500, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) gegen die Vertiefungen des Standards gemessen. Eine Referenzwellenlänge von 620 nm kam zur Anwendung, um eventuelle Verunreinigungen der Mikrotiterplatte auszugleichen. OD 620 wurde von OD 450 subtrahiert.

Nach Eingabe der benötigten Konzentrationen erstellte das Lesegerät eine Standardgerade. Hier wurde die optische Dichte (y-Achse) gegen die Konzentration (x-Achse) linear aufgetragen. Die Konzentration aller Serumproben wurde mittels der Standardgeraden aufgetragen [55].

#### Sensitivität

Die Nachweisgrenze liegt bei < 0,35 ng/ml. [55].

#### Spezifität

Dieser Test erkennt rekombinantes und humanes lösliches sICAM-1. Es gibt keine Kreuzreaktion mit humanen IgG oder anderen Adhäsionsmolekülen.

Messbereich: 2,10 ng/ml –46,05 ng/ml [55]

## **2.6. Score-Bewertungen**

### **2.6.1. MOF-Score**

Der MOF-Score wurde in den 70-er Jahren erstmals als Bewertungsschemata zur Einschätzung der Organfunktion bei Sepsispatienten eingeführt. Er beurteilt folgende Organsysteme und deren

---

Parameter, um eine Aussage über den Vitalitätszustand des Patienten machen zu können: Lunge, kardiovaskuläres System, Niere, Leber, Blut, Magen-Darm-Trakt und ZNS.

### **2.6.2. MOD-Score**

Als Bewertungsparameter gelten beim MOD-Score folgende Organsysteme: Lunge, Niere, Leber, kardiovaskuläres System, Blut und das ZNS.

### **2.6.3. MOD 94-Score**

Der MOD-Score wurde 1994 modifiziert und berücksichtigt, neben der unter Punkt 3.9.2. angegebenen Kriterien, zusätzlich die medikamentöse Unterstützung der kardiovaskulären Situation. Sobald Katecholamine zum Einsatz kommen, wird ein zusätzlicher Punktwert von 2 Punkten hinzuaddiert.

### **2.6.4. SOFA-Score**

Der SOFA-Score wurde 1996 von der Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine erstellt. Auch hier finden der Funktionszustand von Lunge, Blut, Leber, kardiovaskulärem System, Niere und das ZNS im Punktesystem eine Beurteilung.

### **2.6.5. APACHE III-Score**

Der APACHE III-Score von 1991 ist der umfangreichste und detaillierteste Score und berücksichtigt neben den üblichen Organsystemen noch das Alter des Patienten und eventuell vorhandene schwerwiegende Grunderkrankungen wie Tumorerkrankungen, Immunsuppressionen oder andere chronische Erkrankungen. Außerdem werden neurologische Auffälligkeiten und Abnormalitäten des Säure-Basen-Haushaltes bewertet.

---

## 2.7. Gruppeneinteilung

„A priori“ wurde entschieden Patienten zu den Überlebenden zu gruppieren, wenn sie von der Intensivstation auf eine periphere Station verlegt wurden. Patienten, die während des septischen Schocks verstarben, wurden in die Nicht-Überlebende-Gruppe geordnet.

Patienten, die nicht aus Gründen der Sepsis verstarben oder während ihres Aufenthaltes auf der ITS fortlaufend im MOF verblieben, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

## 2.8. Behandlung

Als erste Therapiemaßnahme wurde dem Patienten bedarfsadaptiert Volumen zugeführt.

Konnte trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr kein optimaler linksarterialer Druck erzeugt werden, so wurde Noradrenalin ( Maximum 4,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) titriert, um den mittleren arteriellen Druck  $> 70$  mmHg zu erreichen. Die Katecholamintherapie bezüglich des low-output-Syndroms wurde in erster Linie mit Dobutamin (max. 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) oder Dopamin (max. 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) durchgeführt. Persistierte das low-output-Syndrom, so wurde zusätzlich Enoximon (max. 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) eingesetzt. Bestand trotz des Einsatzes von Enoximon weiterhin ein low-output-Syndrom so kam Adrenalin (max. 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) zum Einsatz. Ziel war ein Cardiac Index  $>3,0$  l/min/m<sup>2</sup>.

In beiden Patientengruppen wurden diese positiven Inotropika eingesetzt (Tbl. 8).

## 2.9. Statistik

Alle Kennziffern der unten beschriebenen Statistik wurden bei nicht normal verteilten Variablen als Median und Spannbreite angegeben.

Die statistische Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Bei dichotomen Kennziffern erfolgte die statistische Analyse mit dem Pearson Chi-Quadrat-Test. Innerhalb der einzelnen Gruppen erfolgte die statistische Analyse der Kennziffern mit dem Wilcoxon Rangsummentest um zu untersuchen, ob es im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede zu den Messzeitpunkten gab.

Während der gesamten Studienzeit wurde zur Analyse zwischen und innerhalb der Gruppen die zweifaktorielle nonparametrische Analyse der Abweichungen (ANOVA)-type für longitudinale

---

Daten und kleine Datenmengen das SAS System Software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) benötigt.

Variablen, die signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen waren, wurden als Prediktoren für das Outcome analysiert und als Receiver Operating Characteristics curve (ROC) bestimmt.

Die Fläche unter der Kurve (AUC), p Werte und 95%.-Wahrscheinlichkeit wurden dargestellt.

Zur Identifizierung unabhängiger Variablen assoziiert mit letalem Ausgang wurde eine multivariante Analyse mit den Variablen mit signifikanten Ergebnissen zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden durchgeführt. Ein p Wert  $< 0,05$  galt als statistisch signifikant.

Alle Auswertungen und statistischen Tests wurden mit der PC Version 10,0 des „Statistical Package for the social science“ (SPSS/PC+) durchgeführt. Die graphischen Darstellungen wurden mit Sigma Plot 5.0 Windows erstellt.

### **3.Ergebnisse**

Von den 40 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 16 Patienten (40%) von der Intensivstation auf eine periphere Station verlegt. 24 Patienten (60%) verstarben während des septischen Schocks.

Patienten in der Gruppe der Nichtüberlebenden waren signifikant älter und lagen signifikant kürzer auf der Intensivstation als die Überlebenden (Tbl. 7).

Die Verstorbenen hatten signifikant häufiger eine Peritonitis als Fokus, währenddessen die Überlebenden eine signifikant höhere Rate an Pneumonien als Sepsisursache hatten (Tbl.7).

Als die Studienpopulation eingeteilt wurde, gab es bei Sepsisbeginn keinen Unterschied zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden.

APACHE III baseline und APACHE III Maximum unterschieden sich nicht signifikant in beiden Gruppen. (Tbl.7).

Alle Patienten benötigten eine katecholamingestützte Therapie mit Noradrenalin, wenngleich in der Nichtüberlebenden-Gruppe signifikant höhere Dosen benötigt wurden. Hier wurde  $> 0,5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  Noradrenalin verabreicht (Tbl.8).

Die Zahl der benötigten positiv inotropen Medikamente unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant (Tbl.8).

---

Zeichen myocardialer Ischämien (EKG als Monitoring), CK/CK-MB-Fraktion > 6% und TNT-Monitoring waren ebenfalls nicht signifikant zwischen den Überlebenden und Nichtüberlebenden (Tbl.8).

Die Varianzanalyse zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden zeigte signifikant höhere Werte von IL-6 ( $p=0,04$ ), IL-8 ( $p=0,008$ ) und sELAM-1 ( $p=0,04$ ) in der Gruppe der Nichtüberlebenden. sICAM-1 ( $p=0,25$ ) war nicht signifikant höher in der Gruppe der Nichtüberlebenden (Tbl.9).

Die Analyse innerhalb der einzelnen Gruppen für IL-6 zeigte eine signifikante Abnahme zwischen dem ersten und letzten Medianwert (vor Entlassung aus der Studie oder Tod) für die Überlebenden ( $p=0,002$ ) und für die Nichtüberlebenden ( $p=0,04$ ) (Abb. 1).

Die Analyse innerhalb der einzelnen Gruppen für IL-8 zeigte zwischen dem ersten und letzten Medianwert (vor Ausschluss aus der Studie oder Tod) keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Überlebende  $p=0,17$  und Nichtüberlebende  $p=0,78$ ) (Abb.2).

Nach vergleichbarem Verlauf hatten die Patienten in der Nichtüberlebenden-Gruppe in den ersten 2 Tagen eine Zunahme der Median-Werte von sELAM-1 und sICAM-1, währenddessen bei der Gruppe der Überlebenden die Höhe der Adhäsionsmoleküle deutlich abnahm (Abb.3,4).

Wird der erste und der letzte Median vor Ausschluss aus der Studie bzw. dem Tod des Patienten miteinander verglichen, so ist ein signifikanter Anstieg von sICAM-1 in der Nichtüberlebenden-Gruppe zu finden ( $p<0,001$ ). Die statistische Analyse der anderen Messzeitpunkte wird im Vergleich in Abb.4 gezeigt.

Wird auf gleiche Weise der erste und der letzte Median vor Ausschluss aus der Studie bzw. Tod des Patienten miteinander verglichen, so zeigt sich eine deutliche Abnahme vom Median für sELAM-1 und sICAM-1 in der Patientengruppe der Überlebenden, signifikant für sELAM-1 ( $p=0,04$ ) (Abb.3,4). Werden Überlebende und Nichtüberlebende zu jedem Messzeitpunkt miteinander verglichen, so wird deutlich, dass ab dem 3. Tag folgend sELAM-1 signifikant höhere Werte in der Gruppe der Nichtüberlebenden zeigt ( $p=0,02$ ) (Abb.3).

Die Messwerte für Basisdaten, Daten des dritten und vierten Tages von IL-6, IL-8, sELAM-1 und sICAM-1 sind in der Tabelle 10 dargestellt. Für das Interleukin IL-8 waren die Basisdaten

---

prädiktiv für das Outcome. sELAM-1 war am stärksten prädiktiv am dritten und vierten Tage der Untersuchung (Tbl. 10). Die Fläche unter der Kurve für das Alter (AUC 0,761;  $p=0,01$ ; 95% CI 0,624-0,898) und für die mittlere Noradrenalinosis (AUC 0,766;  $p=0,001$ ; 95% CI 0,636-0,896) waren ebenfalls prädiktiv für das Outcome.

Werden Interleukine und Adhäsionsmoleküle bezüglich des Alters miteinander verglichen, so fällt auf, dass diese Parameter im Alter deutlich erhöht sind (Abb.5,6,7,8).

Innerhalb der einzelnen Gruppen (Alter  $\geq 65$  Jahre und  $< 65$  Jahre) zeigt sich eine deutliche Abnahme zwischen dem ersten und letzten Medianwert für IL-6 (Abb. 5).

In der Analyse für IL-8 in den beiden Altersgruppen (Alter  $\geq 65$  Jahre und  $< 65$  Jahre) zeigt sich zwischen dem ersten und letzten Medianwert nur ein leichter Abfall in der Gruppe der  $< 65$ -Jährigen, aber ein deutlicher Anstieg im letzten Median in der Gruppe der  $\geq 65$ -Jährigen (Abb. 6).

Auch in der Analyse von ICAM-1 kommt es zu einem deutlichen Anstieg in der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen, währenddessen ICAM-1 zum Ende der Studie bei den  $< 65$ -Jährigen abfällt (Abb.8). ELAM-1 zeigt im Verlauf der Studie altersunabhängig zwischen dem ersten und letzten Medianwert eine Abnahme der Adhäsionsmoleküle, erhöht bei der Altersgruppe der  $\geq 65$ -Jährigen (Abb.7).

---

	Überlebende n=16 (40%)	Nichtüberlebende n=24 (60%)	P
Alter (Jahre)	59 (28-82)	65 (33-86)	<b>0,03</b>
Geschlecht (m/w)	11/5	11/13	0,15
ITS-Aufenthalt (Tage)	27 (11-48)	8 (2-57)	<b>&lt;0,01</b>
Sepsis Diagnosen (n)			
Pneumonie	9	4	<b>0,02</b>
Peritonitis	2	13	<b>0,04</b>
Wundinfektion	3	4	>0,99
Abszess	2	3	>0,99
Hämoglobin (g/dl)	10 (7-14)	11 (7-13)	0,61
Oxygenierungsindex Basisdaten (mmHg)	245 (114-421)	199 (89-384)	0,44
APACHE III Basisdaten	55 (23-88)	61 (12-100)	0,91
APACHE III maximal	75 (52-108)	86 (52-117)	0,47
MODS Basisdaten	6 (2-11)	7 (2-12)	0,36
MODS maximal	9 (5-15)	9 (4-14)	0,73
Werte in Median (Range); APACHE: acute physiology and chronic health evaluation score; MODS :multiple organ dysfunction syndrome P für Basisdaten der Gruppen und Outcome Daten: Mann -Whitney-U test und Pearson Chi-Quadrat und Fisher exact Test			

Abkürzungen:ITS. Intensivstation, m: männlich, n: number (Anzahl), P: probability (Wahrscheinlichkeit), w: weiblich

	Überlebende n=16 (40%)	Nichtüberlebende n=24 (60%)	P*
NA (n)	16 (100%)	24 (100%)	
NA > 0,5 µg/kg/min (n)	8	22	<b>&lt; 0,01</b>
Anzahl der pos. inotrop. Med. (n)			0,52
0	3	6	
1	19	11	
2	4	6	
3	0	1	
myocardiale Ischämie, Zeichen im EKG (n)	12	15	0,41
Troponin T > 0,2	5	7	0,89
CK/CK-MB-Fraktion > 6%	1	0	0,22
Hb (g/dl)	10 (7-14)	11 (7-13)	0,61
Oxygenierungsindex (mmHg)	245 (114-421)	199 (89-384)	044
Werte in Median (Range); NA: Noradrenalin; APACHE: acute physiology and chronic health evaluation score; CK/CK-MB-Fraktion: Kreatininkinase/Kreatininkinase-Myoglobin Banden-Fraktion; Hb: Hämoglobin. P* für dichotome Datenanalyse der Gruppen: Pearson Chi -Quadrat und Fisher exact Test; P* für Verlaufsanalyse der Gruppen: Zweifaktorielle nichtparametrische Analyse der Varianz longitudinaler Daten			

Abkürzungen: EKG: Elektrokardiogramm, n: number (Anzahl), P: probability (Wahrscheinlichkeit)

	Überlebende n=16 (40%)	Nichtüberlebende n=24 (60%)	P
IL-6 (pg/ml)	250 (10-11888)	476 (27-16372)	<b>0,04</b>
IL-8 (pg/ml)	27 (3-3863)	51 (3-2207)	<b>0,008</b>
ELAM-1 (ng/ml)	78 (24-336)	103 (4-726)	<b>0,04</b>
ICAM-1 (ng/ml)	560 (171-1472)	694 (23-2560)	0,25

Werte in Median (Range), IL-6: Interleukin-6, IL-8: Interleukin-8; ELAM-1: endothelial-linked adhesion molecule-1; ICAM-1: soluble intercellular adhesion molecule-1; P für Verlaufsanalyse der Gruppen:  
Zweifaktorielle nichtparametrische Analyse der Varianz

	AUC	95% CI	P
<b>Basisdaten</b>			
IL-6	0,648	0,462-0,834	014
IL-8	0,777	0,619-0,935	<b>0,004</b>
sELAM-1	0,600	0,400-0,800	0,30
sICAM-1	0,548	0,360-0,735	0,622
<b>3. Tag</b>			
IL-6	0,727	0,501-0,953	0,087
IL-8	0,133	0,402-0,923	0,25
sELAM-1	0,808	0,599-1,017	<b>0,02</b>
sICAM-1	0,677	0,427-0,927	0,18
<b>4. Tag</b>			
IL-6	0,737	0,504-0,971	0,09
IL-8	0,775	0,529-1,021	<b>0,05</b>
sELAM-1	0,847	0,631-1,064	<b>0,02</b>
sICAM-1	0,694	0,433-0,956	0,18

IL-6: Interleukin-6, IL-8: Interleukin-8; sELAM-1: endothelial-linked adhesion molecule-1;  
sICAM-1: soluble intercellular adhesion molecule-1

Abkürzungen: AUC: area under the curve (Fläche unter der Kurve), CI: confidence intervall (Konfidenzintervall)

#### **4. Diskussion**

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war der unterschiedliche Verlauf von Parametern für Endothelschäden (sELAM-1 und sICAM-1). Am deutlichsten zeigte er sich nach dem zweiten Tag bei überlebenden und nichtüberlebenden Patienten im septischen Schock.

Nach vergleichbarem Krankheitsverlauf konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass in den ersten 2 Tagen die Nichtüberlebenden einen deutlichen Konzentrationsanstieg von Adhäsionsmolekülen hatten, während die Überlebenden einen merklichen Abfall dieser Adhäsionsmoleküle zeigten.

sELAM-1 scheint bezüglich des Outcomes für den dritten und vierten Tag nach Beginn einer Sepsis richtungsweisend zu sein. Dieser Unterschied im Verlauf zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden war am 3. Tag evident und könnte damit schon in der Anfangsphase der Sepsis richtungsweisend sein, bereits lange bevor die Patienten verstarben (Median 10 Tage).

Endothelschäden scheinen für die Pathologie der Sepsis sehr wichtig zu sein. Sie führen zum capillary-leak-Syndrom, zur Hypotension, Mikrothromben mit nachfolgender Gewebehypoxie und schließlich zum MOF und letalem Ausgang [10,11,12].

S-ICAM-1 wird von Endothelzellen, Leukozyten, aber auch von anderen Zellen ausgeschüttet [11,17]. S-ELAM-1 ist dagegen spezifisch für Endothelschäden [11,17]. Diese Mediatoren sind demnach bei Endothelschäden und damit auch bei septischen Patienten erhöht.

In mehreren Arbeiten wurden Patienten im septischen Schock und Traumapatienten oder kritisch Kranke ohne Sepsis miteinander verglichen. Immer zeigten sich signifikant erhöhte Basiswerte von sELAM-1 und sICAM-1 [9,11,12,19,20,21,22]. Die Werte der Adhäsionsmoleküle bei Patienten im septischen Schock sind initial ebenso deutlich höher als bei Patienten ohne Schock [21,22,48]. Jedoch zeigen Patienten im septischen Schock unterschiedliche Parameterlevel über den gesamten Studienverlauf [9,11,12,19,20,21,22].

Zusammenfassend zeigten mehrere Studien deutlich erhöhte Basiswerte vom sELAM-1 und sICAM-1 in der Gruppe der Nichtüberlebenden im Vergleich zu der Gruppe der Überlebenden [9,11,12,21,22,48]. Auch wir konnten in unserer Studie zeigen, dass Nichtüberlebende im Vergleich zu den Überlebenden während der gesamten Studienzeit einen Anstieg der Adhäsionsmoleküle zeigten.

Bei unseren Patienten konnte am zweiten Tag nach Studieneinschluss ein Unterschied im Verlauf der Endothelmediatoren zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden beobachtet werden. Nach den ersten 48 Stunden stiegen die Werte der Adhäsionsmoleküle in der Gruppe der Nichtüberlebenden und fielen in der Gruppe der Überlebenden. sELAM-1 war in unserer Studie prädiktiv für das Outcome am dritten und vierten Tag.

Kayal und seine Kollegen untersuchten Patienten, die nach der Aufnahme auf der ITS oder während ihres Aufenthaltes auf der ITS eine schwere Sepsis (56%) oder einen septischen Schock (44%) erlitten. 72% der Patienten mit septischem Schock hatten ihren Sepsisbeginn > 6 Stunden

---

vor Einschluss in die Studie und 82% der Patienten mit septischem Schock starben nach 3 Tagen (Median) [21].

50% der Patienten mit schwerer Sepsis hatten einen gesicherten Sepsisbeginn >6 Stunden vor Eintritt in die Studie, 14% davon starben nach 6 Tagen auf der Intensivstation [21].

Kayal et al. beobachtete einen Anstieg von sICAM-1 und sELAM-1 am dritten und vierten Tag nach Studieneinschluss bei den nichtüberlebenden Patienten.

sELAM-1 fiel dann auf ähnliche Werte ab, wie sie bei den Überlebenden zu finden waren, währenddessen sICAM-1 in der Nichtüberlebenden-Gruppe kontinuierlich anstieg [21]. Diese Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Basiswerte von sICAM-1 und sELAM-1, als Marker der Zellaktivierung, die Schwere der Erkrankung vorhersagt. sICAM-1 scheint offenbar mehr als sELAM-1 die Intensität von Inflammation und Gewebeschädigung in der späten Sepsis widerzuspiegeln [21].

Boldt und seine Kollegen untersuchten Patienten, die zu Beginn der Sepsis auf die ITS aufgenommen wurden, 40% davon starben [9]. Diese Arbeitsgruppe konnte ebenfalls zeigen, dass sELAM-1 bei septischen Patienten im zeitlichen Verlauf abfiel und sICAM-1 weiter anstieg [9].

Cowley und seine Kollegen untersuchten die Spiegel von Adhäsionsmolekülen von Patienten, die 12 Stunden nach Beginn der SIRS mit und ohne Zeichen der Organdysfunktion oder Minderperfusion auf die ITS oder auf eine periphere Station aufgenommen worden sind. 60% dieser Patienten verstarben [28].

Cowley et al. beobachtete einen Anstieg von s-ELAM-1 bei septischen Patienten mit anhaltender Organdysfunktion und bei nichtüberlebenden Patienten, währenddessen es zu einem Abfall von sELAM-1 bei Patienten mit rückläufiger Organdysfunktion kam [28].

12 Stunden nach Aufnahme auf die ITS untersuchten Sessler et al. sICAM-1 Spiegel bei septischen Patienten, die aufgrund dieser Diagnose auf die ITS aufgenommen worden sind, von diesen starben 48%. 64% der Patienten waren im septischen Schock, wovon 75% starben [22]. Diese Forschungsgruppe konnte zeigen, dass die Basisdaten von sICAM-1 unabhängig zum Outcome korrelieren [22].

Cummings und Kollegen untersuchten von 119 kritisch Kranken die sECAM-1 Spiegel innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf der ITS. (7% hatten kein SIRS, 37% ein SIRS ohne Keimnachweis, 56% waren septisch, 34% waren im Schock) [48]. Diese Autoren fanden

---

eine moderate Korrelation zwischen den sELAM-1 Werten am ersten Tag und Organdysfunktionen sowie dem Überleben [48].

Kayal et al. zeigte bei Patienten mit schwerer Sepsis, Cowley et al. bei Patienten mit systemic inflammatory response syndrome (SIRS) und Sessler et al. bei Patienten im septischen Schock, dass bestimmte Werte der Adhäsionsmoleküle prädiktiv für das Outcome der Patienten sind [21,22,28].

Verschiedene Forschungsgruppen kamen zu dem Schluss, dass die Einschlusszeit der Patienten in die Studie entscheidend für deren Verlauf sein könnte. Die Mediatorenspiegel scheinen in Relation zum Outcome der Patienten zu stehen. Diverse Untersuchungen zeigten sehr hohe Mediatorenspiegel bei Aufnahme der Patienten, wenn die Aufnahme und die Therapie der Patienten verzögert war [29]. Daraus ergibt sich die Wichtigkeit des frühzeitigen Erkennens aller klinischen Zeichen des SIRS, der Sepsis und des septischen Schocks. Wenn das entzündliche Geschehen abläuft und der Therapiebeginn verzögert wird, führt dies zu einem schlechteren Outcome [27]. So konnte Rivers und seine Kollegen mit Anwendung der early-goal-directed-Therapie bei Patienten im septischen Schock diesen Personen ein besseres Outcome verschaffen [27].

Zusammenfassend steht fest, dass bei länger bestehender Inflammation und Fortschreiten der entzündlichen Prozesse, diese auch als typische klinische Zeichen der Sepsis sichtbar werden. Diese Zeichen gilt es möglichst frühzeitig und sicher zu identifizieren, um einen zeitnahen Therapiebeginn zu starten. Denn nur so wird es möglich werden, den Patienten ein besseres Outcome zu verschaffen. Diesen Zusammenhang konnten mehrere Forschungsgruppen herstellen und auch wir konnten vergleichbare Ergebnisse in unserer Arbeit liefern.

Frühzeitige, gezielte Therapie könnte unter Umständen einen ungünstigen Ausgang verhindern [27].

In unserer Studie befanden sich alle Patienten unter standardisierter ITS-Therapie, bevor sie einen septischen Schock erlitten. Sie starben 7 Tage (Median) nachdem erhöhte Adhäsionsmoleküle im Blut nachweisbar waren. Ein Anstieg von Adhäsionsmolekülen korreliert mit zunehmenden Endothelschäden. Diese Zunahme der Endothelschäden bei Nichtüberlebenden und damit einhergehende hohe Adhäsionsmoleküle im Blut der Patienten könnten möglicherweise als Vorhersage für das Outcome dieser Patienten dienen.

---

Das Monitoring der Adhäsionsmoleküle sICAM-1 und sELAM-1 im Verlauf der Sepsis könnte das übliche Monitoring sinnvoll erweitern und eine rechtzeitige Intervention ermöglichen. Die Spiegel von sICAM-1 und sELAM-1 könnten im Verlauf der Sepsis/ des septischen Schocks als Indikator für einen drohenden letalen Ausgang der Erkrankung dienen. Der Nachweis dieser Mediatoren im Blut könnte zukünftig zum Überdenken der Therapiestrategien bzw. Ändern oder Forcieren der aktuellen Therapie beitragen. Vielleicht könnte so der Tod vieler Patienten verhindert werden.

In unserer Studie war sELAM-1 am dritten und vierten Tag nach Studienbeginn prädiktiv für das Outcome.

IL-6 hat proinflammatorische und antiinflammatorische Eigenschaften, dies konnte in zahlreichen unterschiedlichen Tier- und Menschen-, Sepsis- und Nichtsepsis-Modellen gezeigt werden [25,56,57,58]. IL-6 ist ein anerkannter Marker für die Schwere der Erkrankung im septischen Schock, die Höhe des Mediators ist jedoch nicht sepsisspezifisch [23,24,25,59,60]. IL-6 spielt eine zentrale Rolle in der Sepsis und im septischen Schock [23]. Die proinflammatorischen Cytokine werden durch IL-1 und TNF $\alpha$  aktiviert und boostern nachfolgend die proinflammatorische Kaskade [25].

IL-6 ist weitgehend als Marker für schwere Erkrankungen im septischen Schock anerkannt, hauptsächlich, weil seine Plasmahalbwertszeit stabiler ist als die der anderen frühzeitig ausgeschütteten Cytokine. Jedoch ist die Ausschüttung nicht sepsisspezifisch [23,25,60,61].

Wie bereits in anderen Forschungsgruppen, so konnte auch in unserer Arbeit gezeigt werden, dass die Spiegel von IL-6 bei Patienten im septischen Schock in der Gruppe der Nichtüberlebenden signifikant höher sind und auch länger erhöht bleiben als in der Gruppe der Überlebenden [23,24,25,29,60,61]. Der prädiktive Wert von IL-6 nach Aufnahme konnte für septische Patienten und Patienten im septischen Schock beschrieben werden [24,25,30].

Verglichen mit den Ergebnissen dieser Studien waren in unserer Studie die Basisdaten nicht prädiktiv für das Outcome. Möglicherweise lag dies an dem sehr frühzeitigen Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie.

Nach Beginn des septischen Schocks korrelieren die IL-6-Werte am dritten und vierten Tag offenbar mit dem Outcome der Patienten. Pinsky und seine Kollegen beschrieben die Persistenz von hohen IL-6-Werten und nicht die Spitzen von IL-6, welche prädiktiv für das Outcome des

---

Patienten seien [29]. Er zeigte einen kontinuierlichen Abfall der IL-6-Werte bei den Überlebenden, während die IL-6-Spiegel bei den Nichtüberlebenden einen variablen Verlauf zeigten. Diese Variabilität im Verlauf konnte auch von anderen Studiengruppen, sowohl bei septischen Patienten als auch bei Patienten im septischen Schock beschrieben werden [23,25]. Erklärlich wäre dies durch das Wiederauftreten von Endothelschäden und Expression dieser Cytokine, insbesondere am dritten und vierten Tag bei Nichtüberlebenden, mit konsekutiver Gewebe- und Organdysfunktion.

Sowohl bei septischen Patienten als auch bei Patienten im septischen Schock fallen die IL-6-Spiegel signifikant vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Ende der Studie, im Gegensatz zum Verlauf der anderen Cytokinen wie Tumornekrosefaktor TnF $\alpha$  oder andere Adhäsionsmoleküle, die nicht diesen Verlauf zeigen. Dies wurde sowohl bei uns als auch bereits in anderen Studien gezeigt [24,25].

Prestel et al. konnte einen stetigen Abfall von IL-6 in einem Zeitraum von 7 Tagen bei Überlebenden beobachten und gleichbleibend hohe Spiegel bei Nichtüberlebenden [23]. Dieser Verlauf könnte in einer Beziehung zu initial proinflammatorischen Eigenschaften und später antiinflammatorischen Eigenschaften von IL-6 stehen, vergleichbar mit dem ausschließlich proinflammatorischem Cytokin TnF $\alpha$  [24,25,57,58].

Zusammenfassend zeigte in unserer Arbeit die Gruppe der Nichtüberlebenden signifikant höhere IL-6-Werte, damit hat IL-6 scheinbar einen prädiktiven Wert in der Sepsis und im septischen Schock, was bereits mehrmals in der Literatur vorbeschrieben wurde [23,25].

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die IL-8-Spiegel signifikant höher in der Gruppe der Nichtüberlebenden als in der Gruppe der Überlebenden waren. Die Höhe der Ausgangswerte war prädiktiv für den tödlichen Ausgang.

IL-8 ist ein früher proinflammatorischer Faktor, der in der Sepsis von Endothelzellen und anderen Zellen ausgeschüttet wird [17]. Es ist ein potenter Aktivator für die Neutrophilenausschüttung und auslösend für Gewebeschäden [17,18].

In niedrigen Konzentrationen verhindert es die Neutrophilen-Endothelzell-Interaktion [17,62].

Übereinstimmend mit unserer Studie konnten in anderen Arbeiten bei Patienten mit Sepsis, septischem Schock und bei Patienten im Multiorganversagen (MOF) mit schlechter Prognose hohe Spiegel von IL-8 gefunden werden [18,59,62]. Diese Ergebnisse werden in der Literatur

---

unterschiedlich bewertet [13,59,62]. Insbesondere zum frühzeitigen Erkennen von nosokomialen Pneumonien und Neugeborenen Infektionen zeigt sich IL-8 als ein adäquater Marker und Prädiktor [63,64,65,66]. Auch wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die hohen Ausgangswerte von IL-8 ein Hinweis darauf sein könnte, dass sich der Patient in einer frühen Phase der Sepsis befindet, damit hätte dieser Parameter durchaus einen prädiktiven Wert und Patienten könnten in der frühesten Phase der Sepsis identifiziert werden.

Wird der Fokus der Sepsis untersucht, so konnte insbesondere eine hohe Mortalität gefunden werden, wenn pulmonale Probleme im Sinne des ARDS mit einer Sepsis kombiniert auftraten [12,13,59,62].

Vergleichbar mit den Ergebnissen der Arbeit von Hack, wo die Peritonitis als Fokus für die Sepsis bei den Nichtüberlebenden gefunden wurde, konnten auch wir bei den Nichtüberlebenden signifikant häufiger die Peritonitis als Sepsisfokus nachweisen. In unserer Arbeit konnten wir eine deutliche Signifikanz in der Rate von Pneumonien und Peritonitis als Sepsisfokus zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Nichtüberlebenden finden. Die Überlebenden litten signifikant häufiger an einer Pneumonie, wohin gegen die Nichtüberlebenden signifikant häufiger an einer Peritonitis erkrankt waren.

Nach Überarbeitung der Literatur konnten jedoch keine Daten gefunden werden, die belegen würden, dass verschiedene Infektionsfoci unterschiedliche Ausschüttungen von Markern für Endothelschäden hervorrufen würden. Damit ist der Infektfokus auch nicht aussagekräftig für das Outcome der Patienten.

In einer kleinen Gruppe von septischen Patienten konnte Hack et al. einen Anstieg der Werte bei Patienten mit Sepsis und ARDS finden und damit eine Korrelation zu klinischen Zeichen von Gewebhypoxie und hämodynamischer Instabilität. In dieser Studie wurde keine Beziehung zwischen zeitlichem Verlauf und dem Outcome der Patienten oder einem Multiorganversagen (MOF, ARDS) gefunden [62].

Auch in unserer Studie war der zeitliche Verlauf von Endothelschädenmarkern von Studienbeginn bis Ende nicht signifikant unterschiedlich in der Gruppe der Überlebenden und der Nichtüberlebenden. In der Nichtüberlebenden-Gruppe fällt in den ersten zwei Tagen des septischen Schocks die Konzentration von IL-8, bleibt aber höher als bei den Überlebenden und steigt am dritten Tag wieder an. Dieses Phänomen könnte vermutlich damit erklärt werden, dass eine große Anzahl von zellassoziertem IL-8 bei Patienten im septischen Schock gefunden

---

werden. Dies scheint den Fortbestand des inflammatorischen Prozesses zu reflektieren [62,67]. Der Anstieg der Werte der Adhäsionsmoleküle in der Gruppe der Nichtüberlebenden am dritten Tag könnte mit dem zeitlichen Verlauf korrespondieren und scheint für die Verstärkung von Endothel- und Gewebeschäden bedeutsam zu sein.

Alle Patienten in unserer Studie benötigten eine kreislaufunterstützende Therapie mit Noradrenalin. Die Nichtüberlebenden benötigten dabei signifikant höhere Dosen von Noradrenalin, hier wurde Noradrenalin in Dosen  $> 0,5 \mu\text{g/kg/min}$  benötigt, möglicherweise als ein Zeichen volumenrefraktärer Vasodilatation.

Dobutamin wurde erst nach dem Einsatz von Noradrenalin angewendet. Noradrenalin, als Vasopressor im septischen Schock galt als Mittel der 1. Wahl. Es wurde in Dosen  $> 5 \mu\text{g/kg/min}$  verabreicht [14,68]. Viele Studien empfehlen, Noradrenalin unter vorsichtiger Volumenzufuhr und hämodynamischen Monitoring zu verabreichen, um den Blutdruck anzuheben, ohne dabei Organschäden zu verursachen [14,68,69].

Andere Studien beschreiben wiederum die Beziehung zwischen dem Gebrauch von Vasopressoren mit einem schlechten Outcome [19,70].

Einige Studien zeigen, dass der Einsatz von positiv inotropen Medikamenten zur Erlangung supramaximaler hämodynamischer Werte, einer hohen gemischt-venösen Sättigung und die Erhöhung des Herzindex das Outcome der Patienten im septischen Schock verschlechterten [70,71,72]. Eine mögliche Ursache der erhöhten Letalität bei Erlangung supramaximaler hämodynamischer Werte unter Einsatz hochdosierter Katecholamine könnten myocardiale Ischämien sein [73]. Zusammenfassend hat sich die Therapie des septischen Schocks in den letzten Jahren verändert. Die Zielgröße, das Sauerstoffangebot ( $\text{DO}_2$ ) auf supranormale Werte ( $\text{DO}_2 > 600 \text{ ml/min/m}^2$ ) mittels positiver Inotropika zu steigern, ist mittlerweile verlassen worden [73,74], da sich zeigte, dass dadurch die Letalität erhöht wird [73]. Aus dieser Kenntnis heraus wird heutzutage nur das „Low-Output-Failure“ (LOF) durch positive Inotropika behandelt [73].

Andere Forschungsgruppen beschränken sich nicht nur auf die Untersuchung der Höhe der verabreichten Katecholamindosen, sondern fanden auch noch eine Beziehung zum Alter der Patienten. Boldt et al. konnte in seiner Studie zeigen, dass ältere Patienten einen höheren Bedarf an Katecholaminen haben. Ob dies ein Indikator für mehr kritisch Kranke, die Downregulation der  $\beta$ -Rezeptoren oder einer Unempfindlichkeit auf Katecholamine ist, bleibt unklar [26].

---

Im Gegensatz zu anderen Studien, gab es in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied im Gebrauch von Katecholaminen zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Nichtüberlebenden.

Im Rahmen der Sepsis kommt es zu verschiedenen Organdysfunktionen. So wurden in vielen Studien myocardiale Dysfunktionen für die Sepsis beschrieben. Die wichtigste pathophysiologische Veränderung im septischen Schock ist die periphere Vasodilatation mit nachfolgender Hypotension [14,68,69,75].

Myocardiale Dysfunktion bzw. Ischämien könnten die Studienergebnisse und damit das Outcome beeinflussen, sie galten in unserer Arbeit somit als Ausschlusskriterium. Patienten, die vor dem Auftreten eines septischen Schocks bereits eine akute schwere Herzinsuffizienz oder KHK in der Anamnese zeigten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

In unserer Studie konnten wir keine Unterschiede bezüglich der laborchemischen Ischämieparameter oder EKG-Veränderungen in der Gruppe der Überlebenden und der Nichtüberlebenden finden. Die hohe Inzidenz von cardialen Ischämien, die im EKG gezeigt werden konnten, müssen vorsichtig interpretiert werden. Andere Studien zeigten eine geringe Spezifität des EKG im Vergleich zum Troponin T als Diagnostikum für myocardiale Ischämien [19].

In unserer Studie war die univariante Analyse von maximalen TNT-Spiegeln nicht signifikant für das Outcome der Patienten.

Einige Studien fanden in ihren Untersuchungen eine mögliche Beziehung zwischen bestehendem hohem TNI- oder TNT-Spiegel und einem geringeren Outcome, andere Studien konnten dies nicht zeigen [19,26,76].

Der Unterschied zwischen CK/CKMB-Fraktion und TNT-Spiegel wurde bereits in anderen Studien beschrieben [76]. Bekannt ist, dass TNT und TNI eine höhere diagnostische Spezifität und Sensitivität als CKMB haben [19,76]. Trotzdem kann wegen einer höheren Ausschüttung von CK in der Sepsis eine höhere Inzidenz von CK/CKMB-Fraktion erwartet werden [19,76].

Andere Studien beschrieben eine geringe Spezifität des EKG im Vergleich zum TNT für die Diagnostik von myocardialen Ischämien [19].

In der vorliegenden Arbeit waren die Patienten in der Gruppe der Nichtüberlebenden signifikant älter als die in der Gruppe der Überlebenden. Alter war also ein signifikanter Prädiktor für den letalen Ausgang.

---

Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass das Patientenalter ein Risikofaktor für den letalen Ausgang bei Sepsispatienten darstellt. Dies könnte möglicherweise durch eine reduzierte physiologische Reserve und einem erniedrigten Immunstatus erklärt werden [10,15,26,30]. Boldt konnte mit seiner Forschungsgruppe in Abhängigkeit zum Alter der Patienten einen deutlichen Unterschied der Adhäsionsparameter finden. In seinen Untersuchungen konnte er zeigen, dass Patienten, die älter als 70 Jahre alt waren im Vergleich zu Patienten, die jünger als 50 Jahre waren, höhere Spiegel von sELAM-1 und sICAM-1 aufwiesen. Das höhere Lebensalter scheint wohl mit größeren Endothelschäden zu korrelieren [26].

In unserer Studie war sECAM-1 bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren signifikant höher ( $p=0,01$ ). Wenn Nichtüberlebende unberücksichtigt blieben, war sELAM-1 in dieser Altersgruppe nicht mehr signifikant höher ( $p=0,6$ ).

Lipschitz fand in seiner Studie unterschiedliche Reaktionen des Knochenmarks auf „hämatologischen Stress“ wie beispielsweise der Sepsis. Er fand bei Älteren im Vergleich zu Jüngeren eine reduzierte Stammzellzahl [77].

Derartige Veränderungen sind ab dem 70. Lebensjahr relevant. Sie sind Ausdruck einer verminderten Kompensationsfähigkeit zum Ausgleich solcher Stresszustände.

Des Weiteren sind auch Störungen der eigentlichen Granulozytenfunktion zu finden. Phagozytose und Bakterizidie, oxydativer Metabolismus und intrazelluläre Kalziumkonzentrationen, sowie Hexosemonophosphatshunt, Chemotaxis und Chemokinese ändern sich im Alter. Granulozyten haben beispielsweise bei einem 80-Jährigen nur noch die Hälfte der phagozytischen Kompetenz eines 20-jährigen Menschen [78].

Der intrazelluläre Kalziumgehalt, von dem ein negativer Effekt auf die phagozytotische Aktivität bekannt ist, steigt in Abhängigkeit vom Lebensalter kontinuierlich an.

Auch die Chemotaxis und Bakterizidie zeigen eine Altersabhängigkeit, jedoch mit einer geringeren statistischen Signifikanz [78].

Bereits andere Studien zeigten, dass fortgeschrittenes Alter bei Intensivpatienten eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit für das Entstehen von SIRS oder MOF bedeutet [79,80]. Außerdem zeigte sich in diesen Studien, dass ein Alter  $> 65$  Jahre zum Anstieg der Mortalität beiträgt.

Auch wir konnten in unserer Studie zeigen, dass ältere Patienten ( $> 65$  Jahre) häufiger verstarben. Ob ein Anstieg der Plasmakonzentration von löslichen Adhäsionsmolekülen ein sensitiver Marker für ein hohes Mortalitätsrisiko sein könnte oder ob diese Konzentrationen einen prognostischen Wert für das Überleben im hohen Alter haben, kann nur hypothetisch

---

bleiben. Sowohl die Patientenpopulation in unserer Studie als auch die Patientenzahl in anderen Studien ist zu gering, um diesbezüglich eine definitive Aussage zu treffen.

In unserer Studie, als auch in anderen Untersuchungen [26] konnte ein signifikant höherer Anstieg von Plasmakonzentrationen löslicher Adhäsionsmoleküle bei älteren Patienten gefunden werden. Bei dieser Patientengruppe sistierten die hohen Werte der Adhäsionsmoleküle bis zum Ende der Studie, währenddessen die Spiegel der Adhäsionsmoleküle bei der jüngeren Patientengruppe abfallen. Höhere Plasmakonzentrationen von löslichen Adhäsionsmolekülen bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren, könnte ein Indikator für stärkere Endothelaktivierung oder Endothelschäden bei den untersuchten älteren Patienten sein [26]. Problematisch bezüglich der Ergebnisse dieser Studie ist die Wertung der Ergebnisse. Unklar bleibt, ob der Anstieg der Plasmakonzentration der löslichen Adhäsionsmoleküle mit dem Alter assoziiert ist oder einzig ein Marker für die Schwere der Krankheit ist [81,82]. Ein stärker aktiviertes oder beschädigtes Endothelium könnte genauso gut mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung erklärlich sein und müsste nicht zwangsläufig mit dem Alter der Patienten erklärt werden.

Ein Nachteil unserer Studie ist die relativ geringe Fallzahl der untersuchten Patienten. Dies könnte auch der Grund für die große Spannbreite der Standardabweichung der gemessenen Marker sein.

Eine größere Anzahl von Patienten wird benötigt werden, um unsere Ergebnisse zu verifizieren.

---

**5. Graphiken und Tabellen**

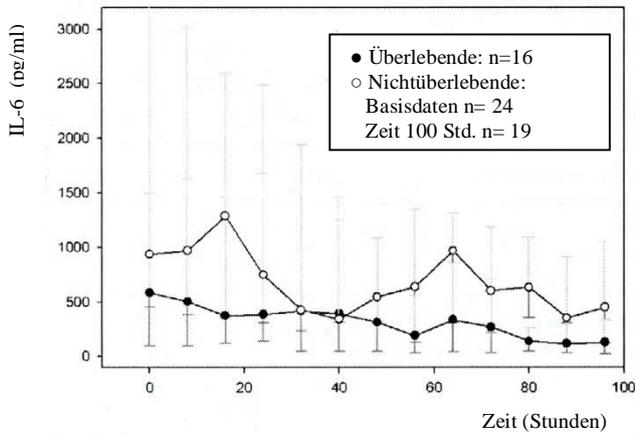


Abbildung 1:  
IL-6 für Überlebende und Nichtüberlebende

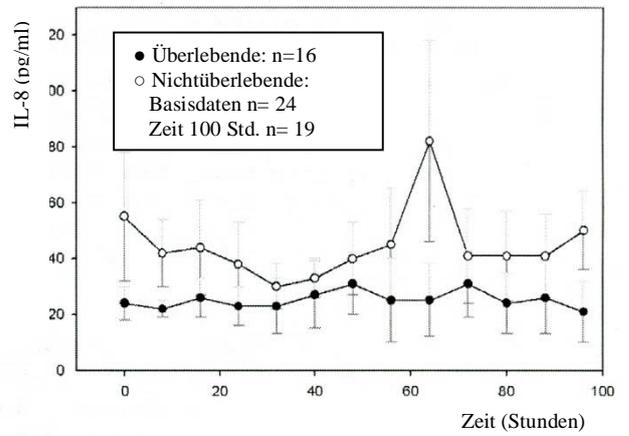


Abbildung 2:  
IL-8 für Überlebende und Nichtüberlebende

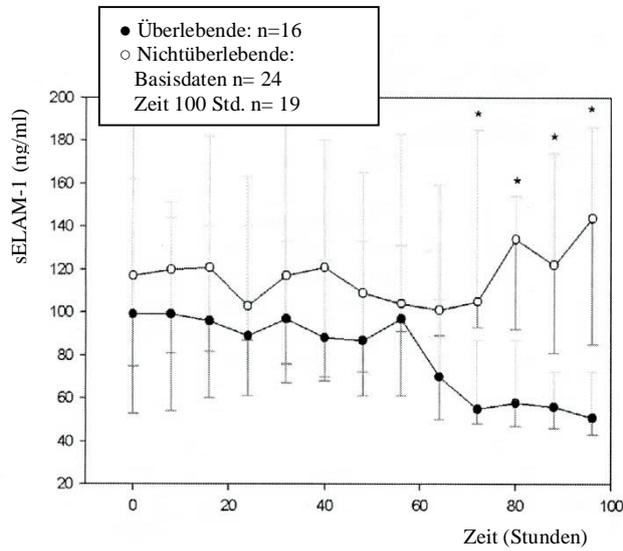


Abbildung 3:  
sELAM-1 für Überlebende und Nichtüberlebende  
\*signifikanter Unterschied (p<0,05)

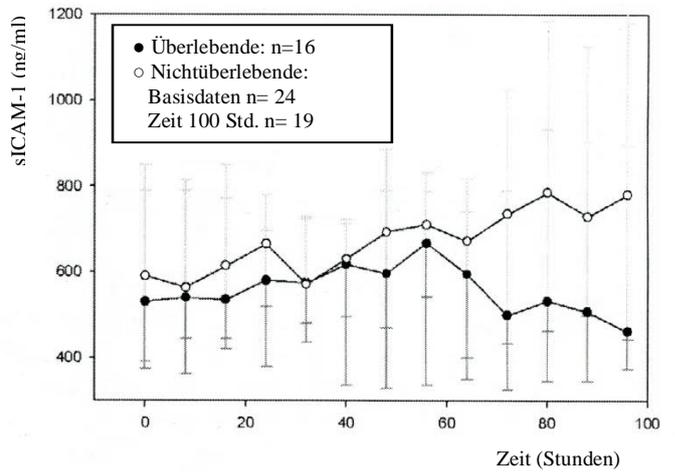


Abbildung 4:  
sICAM-1 für Überlebende und Nichtüberlebende

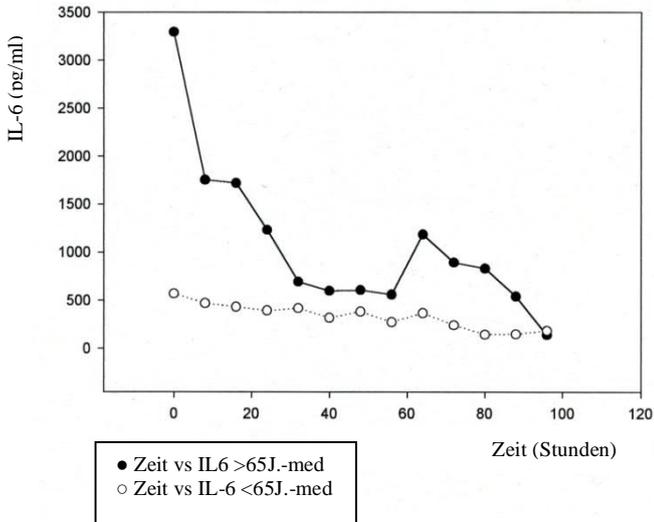


Abbildung 5:  
IL-6 für älter/jünger als 65 Jahre

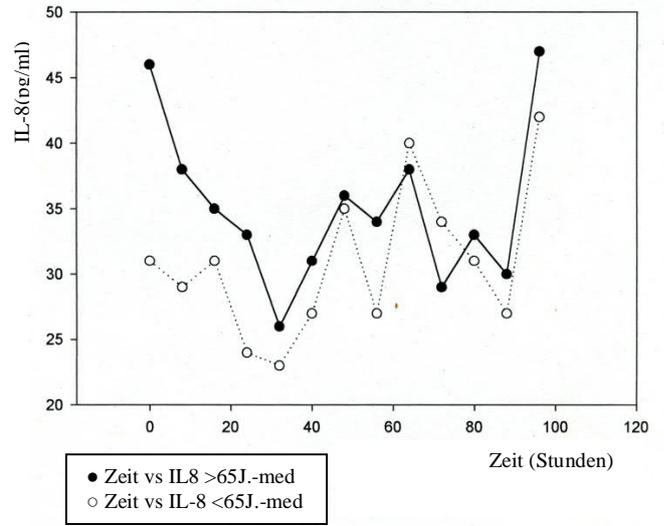


Abbildung 6:  
IL-8 für älter/jünger als 65 Jahre

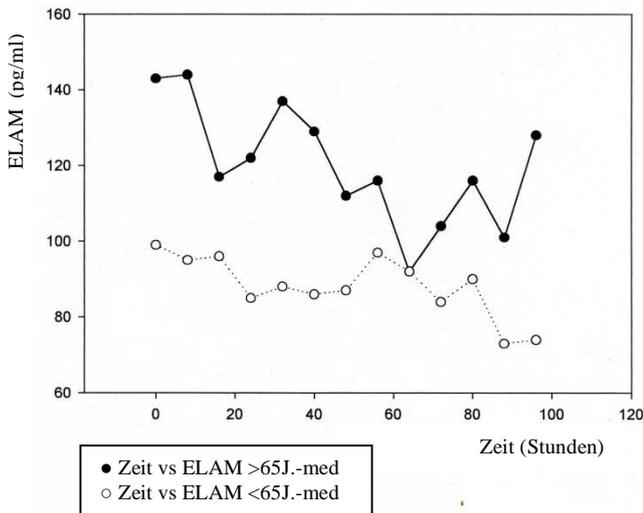


Abbildung 7:  
ELAM für älter/jünger als 65 Jahre

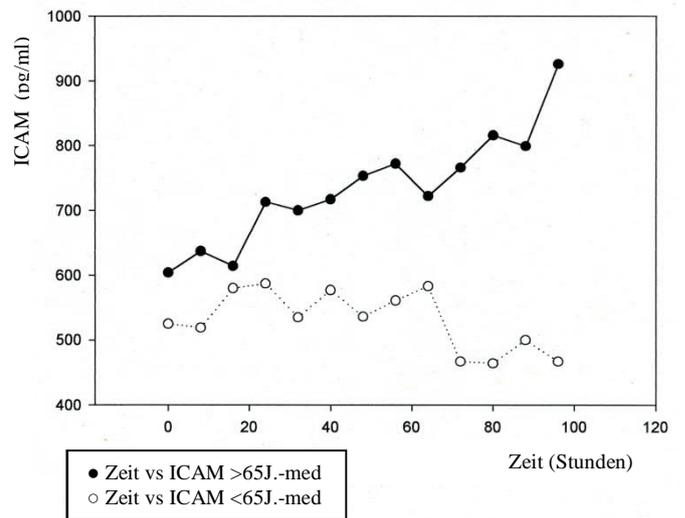


Abbildung 8:  
ICAM für älter/jünger als 65 Jahre

Tabelle 1: klinische Kriterien der Sepsis

<u>Terminologie</u>	<u>Definition</u>
Inflammation	kann mikrobiologisch gesichert sein, anhand klinischer Kriterien diagnostiziert oder auch nur nach operativen oder invasiven Maßnahmen wahrscheinlich sein
SIRS schwere inflammatorische Wirtsreaktion	(zumindest zwei Kriterien) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber (Körpertemperatur <math>\geq 38,5</math> °C) oder Hypothermie (Körperkerntemperatur <math>\leq 35</math>°C)</li> <li>• Tachykardie (Kammerfrequenz <math>\geq 100</math>/min)</li> <li>• Tachypnoe (<math>\geq</math> Atemzüge/min) oder Hyperventilation (<math>P_{a\text{CO}_2} \leq 4,3</math> kPa [33 mmHg])</li> <li>• Leukozytose (<math>\geq 12000/\mu\text{l}</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\mu\text{l}</math>) oder Linksverschiebung, Differentialblutbild (Zahl der unreifen/Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten <math>\geq 0,1</math>)</li> </ul>
Sepsis	SIRS-Kriterien in Verbindung mit klinisch oder mikrobiologisch evidenter Infektion
schwere Sepsis akute infektionsortferne Organ- funktionseinschränkungen	(zwei der folgenden Kriterien) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewußtseinsveränderungen: reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientierung, Delir, ohne Beeinflussung durch psychotrope Pharmaka</li> <li>• arterielle Hypotonie: systolischer Blutdruck mind. 1 Std. lang <math>\leq 90</math> mm Hg bei einem zuvor normotonen Patienten oder ein anhaltender Blutdruckabfall <math>\geq 40</math> mm Hg gegenüber dem Ausgangsblutdruck bei Abwesenheit anderer Schockursachen</li> <li>• relative oder absolute Thrombozytopenie (Thrombozytenabfall <math>\geq 30\%</math>/24 h oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100000/\mu\text{l}</math>) ohne Blutverluste als Ursache</li> <li>• arterielle Hypoxämie: <math>P_{a\text{O}_2} \leq 10</math> kPa (75 mmHg) unter Atmung von Raumluft oder <math>P_{a\text{O}_2}</math> (kPa)/<math>F_{\text{IO}_2} \leq 33</math> kPa (<math>P_{a\text{O}_2}</math> [mmHg]/<math>F_{\text{IO}_2} \leq 250</math> mmHg) unter Sauerstoffgabe ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankung als Ursache</li> <li>• renale Dysfunktion/Oligurie: Urinausscheidung <math>\leq 0,5</math> ml/kg Kg zumindest für 2 Stunden oder ein Abfall der Kreatinin-Clearance</li> <li>• metabolische Acidose: Basenüberschuß <math>\leq -5</math> mmol/l, der nicht anderweitig erklärbar ist oder eine Plasma-Lactatkonzentration außerhalb des Referenzbereiches des jeweiligen Labors</li> </ul>

Klinische Kriterien der Sepsis (Konsensus-Vorschlag der Arbeitsgruppe Sepsis der European Society of Intensive Care Medicine). Die Kriterien müssen innerhalb eines diagnostischen Fensters von 8 Stunden erfüllt sein.

Tabelle 2: MOF-Score

MOF-Score	Punkte
<b>1. respiratorische Insuffizienz</b>	
keine Beatmung	0
PEEP $\leq 10$ cm/ H <sub>2</sub> O und Fi O <sub>2</sub> $\leq 0,4$	1
PEEP $> 10$ cm/ H <sub>2</sub> O und /oder Fi O <sub>2</sub> $> 0,4$	2
<b>2. kardiale Insuffizienz</b>	
normaler arterieller Blutdruck ohne Zufuhr vasoaktiver Substanzen	0
normotensive Episoden, die eine Volumentherapie erfordern oder den Einsatz Dopamin oder Dobutamin $\leq 10 \mu\text{gkg}^{-1} \text{min}^{-1}$ oder Nitroglycerin $\leq 20 \mu\text{gkg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , um den systolischen Blutdruck über 100 mmHg zu halten	1
hypotensive Episoden, die eine höhere Dosierung vasoaktiver Substanzen erfordern Dopamin oder Dobutamin $> 10 \mu\text{gkg}^{-1} \text{min}^{-1}$ oder Nitroglycerin $> 20 \mu\text{gkg}^{-1} \text{min}^{-1}$ und/oder den Einsatz von Adrenalin oder Noradrenalin	2
<b>3. renale Insuffizienz</b>	
Kreatinin im Serum $< 177 \text{ mol L}^{-1}$ ( $= 2 \text{ mg/dl}^{-1}$ )	0
Kreatinin im Serum $> 177 \text{ mol L}^{-1}$ ( $= 2 \text{ mg/dl}^{-1}$ )	1
Hämofiltration oder Hämodialyse oder Peritonealdialyse	2
<b>4. hepatische Insuffizienz</b>	
GOT $< 25 \text{ U/L}^{-1}$ und Bilirubin total $< 34 \mu\text{mol/l}^{-1}$ ( $= 2 \text{ mg/dl}^{-1}$ )	0
GOT 25-50 U/L <sup>-1</sup> und Bilirubin total $< 34 - 103 \mu\text{mol/l}^{-1}$ ( $= 2 - 6 \text{ mg/dl}^{-1}$ )	1
GOT $\geq 50 \text{ U/L}^{-1}$ oder Bilirubin tota $l \geq 103 \mu\text{mol/l}^{-1}$ ( $= 6 \text{ mg/dl}^{-1}$ )	2
<b>5. hämatologische Insuffizienz</b>	
normale Thrombozyten- und Leukozytenzahl	0
Thrombozyten $\leq 50 \text{ G/L}^{-1}$ und/oder Leukozyten $\geq 30 - 60 \text{ G/L}^{-1}$	1
hämorrhagische Diathese oder Leukozyten $\leq 2,5 \text{ G/L}^{-1}$ oder $\geq 60 \text{ G/L}^{-1}$	2
<b>6. gastrointestinales Versagen</b>	
normale Funktion	0
paralytischer Ileus oder Streßerosionen oder ödematöse Pankreatitis (nicht Begleitpankreatitis) oder Cholecystitis ohne Steinnachweis	1
floride Peritonitis oder Streßblutung $> \text{Einheiten Blut/24 h}$ oder hämorrhagische - nekrotisierende Enterokolitis oder toxisches Megakolon oder nekrotisierende Cholecystitis	2
<b>7. zerebrale Funktionseinschränkung</b>	
normale Funktion GCS 14-15 Punkte	0
deutlich verminderte Ansprechbarkeit GCS 12-13 Punkte	1
Koma und/oder diffuse Neuropathie oder Sedation GCS $< 12$ Punkte	2

Summe der Punkte, minimale Punktzahl 0, maximale Punkte 14

Abkürzungen: FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstoffkonzentration), GCS: Glasgow coma scale (Glasgow Koma Skala), GOT: Glutamatoxalacetattransaminase, PEEP: positive end-expiratory pressure (positive endexpiratorischer Druck), MOF: multi organ failure (Multiorganversagen)

Tabelle 3: MOD-Score

MOD-Score	0	1	2	3	4
Organsystem					
Respiration (PaO <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> -Verhältnis) kein Bezug zur Art der mechanischen Ventilation und der Höhe des PEEP	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
Niere (Serum-Kreatinin in µmol) kein Bezug zum Einsatz einer Dialyse	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Leber (Serum-Bilirubin in µmol/l)	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
kardiovaskuläres System (druckangepasste Herzfrequenz = Herzfrequenz x ZVD / mittlere arterielle Blutdruck)	≤10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	20,1-30,0	>30,0
Blut (Thrombozyten/nl)	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
ZNS (Glasgow-Coma-Skala)	15	13-14	10-12	7-9	≤6

Summe der Punkte, minimale Punkte 0, maximal 24 Punkte

Abkürzungen: FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstoffkonzentration), PEEP: positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck), PaO<sub>2</sub>: partieller Sauerstoffdruck, MOD: multi organ dysfunction (Multiorganversagen), ZNS: zentrales Nervensystem, ZVD: zentral venöser Druck

Tabelle 4: MOD 94-Score

MOD-Score	0	1	2	3	4
Organsystem					
Respiration (PaO <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> -Verhältnis) kein Bezug zur Art der mechanischen Ventilation und der Höhe des PEEP	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
Niere (Serum-Kreatinin in µmol) kein Bezug zum Einsatz einer Dialyse	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Leber (Serum-Bilirubin in µmol/l)	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
kardiovaskuläres System (druckangepasste Herzfrequenz = Herzfrequenz x ZVD / mittlere arterielle Blutdruck)	≤10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	20,1-30,0	>30,0
Blut (Thrombozyten/nl)	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
ZNS (Glasgow-Coma-Skala)	15	13-14	10-12	7-9	≤6

Abkürzungen: FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstoffkonzentration), PEEP: positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck), PaO<sub>2</sub>: partieller Sauerstoffdruck, MOD: multi organ dysfunction (Multiorganversagen), ZNS: zentrales Nervensystem, ZVD: zentral venöser Druck

Tabelle 5: SOFA-Score

SOFA-Score	1	2	3	4
Respiration PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> -, mmHg	<400	<300	<200 -mit maschineller Unterstützung-	<100 -mit maschineller Unterstützung-
Blut Thrombozyten x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
Leber Bilirubin, mg/dl (µmol/l)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12 (<204)
kardiovaskuläres System Hypotension	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin >5 oder Adrenalin ≤0,1 oder Noradrenalin ≤0,1	Dopamin >15 oder Adrenalin >0,1 oder Noradrenalin >0,1
ZNS Glasgow-Coma-Skala	13-14	10-12	6-9	<6
Niere Kreatinin, mg/dl (µmol/l) oder Urinausscheidung	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) oder <500 ml/Tag	>5,0 (>440) oder <200 ml/Tag

Summe der Punkte, minimal 0 Punkte, maximal 24 Punkte

Abkürzungen: MAP: mittlerer arterieller Druck, PaO<sub>2</sub>: partieller arterieller Sauerstoffdruck, SOFA: sepsis related organ failure

Tabelle 6.: APACHE III Score und seine drei Komponenten

Hf (/min)	8 ≤39	5 40-49	0 50-99	1 100-109	5 110-119	7 120-	13 140-154	17 ≥155	
mBP (mmHg)	23 ≤39	15 40-59	7 60-69	6 70-79	0 80-99	4 100-119	7 120-129	9 130-139	10 ≥140
Temp.(°C)	20 ≤32,9	16 33,0-33,4	13 33,5-33,9	8 34,0-34,9	2 35,0-35,9	0 36,0-39,9	4 ≥40,0		
AF (/min)	17 ≤5	8 6-11	7 12-13	0 14-24	6 25-34	9 35-39	11 40-49	18 ≥50	
*paO <sub>2</sub> (kPa) *bei FiO <sub>2</sub> ≤0,5	15 ≤6,5	5 6,6-9,2	2 9,3-12,5	0 ≥12,6					
*AaDO <sub>2</sub> (kPa) *wenn FiO <sub>2</sub> >0,5	0 <13,3	7 13,3-33,1	9 33,2-46,4	11 46,5-66,4	14 >66,5				
HK (%)	3 ≤40	0 41-49	3 >50						
Leuk (/nl)	19 <1,0	5 1,0-2,9	0 3,0-19,9	1 20,0-24,9	5 ≥25,0				
Krea (-ARF) (µmol/dl) (mg/dl)	3 ≤43 ≤0,4	0 44-132 0,5-1,4	4 133-171 1,5-1,94	7 ≥172 ≥1,95					
Krea (+ARF) (µmol/dl) (mg/dl)	0 0-132 0-1,4	10 ≥133 ≥1,5							
24h Urin (ml/d)	15 ≤399	8 400-599	7 600-899	5 900-1499	4 1500-1900	0 200-3999	1 ≥4000		
BUN	0 ≤6,1	2 6,2-7,1	7 7,2-14,3	11 14,4-28,5	12 ≥28,6				

#Harnstoff	0	2	7	11	12				
#wenn kein BUN	≤13,0	13,1-15,2	15,3-30,6	30,7-61,0	≥61,1				
Natrium (mmol/l)	3 ≤119	2 120-134	0 135-154	4 ≥155					
Albumin (g/dl)	11 ≤19	6 20-24	0 25-44	4 ≥45					
Bilirubin (μmol/l)	0 ≤34	5 35-51	6 52-85	8 86-135	16 ≥136				
(mg/dl)	≤1,9	2,0-2,9	3,0-4,9	5,0-7,9	≥8,0				
BZ (mg/dl)	8 ≤39	9 40-59	0 60-199	3 200-349	5 ≥350				
(mmol/dl)	≤2,1	2,2-3,3	3,4-11,1	11,2-19,3	≥19,4				

Alter	<44	45-59	60-64	65-69	70-74	75-84-	>85
Punkte	0	5	11	13	16	17	24

Diagnose	Zirrhose	Immun-suppression	Leukämie/ Multiples Myelom	Solider Tumor mit Metastasen	Lymphom	Leberversagen mit Enzehl.o. Koma	AIDS
Punkte	4	10	10	11	13	16	23

**Tabelle 6.1: APACHE III und Störungen im Säure-Basen-Haushalt**

pCO <sub>2</sub> (mmH)	<25 <3,3	25-<30 3,3-<4	30-35 4-<4,6	35-<40 4,6-<5,3	40-<45 5,3-<6	45-<50 6-<6,6	50-<55 6,6-<7,3	55-<60 7,3-<8	≥60 ≥8
pH (kPa)									
<7,15	12						4		
7,15- <7,20									
7,20- <7,25			6		3		2		
7,25- <7,30	9								
7,30- <7,35			0			1			
7,35- <7,40									
7,40- <7,45	5					1			
7,45- <7,50			0	2					
7,50- <7,55									
7,55- <7,60			3			12			
1,60- <7,65	0								
≥7,65									

Tabelle 6.2: APACHE III und neurologische Auffälligkeiten

Augen öffnen spontan /auf verbalen Reiz / Schmerzreiz

Verbal Motorisch	Orientierte Konversation	Konfuse Konversation	Inadäquate Konversation	Keine Antwort
Auf verbales Kommando	0	3	10	15
Lokalisiert Schmerz	3	8	13	15
Beugereflexe/ Decortierte Rigidität	3	13	24	24
Decerebrale Rigidität/ Keine Antwort	3	13	29	29

Augen öffnen nicht möglich spontan / auf verbalen Reiz / Schmerzreiz

Verbal Motorisch	Orientierte Konversation	Konfuse Konversation	Inadäquate Konversation	Keine Antwort
Auf verbales Kommando				16
Beugereflexe/ Decortierte Rigidität			24	33
Decerebrale Rigidität/ Keine Antwort			29	48
Lokalisiert Schmerz				16

Abkürzungen: AaDo<sub>2</sub>: arterioalveoläre Sauerstoffdifferenz, Af: Atemfrequenz, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation, ARF: acute renal failure (akutes Nierenversagen), BUN: blood urea nitrogen (Blut Harnstoff Stickstoff), BZ: Blutzucker, Hf: Herzfrequenz, Hk: Hämatokrit, Krea: Kreatinin, Leuk: Leukozyten, mBP: mittlerer Blutdruck, PaO<sub>2</sub>: partieller arterieller Sauerstoffdruck  
Graue Felder ohne Punktezahlen sind als klinisch ungewöhnliche und unwahrscheinliche Kombinationen zu werten. Die grauen Felder mit Punktezahlen sind extrapolierte Werte aus der Datenerhebung des APACHE III.

Der APACHE III Score enthält drei Komponenten: den aktuellen physiologischen Zustand, das Alter und eventuelle chronische Erkrankungen des Patienten. In diesem Score-System werden Punkte von 0-299 erreicht, im Bereich der physiologischen Datenerhebung 0-252, in der Bewertung chronischer Erkrankungen 0-23 und das Alter wird mit 0-24 Punkten bewertet. Je höher der Punktwert, desto schlechter ist die Prognose des Patienten.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Kuhlen R, Putensen C, Quintel M: Jahrbuch Intensivmedizin 2006: Medizinisch wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin 2006: 47-58
  2. Angus DC, Linde-Zirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29 (7): 1303-10
  3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moos M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54
  4. Brunkhorst FM. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis- Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41: 43-44
  5. Kuhlen R, Rossaint R: Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin : Springer Verlag, Aachen 2006: 285-302
  6. Castle SC. Impact of age-related immune dysfunction on risk of infections. *Z Gerontol Geriat* 2000; 33 (5): 341-49
  7. Pawelec G, Remarque E, Barnett Y, Solana R. T-cells and aging, *Frontiers in Bioscience* 1998; 3: d59-99
  8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101 (6): 1644-55
  9. Boldt J, Muller M, Kuhn D, Linke LC, Hempelmann G. Circulating adhesion molecules in the critically ill: a comparison between trauma and sepsis patients. *Intensive Care Med* 1996; 22 (2): 122-28
  10. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick CJ. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 2003; 60 (1): 49-57
  11. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30 (5): 302-12
  12. Endo S, Inada K, Kasai T, Takakuwa T, Yamada Y, Koike S, Wakabayashi G, Niimi M, Taniguchi S, Yoshida M. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. *J Inflamm* 1995-96; 46 (4): 212-19
-

13. Endo S, Inada K, Ceska M, Takakuwa T, Yamada Y, Nakae H, Kasai T, Yamashita H, Takai K, Yoshida M. Plasma interleukin 8 and polymorphonuclear leukocyte elastase concentrations in patients with septic shock. *J Inflamm* 1995; 45 (2): 136-42
  14. Ruokonen E, Parviainen I, Uusaro A. Treatment of impaired perfusion in septic shock. *Ann Med* 2002; 34 (7-8): 590-97
  15. Gogos CA, Lekkou A, Papageorgiou O, Siagris D, Skoutelis A, Bassaris HP. Clinical prognostic markers in patients with severe sepsis: a prospective analysis of 139 consecutive cases. *J Infect* 2003; 47 (4): 300-06
  16. Ridings PC, Windsor AC, Jutila MA, Blocher CR, Fisher BJ, Sholley MM, Sugerman HJ, Fowler AA III. A dual-binding antibody to E-and L-selectin attenuates sepsis-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (1): 247-53
  17. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84 (7): 2068-101
  18. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavaillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994; 22 (4): 673-79
  19. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schröder K, Overbeck M, Runkel N, Schaffartzik W. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113 (4): 1055-63
  20. Moss M, Gillespie MK, Ackerson L, Moore FA., Moore EE., Parsons PE. Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24 (11): 1782-86
  21. Kayal S, Jais JP, Aguiñi N, Chaudière J, Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (3 pt 1): 776-84
  22. Sessler CN, Windsor AC, Schwartz M, Watson L, Fische BJr, Sugerman HJ, Fowler AA III. Circulating ICAM-1 increased in septic shock. *Am J Respir Care Med* 1995; 151 (5): 1420-27
  23. Prestel E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, Frass M, Graninger W. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (3 pt 1): 825-32
  24. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991; 91 (1): 23-29
  25. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege, JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997; 25 (11): 1813-19
-

26. Bolt J, Muller M, Heesen M, Papsdorf M, Hempelmann G. Does age influence circulating adhesion molecules in the critically ill? *Crit Care med* 1997; 25 (1): 95-100
  27. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1368-1377
  28. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ, Hemingway I, Webster NR. Increased circulating adhesion molecule concentration in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994; 22 (4): 651-57
  29. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RP, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103 (2): 565-75
  30. Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, Verhoef J, Glauser MP. Prognostic values of tumor necrosis factor/ cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis* 199; 161 (5): 982-87
  31. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101 (6): 1644-55.
  32. Bennet JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung* 2002; 31 (4): 262-70.
  33. Spies CD, Kern H, Schroder T, Sander M, Sepold H, Lang P, Stangl K, Behrens S, Sinha P, Schaffartzik W et al. Myocardial ischemia and cytokine response are associated with subsequent onset of infections after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 95 (1): 9-18
  34. Kox WJ, Spies CD.: *Check-up Anästhesiologie. Standards.- Anästhesie,- Intensivmedizin,-Schmerztherapie,-Notfallmedizin*: Springer Verlag, Berlin 2003
  35. Thomas L: *Labor und Diagnose*: TH-Books, Frankfurt/Main 1998: 103-119, 706-713, 782-791
  36. Bedienungsanleitung der Firma Boehringer Mannheim GmbH, Germany: Trop T Schnelltest  
[http:// www.roche.de/diagnostics/tests-parameter/point-of-care-diagnostic/trop-t-sensitive.html](http://www.roche.de/diagnostics/tests-parameter/point-of-care-diagnostic/trop-t-sensitive.html)
  37. Bedienungsanleitung der Firma Boehringer Mannheim GmbH, Germany: Enzymuntest Troponin T
-

38. Bedienungsanleitung der Firma Milenia, DPC Biermann GmbH Bad Nauheim, Germany: Enzymimmunoassay (für IL- 6)
  39. Bedienungsanleitung der Firma Milenia, DPC Biermann GmbH Bad Nauheim, Germany: Enzymimmunoassay (für IL-8)
  40. Engelberts I, Moller A, Leeuwenberg JFM, van der Linden CJ, Buurman WA. Administration of tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) inhibitors after exposure to TNF $\alpha$  prevents development of the maximum biological effect: an argument for clinical treatment with TNF $\alpha$  inhibitors. *J Surg Res* 1992; 53 (5): 510-14
  41. Lobb RR, Chi-Rosso G, Leone DR, Rosa MD, Bixler S, Newmann BM, Luhowskyj S, Benjamin CD, Douglas IG, Goelz SE. Expression and functional characterization of a soluble form of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1. *J Immunol* 1991; 147 (1): 124-29
  42. Ulrich TR, Howard SC, Remick DG, Yi ES, Collins T, Guo K, Yin S, Keene JL, Schmuke JJ, Steininger CN et al. Intratracheal administration of endotoxin and cytokines: VIII LPS induces E-selectin expression; anti-E-selectin and soluble E-selectin inhibit acute inflammation. *Inflamm* 1994; 18 (4): 389-98
  43. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88 (9): 3259-87
  44. Walsh FS, Doherty P. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily: role in axon growth and guidance. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997; 13: 425-56
  45. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993; 14 (10): 506-12
  46. Beveacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 : an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989; 243 (4895): 1160-65
  47. Mc Ever RP. Regulation of expression of E-selectin and P-selectin. In "The Selectins". Vestweber, Harwood Academic Publishers, Amsterdam 2001: 31-47
  48. Cummings CJ, Sessler CN, Beall LD, Fisher BJ, Best AM, Flower AA III. Soluble E-selectin levels in sepsis and critical illness. Correlation with infection and hemodynamic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (2): 431-37
  49. Bedienungsanleitung der Firma R&D Systems, Minneapolis, USA enzymimmunoassay kit BBE 2b (für s-Selectin), sinngemäßübersetzt
  50. ABBAS, Lichtman, Pober (1996) *Immunologie*. Verlag Hans Huber, Bern 1996: 189-192, 324-326
-

51. Van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med* 1996; 74 (1): 13-33
  52. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL-1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986; 137 (1):245-54
  53. Rothlein R, Czajkowski M, O'Neile MM, Marlin SD, Mainolfi E, Merluzzi VJ. Induction of intercellular adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines. Regulation by pharmacological agents and neutralizing antibodies. *J Immunol* 1988; 141 (5): 1665-69
  54. Panés J, Perry MA, Anderson DC, Manning A, Leone B, Cepinskas G, Rosenbloom CL, Miyasaka M, Kvietys PR, Granger DN. Regional differences in constitutive and induced ICAM-1 expression in vivo. *Am J Physiol* 1995; 269 (6): 1955-64
  55. Bedienungsanleitung der Firma R&D Systems, Minneapolis, USA enzymimmunoassay kit BBE 1b (für s-ICAM-1), sinngemäß übersetzt
  56. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30 (5): 302-12
  57. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18 (9): 428-32
  58. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 1994; 83 (1): 113-18
  59. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003 ; 35 (9): 535-44
  60. Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Korney M, Haumer M, Siostrzonek P, Huber K, Heinz G. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 2002; 30 (9): 1987-94
  61. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215 (4): 356-62
  62. Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, Eerenberg AJ, Nuijens JH, Thijes LG, Aarden LA. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992; 60 (7): 2835-42
  63. Muehlenstedt SG, Richardson CJ, West MA, Lyte M, Rodriguez JL. Cytokines and the pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Surgery* 2001; 130 (4): 602-09
  64. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr* 2001; 90 (9): 1025-32
-

65. Dembinsky J, Behrendt D, Heep A, Dorn C, reinsberg J, Bertmann P. Cell-associated interleukin-8 in cord blood of term and preterm infants. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9 (2): 320-23
66. Lin KJ, Hanasawa K, Tani T, Kodama M. Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. *Shock* 2000; 14(2): 95-100
67. Marie C, Fitting C, Cheva Cl, Losser MR, Carlet J, Payen D, Foster K, Cavaillon JM. Presence of high levels of leukocyte-associated Interleukin-8 upon cell activation and in patients with sepsis syndrome. *Infect Immun* 1997; 65 (3): 865-71
68. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28 (8): 2758-65
69. Goncalves JA, Hydo LJ, Barie PS. Factors influencing outcome of prolonged norepinephrine therapy for shock in critical surgical illness. *Shock* 1998; 10 (4): 231-36
70. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 1997; 25 (6): 926-36
71. Hinds C, Watson D. Manipulating hemodynamics and oxygen transport in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333 (16): 1074-75
72. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi Pi, Latini R, Tognoni G, Pesenti Ai, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (16): 1025-32
73. Heyes ME, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330 (24): 1717-22
74. Shomaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988; 94 (6):1176-86
75. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8 (5): 376-88
76. Turner A, Tsamitos M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27 (9): 1775-80
77. Lipschitz DA. Age related decline in hematopoietic reserve capacity. *Semin Oncol* 1995; 22 (1 Suppl 1): 3-5
78. Wensch C, Patruta S, Daxböck F, Krause R, Hörl W. Effect of age on human neutrophil function. *J Leuk Biol* 2000; 67 (1): 40-45
-

79. Ahmed NA, Christou NV, Meakins JL. The systemic inflammatory response syndrome and the critically ill surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 1995; 1: 290-305
80. Evans TJ, Cohen J, Third combin British Scandinavian Hellenic Conference. Immunotherapy of infectious diseases. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (5): 495-97
81. Sessler CN; Windsor AC; Watson L, Schwartz M, Fowler AA. Soluble ICAM-1 receptor levels are increased in human septic shock. *Chest* 1993; 104: 11S
82. Kayal S, Guerot E, Rezgui MM, Aissa F, Simmonet M, Labousse J. et al. Elevated levels of circulating ICAM-1 and E-selectin in the plasma of patient with severe sepsis syndrome. *Intensive Care Med* 1994; 20: 26
-

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Klaudia Misterek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Zeitlicher Verlauf von Endothelschäden im septischen Schock: Vorhersage de Outcomes, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Klaudia Misterek hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ortrud Vargas Hein, Klaudia Misterek, Jan-Peer Teßmann, Vera von Dossow, Michael Krimphove, Claudia Spies, Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome, Critical Care 2005, 9:R323-330 (DOI 10.1186/cc3532)

Beitrag im Einzelnen: Erfassen der Patienten, die in das Studiendesign passen. Bestimmungen der hämodynamischen Parameter, Laborentnahmen, Laborbestimmungen, Auswertung der Ergebnisse

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

**7. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Doktorarbeit nicht veröffentlicht.

---



**8. Veröffentlichungen:**

Teile dieser Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses veröffentlicht:

Originalarbeit: Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome.

Ortrud Vargas Hein, Klaudia Misterek, Jan-Peer Tessman, Vera van Dossow, Michael Krimphove und Claudia Spies eingereicht bei Critical Care Medicine.

Critical Care 2005, 9: R323-330 (DOI.10.1186/cc3532)

---

## **9. Danksagung**

Mein besondere Dank gilt Frau Prof. Dr. Claudia D. Spies, Klinikleitung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die kritische Diskussion bei der Fertigstellung meiner Arbeit. Außerdem danke ich Ihr für die freundliche Unterstützung und die organisatorische und klinische Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Christoph Stein, Klinikleitung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin danke ich ebenfalls für die Möglichkeit diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Für die vielseitige Unterstützung möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. Ortrud Vargas-Hein, Ärztliche Direktorin des Ernst-von-Bergmann-Klinikum, Potsdam, Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität Berlin Charité bedanken. Außerdem danke ich Ihr für die kritische Durchsicht dieses Manuskriptes.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Instituts für klinische Chemie, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin für die Hilfe bei der Durchführung der laborchemischen Untersuchungen.

Ich bedanke mich für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Erstellung der Statistik bei den Mitarbeitern der Statistischen Beratung - Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Berlin.

Herrn Jan-Peer Tessmann, Facharzt für Chirurgie, Evangelisches Krankenhaus Paul Gerhard Stift, Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie/Phlebologie, Lutherstadt Wittenberg möchte ich im Besonderen für seine Mitarbeit an den Laboruntersuchungen und Hilfestellungen bei den Arbeiten am PC danken.

Allen Ärztinnen, Ärzten, Schwestern und Pflegern sowie allen weiteren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Teams der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Benjamin Franklin danke ich für die kooperative Zusammenarbeit.

Außerdem möchte ich mich auch bei allen Patienten und deren Angehörigen bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Ohne sie hätte diese Untersuchung nie stattfinden können.

Es ist mir auch ein Bedürfnis, meinen Eltern und meinem Lebenspartner Stefan Berger für die vielfältige Hilfe und Unterstützung zu danken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Andreas Hanstein, der bei Problemen am PC hilfreich eingreifen konnte.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. J. Brederlau, Chefarzt der Klinik für Intensivmedizin, Helios Klinikum Berlin Buch. Ohne ihn hätte diese Arbeit keinen Abschluss gefunden. Ebenso möchte ich Frau R. Stöcker, Sekretärin der Klinik für Intensivmedizin im Helios Klinikum Berlin-Buch für Ihre Unterstützung und Ihre Geduld danken.

---

## **10. Anhang**

### **10.1. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen**

#### **10.1.1 Verzeichnis der Tabellen**

Tbl.1: klinische Kriterien der Sepsis	47
Tbl.2: MOF-Score	48
Tbl.3: MOD-Score	49
Tbl.4: MOD 94-Score	49
Tbl.5: SOFA-Score	50
Tbl.6: APACHE III und seine drei Komponenten	50
Tbl.6.1: APACHE III und Störungen im Säure-Basen-Haushalt	51
Tbl.6.2: APACHE III und neurologische Auffälligkeiten	52
Tbl.7: Basisdaten und Outcome-Daten	33
Tbl.8: klinische und Labordaten	33
Tbl.9: Höhe der Mediatoren	34
Tbl.10: prädiktive Parameter bestimmt als Fläche unter der Kurve	34

#### **10.1.2. Verzeichnis der Abbildungen**

Abb.1.: IL-6 Überlebende und Nichtüberlebende	45
Abb.2.: IL-8 Überlebende und Nichtüberlebende	45
Abb.3.:sELAM-1 Überlebende und Nichtüberlebende	45
Abb.4.:sICAM-1 Überlebende und Nichtüberlebende	45
Abb.5.:IL-6, älter/jünger als 65 Jahre	46
Abb.6.:IL-8, älter/jünger als 65 Jahre	46
Abb.7.:ELAM-1, älter/jünger als 65 Jahre	46
Abb.8.:ICAM-1, älter/jünger als 65 Jahre	46

---

## 10.2. Abkürzungsverzeichnis

AaDO <sub>2</sub>	Arterioalveoläre Sauerstoffdifferenz
AF	Atemfrequenz
APACHE III	acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BUN	blood urea nitrogen
BZ	Blutzucker
CK	Kreatinkinase
CKMB	herzspezifisches Isoenzym der Kreatinkinase
DAP	diastolischer arterieller Druck
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
ELAM-1	endothelial leukocyte adhesion molecule
ELISA	enzyme linked immuno sorbend assay
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	glasgow coma scale
GOT	Glutamatoxalacetattransaminase
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hkt/Hk	Hämatokrit
ICAM-1	intercellular adhesion molecule
IFN $\gamma$	Interferon
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
Krea	Kreatinin
Leuko/Leuk	Leukocyten
LPS	Lipopolysaccharid
MBP	mittlerer arterieller Druck
MOD	multi organ disease
MOF	multi organ failure
NYHA	New York Heart Association
OD	optische Dichte
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PaO <sub>2</sub>	partieller arterieller Sauerstoffdruck
PAPd	diastolischer pulmonalarterieller Druck
PAPm	mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAPs	systolischer pulmonalarterieller Druck
PCWP	Pulmonalarterienverschlußdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
SAP	systolischer arterieller Druck
SOFA	sepsis-related organ failure
Temp.	Temperatur
TNT	Troponin T
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	zentralvenöser Druck

---