

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Leberinsuffizienz bei Sepsis:
Frühe Erkennung mittels Maximal Liver Function Capacity Test
(LiMAx- Test) und Vergleich mit konventionellen Methoden

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Hannah Elena Vetter
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 09.12.2016

INHALTSVERZEICHNIS

I	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	- 4 -
II	TABELLENVERZEICHNIS	- 5 -
III	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 6 -
IV	ABSTRAKT	- 7 -
V	ABSTRACT	- 9 -
1.	EINLEITUNG	- 10 -
1.1	Definition und Epidemiologie der Sepsis	- 10 -
1.2	Einfluss der Sepsis auf die Entwicklung einer Organdysfunktion	- 11 -
1.3	Leberinsuffizienz in der Sepsis	- 12 -
1.3.1	Pathophysiologische Grundlagen	- 12 -
1.3.2	Diagnostik der Leberinsuffizienz in der Sepsis	- 13 -
2.	FRAGESTELLUNG	- 14 -
3.	MATERIAL UND METHODEN	- 15 -
3.1	Studiendesign	- 15 -
3.1.1	Ethikkommission	- 15 -
3.1.2	Studienablauf	- 15 -
3.2	Patientenkollektiv	- 17 -
3.2.1	Einschlusskriterien	- 17 -
3.2.2	Ausschlusskriterien	- 17 -
3.2.3	Patientencharakteristika vor Studieneinschluss	- 17 -
3.3	Dynamische Leberfunktionstests	- 19 -
3.3.1	Maximal Liver Function Capacity Test (LiMAx-Test)	- 19 -
3.3.2	Indocyaningrün-Plasmadilutionsrate (ICG-PDR)	- 22 -
3.4	Definition der Organdysfunktion	- 23 -
3.5	Schweregrad der Sepsis	- 24 -
3.6	Statistische Auswertung	- 25 -
4.	ERGEBNISSE	- 26 -
4.1	Patientencharakteristika	- 26 -
4.2	Dynamische und statische Leberfunktionstests bei Sepsis im Vergleich	- 28 -
4.2.1	Ergebnisse der dynamischen Leberfunktionstests	- 28 -
4.2.2	Ergebnisse der statischen Leberfunktionstests	- 31 -
4.3	Zusammenhang zwischen den Leberfunktionstests und dem Krankheitsverlauf	- 33 -
4.3.1	Zusammenhang dynamischer Leberfunktionstests mit dem Krankheitsverlauf	- 34 -
4.3.2	Zusammenhang statischer Leberfunktionstests mit dem Krankheitsverlauf	- 36 -

4.4 Vorhersage negativer Krankheitsverlauf mittels ROC-Analyse	- 38 -
4.4.1 Ergebnisse der ROC-Analyse	- 38 -
4.4.2 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse	- 38 -
4.5 Zusammenhang zwischen LiMAX-Test und dem Schweregrad der Sepsis	- 41 -
4.6 Einfluss der Organdysfunktion auf die Intensiv-Aufenthaltsdauer und die Mortalität	- 44 -
5. DISKUSSION	- 46 -
5.1 Hintergrund der Studie	- 46 -
5.2 Dynamische und statische Leberfunktionstests im Vergleich	- 47 -
5.3 Zusammenhänge zwischen den Leberfunktionstests und dem Krankheitsverlauf	- 49 -
5.4 Zusammenhang zwischen LiMAX-Test und dem Schweregrad der Sepsis	- 51 -
5.5 Einfluss der Organdysfunktion auf die Intensiv-Aufenthaltsdauer und die Mortalität	- 52 -
5.6 Einschränkungen der Studie	- 53 -
5.7 Schlussfolgerung	- 54 -
6. ZUSAMMENFASSUNG	- 55 -
7. LITERATURVERZEICHNIS	- 57 -
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	- 61 -
LEBENS LAUF	- 62 -
PUBLIKATIONS LISTE	- 64 -
DANKSAGUNG	- 65 -

I ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 Schema des LiMAx-Tests.....	- 21 -
Abb. 2: Verlauf der dynamischen Leberfunktionstests während der Sepsis	- 29 -
Abb. 3 Verlauf der statischen Leberfunktionstests während der Sepsis	- 32 -
Abb. 4: Verlauf der dynamischen Leberfunktionsparameter der Gruppen A und B	- 35 -
Abb. 5: Verlauf der statischen Leberfunktionsparameter der Gruppen A und B	- 37 -
Abb. 6: ROC-Kurve für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufes	- 39 -
Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse über 90 Tage.....	- 40 -
Abb. 8: Darstellung der APACHE-II-, SOFA- und SAPS-II-Scores der Patienten mit LiMAx-Werte \geq und $<$ 100 μ g/kg/h	- 43 -

II TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Studienablauf.....	- 16 -
Tab. 2: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock.....	- 18 -
Tab. 3: Ausschlussgründe der primär eingeschlossenen Studienpatienten	- 26 -
Tab. 4: Übersicht Patientencharakteristika.....	- 26 -
Tab. 5 : Ursachen der Sepsis der eingeschlossenen Patienten.....	- 27 -
Tab. 6: Übersicht über den LiMAX- und ICG-PDR-Verlauf.....	- 30 -
Tab. 7: Übersicht statische Leberfunktionsparameter	- 31 -
Tab. 8: Übersicht der Patientencharakteristika zu Beginn der Sepsis.....	- 33 -
Tab. 9: Übersicht über APACHE-II-, SOFA- und SAPS-II-Score.....	- 41 -
Tab. 10: Einfluss des Organversagens auf die Intensiv-Aufenthaltsdauer und die Mortalität	- 45 -

III ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCP	American College of Chest Physicians
ALT	Alanin-Aminotransferase
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II-Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
AST	Aspartat-Aminotransferase
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
HZV	Herzzeitvolumen
ICG-PDR	Indocyaningrün-Plasmadilutionsrate
ICU	Intensive Care Unit
INR	International Normalized Ratio
LiMAx	Maximum Liver Function Capacity
LOS	Length of Stay
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MODS	Multior gandysfunktionssyndrom
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungsindex (Horowitz-Index)
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PROWESS-Studie	Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis study
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAPS-II-Score	Simplified Acute Physiology-II-Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SOAP-Studie	The Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score

IV ABSTRAKT

Hintergrund: Die schwere Sepsis und der septische Schock zählen zu den häufigsten Todesursachen auf der Intensivstation mit Mortalitätsraten bis zu 54%. Bei ca. 50% dieser kritisch kranken Patienten zeigt sich eine Leberdysfunktion, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist. Die Diagnostik der Leberdysfunktion in der Sepsis zeigt dennoch zahlreiche Lücken. Statische Leberfunktionstests können zwar eine Aussage über die Syntheseleistung, die Transportfunktion sowie die Zellschädigung der Leber treffen, jedoch kann kein bisher standardmäßig eingesetzter statischer Leberfunktionstests das gesamte Ausmaß des Leberschadens einschätzen oder gar eine valide Prognose bezüglich der Mortalität abgeben.

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Maximal Liver Function Capacity Test (LiMAx-Test), einen neuen dynamischen Leberfunktionstest, in der Diagnostik der Leberinsuffizienz bei Sepsis zu evaluieren und im Vergleich mit der Indocyaningrün-Plasmadilutionsrate (ICG-PDR) und statischen Leberfunktionstests prospektiv zu untersuchen.

Material und Methoden: 28 Patienten, die an Sepsis, schwerer Sepsis oder septischen Schock erkrankten, wurden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum im Zeitraum von Oktober 2011 bis Februar 2013 prospektiv untersucht. Über einen Untersuchungszeitraum von 11 Tagen wurden verschiedene Leberfunktionstests durchgeführt sowie weitere Parameter, die den Schweregrad der Sepsis einschätzen können, erhoben. Statische Leberfunktionsparameter wurden mit den dynamischen Leberfunktionstests (LiMAx-Test und ICG-PDR) im Hinblick auf Krankheitsverlauf, Mortalität und Intensiv-Aufenthaltsdauer verglichen.

Ergebnisse: Bei der Mehrheit der Patienten kam es zu signifikant erniedrigten LiMAx-Werten innerhalb der ersten 2 Tage nach Beginn der Sepsis-Symptome. Die ICG-PDR zeigte ebenfalls erniedrigte Werte, hatte aber eine Fehlerquote von 14%. Ein Anstieg der statischen Leberfunktionsparameter trat entweder gar nicht oder erst nach einigen Tagen auf. Die ROC-Analyse erzielte für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufs für einen LiMAx-Wert von $< 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ eine Sensitivität von 100% sowie eine Spezifität von 77%. Patienten mit einem LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zeigten eine Mortalitätsrate von 54%. Dagegen zeigten Patienten mit einem LiMAx-Wert $> 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ eine 0%ige Mortalitätsrate.

Respiratorische Dysfunktion, Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz gingen mit einer längeren Intensiv-Aufenthaltsdauer einher. Respiratorische Dysfunktion und LiMAX-Test $< 100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ waren mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden.

Schlussfolgerung: Der LiMAX-Test ist der ICG-PDR und statischen Leberfunktionsparametern hinsichtlich der Diagnostik einer Leberfunktionsstörung im Rahmen der Sepsis und bezüglich der Prädiktion der Mortalität bei einem septischen Leberversagen überlegen. Im Hinblick auf die Tatsache, dass das Testsubstrat Methacetin in der Leber durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert wird, scheint der LiMAX-Test eine Leberdysfunktion in der Sepsis früher zu erkennen und kann die komplexen Abläufe in der Leber während der Sepsis besser widerspiegeln.

V ABSTRACT

Background: Severe sepsis and septic shock are one of the main reasons for death on an ICU. Liver dysfunction often occurs in critically ill patients and is associated with an increased morbidity and mortality. The diagnosis of liver dysfunction still remains imprecise. Many liver function tests are widely used for clinical routine assessment but there is a deficit relating to a valid prediction for outcome and mortality.

The aim of this study was to implement the LiMAx test, a new dynamic liver function test, in the diagnosis of sepsis and to evaluate the results in comparison to static liver tests and the ICG-PDR.

Materials and Methods: 28 patients suffering from sepsis were prospectively investigated on a surgical ICU at the Charité – University Medicine Berlin from October 2011 to February 2013. Several liver function tests were performed and biochemical parameters and scores determining the severity of sepsis were measured daily over a period of 11 days. Static liver function tests such as bilirubin, INR and the transaminases were compared to the dynamic liver function tests LiMAx and ICG-PDR regarding outcome, mortality and ICU-LOS.

Results: Most of the patients showed significantly decreased LiMAx and ICG-PDR values during the first 2 days after onset of sepsis. Determination of the ICG-PDR by finger probe failed in 14% due to insufficient peripheral pulses. Static liver function tests failed to predict liver dysfunction in time. Concerning the prediction of death ROC-analysis yielded 100% sensitivity and 77% specificity for LiMAx < 100 µg/kg/h. Therefore LiMAx < 100 µg/kg/h was associated with a mortality rate of 54%. Patients with LiMAx > 100 µg/kg/h had a mortality rate of 0%. Respiratory, renal and hepatic dysfunction (defined by LiMAx test and ICG-PDR) were associated with prolonged ICU-LOS. Only LiMAx < 100 µg/kg/h and respiratory dysfunction showed increased mortality.

Conclusion: The LiMAx test is a reliable tool for the diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and seems to be a good predictor for mortality. The sensitivity and specificity of the LiMAx test was superior to that of the ICG-PDR regarding the prediction of death. The LiMAx test as a metabolic liver function test seems to detect the liver dysfunction earlier and might reflect the complicated process of the liver during sepsis better than ICG-PDR and other liver function tests.

1. EINLEITUNG

1.1 Definition und Epidemiologie der Sepsis

Hugo Schottmüller legte 1914 mit folgender Definition den Grundstein für die heutige Sepsis-Definition: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein infektiöser Herd gebildet hat, von dem aus Erreger streuen und in peripheren Organen eine systemische Wirkung verursachen“ [1]. Diese Grundlage der Sepsis ist im Laufe der Jahre einem komplexeren Bild gewichen, das in der inflammatorischen Wirtsreaktion den Fokus der Pathogenese sieht. Dem zufolge wird die Sepsis heutzutage als eine komplexe systemische Inflammationsreaktion des Körpers infektiöser Genese bezeichnet, bei der es dem Wirt nicht gelingt, die Entzündungsantwort zu kontrollieren und lokal zu begrenzen [2, 3].

Die bis heute gültige Definition der Sepsis sowie eine Klassifikation der systemischen inflammatorischen Reaktion wurde im Zuge der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) im Jahr 1991 entwickelt. 2001 und 2016 wurden die Inhalte in weiteren ACCP/SCCM Konferenzen mit Mitgliedern der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) aktualisiert [4, 5].

Das systemische Inflammationssyndrom (Systemic Inflammatory Response Syndrom/ SIRS) beschreibt eine Wirtsreaktion, bei der mindestens zwei der folgenden Kriterien vorhanden sind: Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$), Tachykardie mit einer Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$, Tachypnoe (≥ 20 Atemzüge/min) ohne Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa} / \leq 33 \text{ mmHg}$), Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differenzialblutbild [4, 5]. Es wird angenommen, dass das SIRS durch eine Vielzahl infektiöser und nicht-infektiöser Erkrankungen wie lokale oder generalisierte Infektionen, Verbrennungen, Polytrauma oder Entzündungsprozesse wie z.B. die akute Pankreatitis ausgelöst werden kann [4].

Liegt zusätzlich zu einem SIRS eine Infektion vor, erfüllt dies die Kriterien einer Sepsis. Treten darüber hinaus neue, infektionsbedingte Organfunktionsstörungen, eine Hypoperfusion oder eine Hypotension auf, spricht man von einer schweren Sepsis. Als septischer Schock wird ein akutes Kreislaufversagen bezeichnet, bei dem trotz adäquater Volumensubstitution eine dauerhafte arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$, mittlerer arterieller Druck $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder Reduktion des systolischen Blutdrucks $> 40 \text{ mmHg}$), die nicht durch andere Ursachen erklärt werden kann, vorliegt [4].

Die schwere Sepsis und der septische Schock zählen zu den häufigsten Ursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf der Intensivstation [6]. Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) führte 2003 eine prospektive Querschnittsstudie zur Prävalenz der Sepsis durch. Dabei wurden 3877 Patienten an 310 Krankenhäusern und 454 Intensivstationen auf das Vorhandensein einer Sepsis nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz untersucht. Von den untersuchten Patienten wiesen 12% eine Sepsis und 11% eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock auf [7]. Laut dieser Studie erkrankten somit pro Jahr 79.000 Einwohner Deutschlands an einer Sepsis (Inzidenz 116/100.000) und 75.000 Einwohner an einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock (Inzidenz 110/100.000). Die 90-Tage-Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis betrug 54%. Mit insgesamt 60.000 Sterbefällen pro Jahr stellt die Sepsis die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland dar [7].

Eine französische Multicenter-Studie von 2001 ergab eine Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 14,6% mit einer Mortalitätsrate von 42% [8]. In einer vergleichbaren US-amerikanischen Studie von Angus et al. aus dem Jahr 1995 betrug die Inzidenz 300/100.000 und die Mortalitätsrate lag bei 28,6% bei 215.000 Sterbefällen pro Jahr [6].

Aktuelle Studien zeigen, dass die Prävalenz der Sepsis weiter zugenommen hat [9-11]. Laut einer großen europäischen Studie beträgt die Prävalenz der Sepsis 37% mit großen Unterschieden bezüglich der Mortalitätsrate in den verschiedenen Ländern [9].

1.2 Einfluss der Sepsis auf die Entwicklung einer Organdysfunktion

Bone et al. beschrieben die Pathogenese der Sepsis einst als eine Invasion von Mikroorganismen oder ihrer Toxine in den Blutstrom [12]. Die inflammatorische Wirtsreaktion spielt dabei jedoch eine weitaus entscheidendere Rolle als die Erregerwirkung selbst [2, 13]. Während im gesunden Organismus die pro- und antiinflammatorischen Prozesse kontrolliert und ausgeglichen sind, kommt es in der Sepsis zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren. Dies kann zu einer Störung des Gerinnungssystems, einer endothelialen Dysfunktion und im weiteren Verlauf zu einer Beeinträchtigung des Herz-Kreislaufsystems sowie der intrazellulären Homöostase führen [2]. Des Weiteren können zelluläre Hypoxie und Apoptose zur Entwicklung der Organdysfunktion beitragen [3, 14].

Meist entwickeln septische Patienten im Verlauf der Erkrankung primär eine Dysfunktion nur eines Organs, die - wenn sie unerkannt oder untherapiert bleibt - zu weiteren

Funktionsstörungen anderer Organsysteme führen kann [3]. Die jeweiligen Organfunktionsstörungen können dabei von Grund- oder Begleiterkrankungen des Patienten beeinflusst werden [15]. Die betroffenen Organe müssen aber nicht automatisch vorgeschädigt oder in den Krankheitsverlauf involviert sein [15]. Sind mindestens zwei Organsysteme parallel oder sequenziell betroffen, erfüllt dies die Kriterien des Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS), das mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei kritisch kranken Patienten assoziiert wird [3, 15, 16].

Lange Zeit galten Organfunktionsstörungen als späte Manifestation der septisch induzierten Multiorgandysfunktion. In der Mehrzahl der Fälle sind jedoch bereits, lange bevor sich eine Organdysfunktion entwickelt hat, erste Anzeichen einer Funktionsstörung in einem oder mehreren Organen vorhanden [13].

1.3 Leberinsuffizienz in der Sepsis

1.3.1 Pathophysiologische Grundlagen

Ca. 50% der kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation entwickeln eine Leberdysfunktion [17]. Eine verminderte Leberfunktion hat einen negativen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Intensivpatienten [18]. Das Ausmaß der Leberdysfunktion kann sehr unterschiedlich sein. Es kann zu einer milden Erhöhung der Transaminasen bis hin zu einem massiven Anstieg der Leberfunktionsparameter kommen [17] oder auch ohne Anstieg der klinischen Parameter wie Serum-Bilirubin, INR oder der Transaminasen einhergehen [19, 20].

Eine Schädigung der Leber kann vorliegen bevor laborchemische Zeichen einer Dysfunktion auftreten [17]. Dies zeigt, dass die Leber schon früh auf Veränderungen im Organismus reagiert und vulnerabel gegenüber äußeren Einflüssen ist. Eine Ursache für diese Empfindlichkeit liegt in der Besonderheit der dualen Blutversorgung der Leber, die zu 2/3 aus dem venösen System der Vena portae und zu 1/3 aus der Arteria hepatica besteht. Die arterielle Blutversorgung fungiert als Puffer, so dass im Falle einer verminderten venösen Durchblutung eine ausreichende Oxygenierung der Leber gewährleistet ist. In der Sepsis ist diese arterielle Kompensation allerdings gestört und es kommt trotz erhöhtem Herzzeitvolumen und erhöhter hepatosplanchnischer Perfusion zu einer verminderten Oxygenierung des Leberparenchyms und damit zu einer Ischämie der Leberzellen mit den daraus resultierenden Folgen [17, 21].

Doch nicht nur die Minderdurchblutung und die daraus folgende Mikrozirkulationsstörung der Leber spielt eine Rolle in der Entwicklung eines Leberversagens. Auch die verschiedenen Zellen der Leber spielen bei diesem Prozess eine entscheidende Rolle. Die Hepatozyten setzen unter anderem Akute-Phase-Proteine frei und haben einen großen Einfluss auf die metabolische Aktivität der Leber [17]. Die Endothelzellen haben einen proinflammatorischen Effekt und nehmen Einfluss auf die Funktion der neutrophilen Granulozyten, die wiederum einen Leberzellschaden begünstigen [17]. Neben den Hepatozyten und den Endothelzellen, nehmen vor allem die Makrophagen (Kupfferzellen), eine Schlüsselrolle ein [17]. Sie übernehmen wichtige Steuerungs- und Barrierefunktionen und produzieren darüber hinaus pro- und antiinflammatorische Zytokine [17]. In der Sepsis sind diese Funktionen gestört. Es kommt unter anderem zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren, zu einer Beeinträchtigung der metabolischen Aktivität der Leber und konsekutiv zu einer Organschädigung [17, 22].

1.3.2 Diagnostik der Leberinsuffizienz in der Sepsis

Eine valide Aussage über das Ausmaß der Leberdysfunktion kritisch kranker Patienten ist eine Herausforderung [18]. Statische Leberfunktionstests können zwar eine Aussage über die Syntheseleistung (INR), die Transportfunktion (Bilirubin) sowie die Zellschädigung (AST, ALT) treffen, doch keiner dieser Leberfunktionstests kann eine verlässliche Angabe über das Ausmaß des Leberschadens oder gar eine valide Prognose bezüglich der Mortalität abgeben. Ebenso steigen die statischen Leberfunktionsparameter oft dann erst an, wenn der Leberschaden bereits vorangeschritten ist. Auch die in der Leberfunktionsdiagnostik etablierte Indocyaningrün-Plasmadilutionsrate (ICG-PDR) spiegelt lediglich die Transportfunktion der Leber über das Gallengangssystem wider und gibt keine Auskunft über Veränderungen der metabolischen Funktion der Leber [23]. Der bisher routinemäßig eingesetzte dynamische Leberfunktionstest, die ICG-PDR, oder die Standardlaborparameter Serum-Bilirubin, INR sowie die Transaminasen AST und ALT sind daher ungeeignet, die komplexen Abläufe der Leber in der Sepsis richtig und frühzeitig zu erkennen.

2. FRAGESTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit war es, den LiMAx-Test in die Diagnostik der Leberinsuffizienz im Rahmen einer Multiorgandysfunktion bei Sepsis innerhalb eines gut definierten Patientenkollektivs zu implementieren und im Vergleich mit Standardverfahren prospektiv zu evaluieren. Der LiMAx-Test wurde dafür mit den statischen Leberfunktionstests (Serum-Bilirubin, INR sowie Transaminasen) und mit dem dynamischen Leberfunktionstest ICG-PDR verglichen. In einem weiteren Schritt wurde der LiMAx-Test hinsichtlich der Prädiktion der Mortalität bei Sepsis untersucht.

Dafür wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Der LiMAx-Test kann eine Leberdysfunktion bei Sepsis frühzeitig diagnostizieren.
2. Der LiMAx-Test ist statischen Leberfunktionstests und der ICG-PDR überlegen.
3. Mit dem LiMAx-Test kann eine Aussage über das Überleben bei Sepsis getroffen werden.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

3.1.1 Ethikkommission

Die an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charite - Campus Virchow-Klinikum durchgeführte Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission genehmigt. Jeder der 32 eingeschlossenen Patienten wurde ausführlich vom Prüfarzt mündlich und schriftlich über den Verlauf der Studie sowie über Nutzen und Risiken aufgeklärt. Wenn eine Aufklärung des Patienten nicht möglich war (z.B. analgosedierte, beatmete Patienten), wurde über das zuständige Amtsgericht ein Eilantrag für eine vorübergehende Betreuung eingerichtet und der Betreuer/ die Betreuerin über die Studie aufgeklärt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Einwilligung zur Teilnahme konnte jederzeit auch ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Einwilligungserklärung wurde vor Studieneinschluss entweder vom Patienten/ der Patientin selbst oder von einem verantwortlichen Verwandten bzw. von einem Betreuer/ einer Betreuerin unterschrieben.

3.1.2 Studienablauf

Die Studie wurde prospektiv beobachtend durchgeführt. Patienten mit Kriterien einer bakteriellen Sepsis, einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks (ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz [4]), die nicht länger als 24 Stunden bestanden, wurden nach Aufklärung und Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten wurden ab dem Einschlusszeitpunkt an Tag 0 bis einschließlich Tag 10 hinsichtlich ihrer Leberfunktion untersucht und diese sowie alle weiteren erhobenen Daten in einem standardisierten Dokumentationsbogen festgehalten. Während des 11-tägigen Untersuchungszeitraumes wurde bei allen eingeschlossenen Patienten insgesamt an 4 Messzeitpunkten (an Tag 0, Tag 2, Tag 5 sowie Tag 10) ein LiMAX-Test durchgeführt und die ICG-PDR bestimmt. Des Weiteren wurden etablierte Intensiv-Scores erhoben, die Auskunft über den Schweregrad der Sepsis gaben. Das Studienlabor, Vitalparameter sowie weitere wichtige Patientendaten wurden täglich bestimmt und prospektiv dokumentiert. Nach Abschluss des Untersuchungszeitraumes wurde das Auftreten von Komplikationen erfasst und nach 90 Tagen die Mortalität dokumentiert. Der Studienablauf ist in Tabelle 1 dargestellt. Die in der Tabelle erwähnten Leberfunktionstests werden im Folgenden genauer erläutert.

Tab. 1: Studienablauf

	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10	EOT	Tag 90
Aufklärung, Einwilligung	X												
LiMAX-Test	X	X	X		X					X			
ICG-PDR	X	X	X		X					X			
Labor*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
APACHE-II-Score	X												
SOFA-Score	X	X	X		X					X			
SAPS-II-Score	X	X	X		X					X			
Vitalparameter	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Medikamentendokumentation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Intensiv - Aufenthaltsdauer (Tage)												X	
Beatmungsdauer (h)												X	
Pneumonie (j/n)												X	
ARDS (j/n)												X	
Diurese (24h)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Volumenzufuhr (24h)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Dialysedauer (h)												X	
Kreatinin-Clearance			X		X					X			
Nierenversagen (j/n)												X	
Mortalität (j/n)													X

*Das Studienlabor beinhaltete folgende Parameter: Leukozyten, Thrombozyten, CRP, PCT, Serum-Laktat, Serum-Glucose, Serum-Bilirubin, INR, AST, ALT, gGT, AP, Cholinesterase, Serum-Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak.

3.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen Oktober 2011 und Februar 2013 wurden 32 Patienten, die an einer Sepsis, einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock, nach den Diagnosekriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz, erkrankten, in die Studie eingeschlossen [4].

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

3.2.1 Einschlusskriterien

- Vorhandensein einer bakteriellen Sepsis, einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz [4]
- Alter > 18 Jahre und < 80 Jahre
- Vorliegende Einwilligung durch den Patienten selbst oder durch einen gesetzlichen Betreuer

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Eine bekannte Allergie gegen ICG oder Methacetin
- Eine zytostatische Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen vor dem Eingriff
- Immunsuppression (Kortisonäquivalent > 5mg/d)
- Eine fortgeschrittene Lebererkrankung (Leberzirrhose, chronische Hepatitis)
- Patienten, die bereits eine Organtransplantation erhalten haben
- HIV
- Alter < 18 Jahre und > 80 Jahre
- Schwangerschaft, stillende Frauen
- Fehlende Einwilligung
- Faktoren, die die Fähigkeit des Patienten einschränken, während der Studie zu kooperieren (z.B. verminderte mentale Funktion oder Drogenmissbrauch)

3.2.3 Patientencharakteristika vor Studieneinschluss

Tabelle 2 zeigt die Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock entsprechend den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz [4].

Tab. 2: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock**I. Nachweis einer Infektion**

Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien.

II. SIRS – Systemic Inflammatory Host Response (mindestens 2 Kriterien)

- Fieber ($\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder intravesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
- Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) ohne Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa} / \leq 33\text{ mmHg}$)
- Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb 24h oder Thrombozytenzahl $\leq 100000/\text{mm}^3$. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10\text{ kPa}$ ($\leq 75\text{ mmHg}$) unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33\text{ kPa}$ ($\leq 250\text{ mmHg}$) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5\text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2^*$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
- Metabolische Azidose: Base Excess $\leq -5\text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5^*$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

Sepsis: Kriterien I und II

Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III

Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens eine Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck $\leq 90\text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) $\leq 65\text{ mmHg}$ oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90\text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65\text{ mmHg}$ zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock modifiziert nach [24] entsprechend den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz [4].

3.3 Dynamische Leberfunktionstests

3.3.1 Maximal Liver Function Capacity Test (LiMAx-Test)

Der LiMAx-Test ist ein 2009 von Stockmann et al. erstbeschriebener dynamischer Leberfunktionstest, basierend auf den Grundlagen der ^{13}C -Atemtests [25]. Dabei wird ein Substrat mit einem nicht radioaktiven Kohlenstoff (^{13}C) markiert, der in der Ausatemluft als markiertes Kohlendioxid ($^{13}\text{CO}_2$) gemessen werden kann. Der LiMAx-Test wird an der Charité - Universitätsmedizin Berlin und an anderen Universitätskliniken Deutschlands und Europas eingesetzt und kann direkt am Patientenbett mittels einem modifizierten nicht dispersiven Isotopen-selektiven Infrarotspektroskop (NDIRS) (FANci2db-16, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig, Deutschland) angewandt werden.

Der Patient sollte, soweit möglich, einer 3-stündigen enterale Nahrungskarenz ausgesetzt werden, keine Blutprodukte unmittelbar vor und während der Messung erhalten und eine ruhige liegende Position einnehmen, um konstante hämodynamische Bedingungen zu erhalten. Eine parenterale Ernährung oder Infusionstherapie sollte während der Messung nicht geändert werden, um konstante Messbedingungen zu schaffen. Bei Sauerstoff-pflichtigen, nicht beatmeten Patienten sollte eine Änderung der Sauerstoffzufuhr während des Testzeitraums vermieden werden. Bei beatmeten Patienten wird eine 100%ige-Sauerstoffzufuhr am Beatmungsgerät eingestellt. Nach Eingabe der Patientendaten sowie Körpergröße, Körpergewicht, Alter und Geschlecht wird über eine speziell für den Test hergestellte Atemmaske, die mit dem NDIRS-Gerät verbunden ist, das „Ruhe-Verhältnis“ von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in der Atemluft 10 Minuten über 6 Messpunkte gemessen. Bei beatmeten Patienten geschieht dies über ein Zwischenstück am Beatmungsgerät. Die somit gemessene Grundlinie dient als Basiswert für die spätere Berechnung des LiMAx-Wertes. Anschließend wird über eine Venenverweilkanüle (18 GA oder 20 GA) oder einen zentralen venösen Katheter 2 mg/kg Körpergewicht der ^{13}C -Methacetin-Lösung als Bolus injiziert und mit mindestens 20 ml Kochsalzlösung nachgespült, damit sich das Substrat schnellstmöglich im Kompartiment verteilt. Bei Patienten, bei denen kontinuierliche Dialyseverfahren angewandt wurden, wurde die Dialyse für die Zeit der Injektion der Methacetin-Lösung für 60 sec. unterbrochen, um Veränderungen in der Kinetik des Substrates zu verhindern.

^{13}C -Methacetin wird in der Leber über das Enzym Cytochrom P450-CYP-1A2 in dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu Paracetamol und ^{13}C -Formaldehyd umgewandelt. Aus

¹³C-Formaldehyd entsteht ¹³CO₂, das über die Lunge abgeatmet wird und mit dem NDIRS-Gerät über die Ausatemluft gemessen werden kann (siehe Abb.1).

Die Maximalmenge Paracetamol, die bei der Metabolisierung durch eine gesunde Leber entsteht, ist deutlich geringer als eine normale Einzeldosis und hat damit fast keine Wirkung. Je stärker die Leberfunktion eingeschränkt ist, umso weniger Paracetamol wird gebildet. Toxische Mengen können damit prinzipiell nicht auftreten.

Nach der Injektion wird über maximal 60 Minuten kontinuierlich die Veränderung des Verhältnisses von ¹³CO₂/¹²CO₂ in der Atemluft des Patienten weiter gemessen. Aus der Differenz zwischen dem Basiswert und dem maximalen ¹³CO₂/¹²CO₂ Verhältnis (DOB_{max}) wird der LiMAX-Wert berechnet, der die maximale Umsatzrate durch das Enzym Cytochrom P450-CYP-1A2 in der Leber widerspiegelt. Dies geschieht mit folgender Formel:

$$LiMAX = \frac{DOB_{max} \cdot R_{PDB} \cdot P \cdot M}{BW}$$

(DOB_{max}=delta over baseline, Basiswert der maximalen Menge des ¹³CO₂/¹²CO₂ Verhältnisses; R_{PDB}=Pee Dee Belemnite Standard des ¹³CO₂/¹²CO₂ Verhältnisses (R_{PDB}= 0,011237); P=geschätzte CO₂-Produktionsrate (300[mmol/h]Körperoberfläche); M=molare Masse des ¹³C-Methacetins; BW= Körpergewicht)

Als normwertig werden LiMAX-Werte $\geq 315 \mu\text{g/kg/h}$ definiert [25, 26].

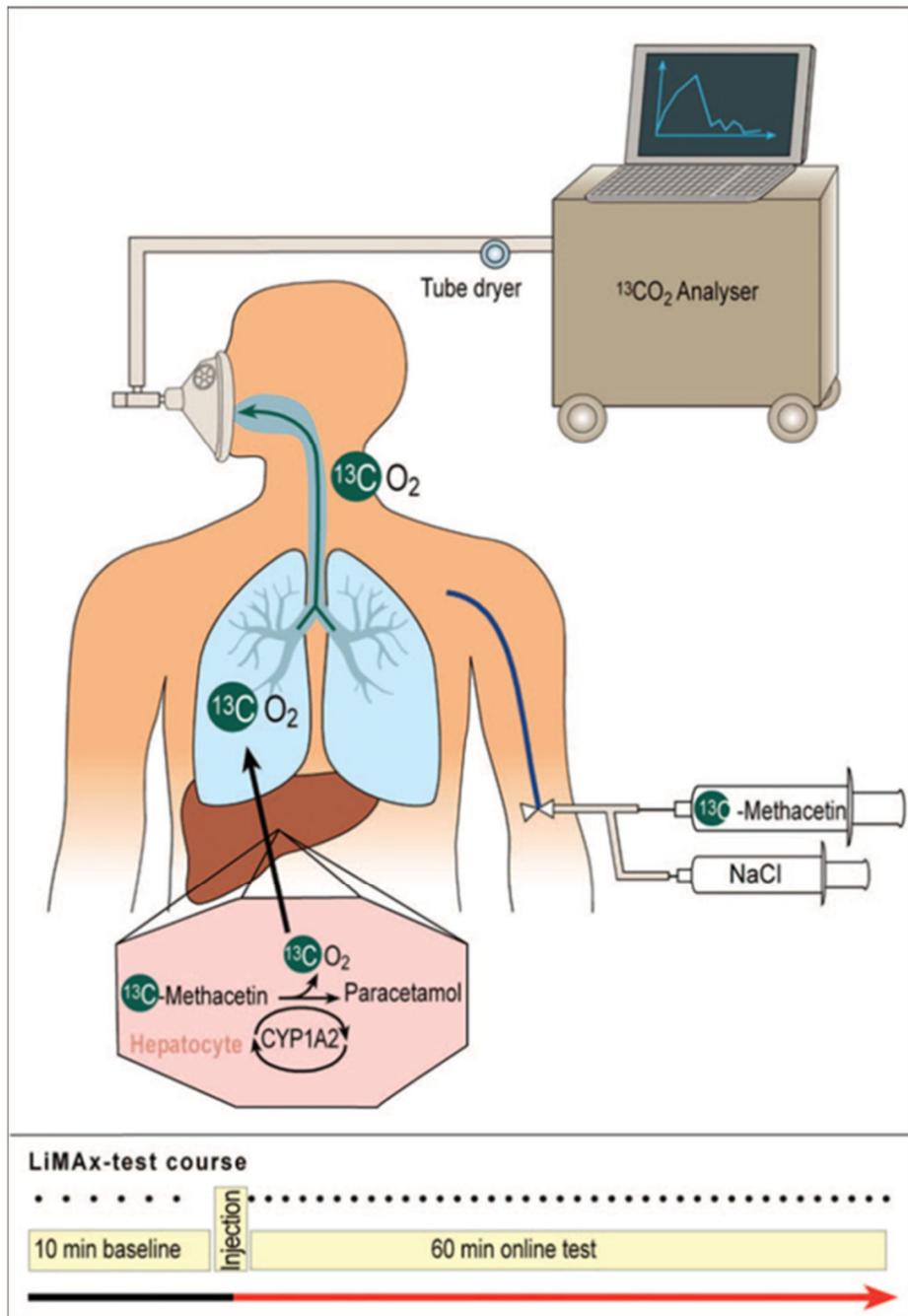


Abb. 1 Schema des LiMax-Tests; entnommen aus [25].

3.3.2 Indocyaningrün-Plasmadilutionsrate (ICG-PDR)

Der Indocyaningrün-Test (ICG-Test) ist ein Testverfahren, bei dem mittels des fluoreszierenden Indocyaningrün (ICG), eine Aussage über die Leberfunktion getroffen werden kann. ICG ist ein wasserlöslicher und nicht toxischer Farbstoff, der fast ausschließlich über die Leber und das Gallengangsystem eliminiert wird und nicht dem enterohepatischen Kreislauf unterliegt [23]. Nebenwirkungen, wie beispielsweise allergische Reaktionen, werden sehr selten beschrieben [27].

Die Plasmaverschwinderate des ICG im Blut wurde über die Pulsdensitometrie (DDG-2001K, Dye Densitogram Analyzer, Nihon Kohden, Tokio, Japan) bestimmt. Dieses Verfahren beruht auf den unterschiedlichen Absorptionsmaxima von ICG und oxygeniertem Hämoglobin bei 805 und 905 nm [28]. Dabei wird nach Eingabe definierter Patientendaten wie Körpergewicht, Körpergröße, aktuelle Hämoglobin-Konzentration und errechnete ICG-Menge am Gerät eine gewichtsangepasste und verdünnte Dosis (0,5 mg / kg Körpergewicht) der ICG-Lösung (ICG Pulsion[®], Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) intravenös als Bolus appliziert und mit 10ml destilliertem Wasser sowie 10ml Kochsalzlösung nachgespült. Ein Injektionssensor misst den genauen Injektionszeitpunkt. Über einen Finger-Clip (DDG Analyzer Finger-Probe TL-301P) wird nicht-invasiv, spektralphotometrisch, die im Blut befindliche ICG-Konzentration gemessen. Die ICG-Plasmadilutionsrate (ICG-PDR) wird in Prozent pro Minute angegeben und spiegelt die Abnahme der ICG-Konzentration im Blut im Vergleich zur ursprünglich injizierten Menge wieder [28]. Der Normalbereich der ICG-PDR liegt zwischen 18 und 25 %/min [27].

3.4 Definition der Organdysfunktion

- **Kardiale Dysfunktion:**

Eine kardiale Dysfunktion wurde wie folgt definiert:

Niedriges Herzminutenvolumen im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 5 trotz adäquater Volumengabe (Herzindexmessung mittels PiCCO, Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland), das eine dauerhafte Dobutamingabe erforderlich machte, um einen Herzindex $\geq 2,5$ zu erreichen [29].

- **Hämodynamische Dysfunktion:**

Als hämodynamische Dysfunktion wurde eine arterielle Hypotension im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 5 definiert, die trotz adäquater Volumengabe eine kontinuierliche Norepinephringabe erforderlich machte, um einen mittleren arteriellen Druck (MAD) von ≥ 65 mmHg sicher zu stellen [30].

- **Mikrozirkulatorische Dysfunktion:**

Eine mikrozirkulatorische Dysfunktion wurde als metabolische Azidose mit einem Anstieg des Serum-Laktats $> 4,4$ mmol/l während Tag 0 bis Tag 5 definiert [31].

- **Respiratorische Dysfunktion:**

Eine respiratorische Dysfunktion wurde definiert als respiratorische Insuffizienz, die eine mechanische Beatmungstherapie > 24 Stunden im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 10 erforderlich machte.

- **Hämatologische Dysfunktion:**

Ein Thrombozyten-Wert < 100 /nl wurde als hämatologische Dysfunktion definiert [32].

- **Renale Dysfunktion:**

Die renale Dysfunktion wurde nach den RIFLE-Kriterien definiert. Das Akronym RIFLE steht für Risiko (risk), Schaden (injury), Versagen (failure), Verlust (loss) und terminale Niereninsuffizienz (end stage kidney disease). Diese Einteilung beschreibt die Kriterien für die Stadieneinteilung der akuten Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von Serum-Kreatinin und Urin-Ausscheidung [33].

- **Leberversagen:**

Als Zeichen des Leberversagens wurden folgende Parameter definiert:

- INR > 1,5 [34],
- Anstieg des Serum-Bilirubins $\geq 70 \mu\text{mol/l}$ im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 10 [34-36],
- ICG-PDR-Werte $\leq 10,3\%/min$ im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 10 [37],
- LiMAx-Test < 100 $\mu\text{g/kg/h}$ im Zeitraum von Tag 0 bis Tag 10

3.5 Schweregrad der Sepsis

Um den Schweregrad der Sepsis besser einschätzen zu können, wurden intensivmedizinisch evaluierte Scores erhoben: Der APACHE-II-Score, der SOFA-Score sowie der SAPS-II-Score. Der APACHE-II-Score wurde an Tag 0 des Auftretens der Sepsis erhoben. SOFA- und SAPS-II-Scores wurden zu allen 4 Messzeitpunkten bestimmt. Folgende Parameter sind für die Bestimmung der Scores von Bedeutung:

Der APACHE-II Score setzt sich aus 3 Teilen zusammen [38]:

1. Aus dem Acute Physiology Score, der die Parameter Temperatur (rektal), mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, pH, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten und den Glasgow Coma Scale (GCS) beinhaltet.
2. Aus Punkten für die entsprechende Altersgruppe, so genannten Age Points.
3. Und den Chronic Health Points, die Angaben über den Gesundheitszustand des Patienten beinhalten.

Der SOFA- Score setzt sich aus folgenden Punkten zusammen:

Respiratorischer Zustand des Patienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), kardiovaskulärer Funktion (Hypotension), hämatologischer Funktion (Thrombozyten), Serum-Bilirubin, Glasgow Coma Scale und der renalen Funktion (Kreatinin oder Urin-Ausscheidung) [16].

Der SAPS-II-Score dient dazu, den physiologischen Zustand des Patienten besser quantifizieren zu können und beinhaltet verschiedene Laborwerte, Vitalparameter und Angaben zum Aufnahmestatus des Patienten [39].

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 22.0 (IBM SPSS 22.0, Armonk, NY, USA). Die Daten werden, wenn nicht anders erwähnt, als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit 25. und 75. Perzentil angegeben. Für die Analyse wurde ein kombinierter Studienendpunkt bestehend aus Tod nach ≤ 90 Tagen durch Sepsis und/oder Intensiv-Aufenthaltsdauer ≥ 30 Tagen (Gruppe A) gewählt. Im Gegensatz dazu hatten Patienten aus Gruppe B einen Intensiv-Aufenthalt von < 30 Tagen und überlebten 90 Tage. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mittels Fisher's-Exact-Test, Chi-Quadrat-Test sowie T-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Die Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve wurde bestimmt, um die Sensitivität und Spezifität des LiMax-Tests zu analysieren. Der negative Krankheitsverlauf wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht. Als statistisch signifikant galten p-Werte $< 0,05$. Unterschiede zwischen den Daten der verschiedenen Messtage wurden in Box-Plots dargestellt und mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für verbundene Stichproben untersucht. Hierbei galt als statistisch signifikant wenn $p < 0,05/3 \Rightarrow p < 0,0167$ nach α - Adjustierung war.

4. ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum zwischen Oktober 2011 und Februar 2013 wurden 32 Patienten, die an Sepsis, schwerer Sepsis oder septischen Schock nach den Diagnosekriterien der ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz erkrankten in die Studie eingeschlossen. Von den 32 eingeschlossenen Patienten konnten die Daten von 28 Patienten statistisch ausgewertet werden. 4 Patienten wurden für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt, da sich ihre Daten aus den folgenden Gründen nicht für die Auswertung eigneten (Tab. 3):

Tab. 3: Ausschlussgründe der primär eingeschlossenen Studienpatienten

Patienten-Nr.	Ausschlussgrund
6	Frühzeitiges Versterben (am Tag des Studieneinschlusses)
9	Verspäteter Patienteneinschluss (Überschreitung des Krankheitsbeginns um über 24 Stunden)
15	Versterben aufgrund eines Apoplexes nach deutlicher Besserung der Sepsis
20	Diagnose einer vorbestehenden Leberzirrhose nach Studieneinschluss

Bei den 28 ausgewerteten Patienten handelt es sich um 20 Männer und 8 Frauen im Alter von 67,09 Jahren ($\pm 10,5$) (Streubreite 36 bis 80). In 15 Fällen (53,6%) führten abdominale Erkrankungen zum Auftreten der Sepsis. Bei 9 Patienten (32,1%) wurden pulmonale Ursachen, bei weiteren 4 Patienten (14,3%) andere Ursachen als Auslöser der Sepsis festgestellt. Der Großteil der Patienten ($n=24$, 85,7%) erkrankte an einem septischen Schock, 2 Patienten an einer schweren Sepsis (7,1%) und 2 weitere Patienten an einer Sepsis (7,1%). Die Intensiv-Aufenthaltsdauer der 28 Patienten betrug 33 ± 45 Tage. 6 Patienten starben in der Zeit von 7 bis 52 Tagen nach Beginn der Sepsis. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs, Tabelle 5 zeigt die genauen Ursachen der Sepsis.

Tab. 4: Übersicht Patientencharakteristika

Patientenanzahl	28	Fokus der Sepsis	Sepsisdefinition
Alter (\pm SD)	67,09 ($\pm 10,5$)	Abdominal	15 (53,6%) Sepsis 2 (7,1%)
Geschlecht (m/w)	20 / 8	Pulmonal	9 (32,1%) Schwere Sepsis 2 (7,1%)
Intensivaufenthaltsdauer	33 ± 45	Andere	4 (14,3%) Septischer Schock 24 (85,7%)

Tab. 5: Ursachen der Sepsis der eingeschlossenen Patienten

Patient-Nr.	Fokus	Ursache
1	Abdominal	Peritonitis bei Duodenalstumpfinsuffizienz bei Z.n. Billroth II
2	Abdominal	Peritonitis bei Kolonperforation bei Sigma-Karzinom
3	Abdominal	Peritonitis bei Duodenalperforation
4	Abdominal	Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz bei Sigmaresektion
5	Abdominal	Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz der Descendorektostomie
7	Abdominal	Peritonitis bei Ileostomaaustriss
8	Pulmonal	Pneumonie
10	Andere	Bypassinfektion
11	Abdominal	Ischämie des Jejunum bei paralytischem Ileus
12	Abdominal	Peritonitis bei Rektumresektion bei Rektum-Karzinom
13	Andere	Bypassinfektion
14	Abdominal	Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz der Pankreatikogastrostomie
16	Pulmonal	Pneumonie
17	Pulmonal	Pneumonie
18	Pulmonal	Pneumonie
19	Abdominal	Peritonitis bei Kolonperforation
21	Pulmonal	Pneumonie
22	Pulmonal	Pneumonie
23	Abdominal	Peritonitis bei iatrogener Uterusperforation
24	Andere	Bypassinfektion
25	Abdominal	Peritonitis bei perforierter Sigmadivertikulitis
26	Pulmonal	Pneumonie
27	Pulmonal	Pneumonie
28	Abdominal	Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz der Ileorektostomie
29	Andere	Fremdkörper assoziierte Sepsis
30	Abdominal	Peritonitis bei Anastomoseninsuffizienz bei Sigmaresektion
31	Pulmonal	Pneumonie
32	Abdominal	Peritonitis bei Ösophagusperforation

4.2 Dynamische und statische Leberfunktionstests bei Sepsis im Vergleich

4.2.1 Ergebnisse der dynamischen Leberfunktionstests

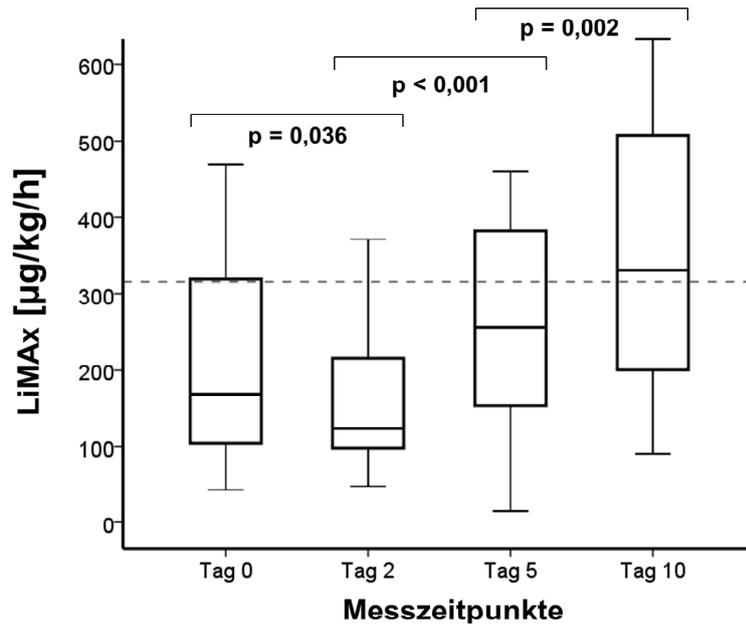
Der LiMAx-Test zur Bestimmung der Leberfunktion wurde bei allen Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Sepsis (Tag 0) sowie an den Tagen 2 und 5 durchgeführt. Am Tag 10 konnte der LiMAx-Test an 24 Patienten durchgeführt werden, da 4 Patienten zu diesem Messzeitpunkt bereits verstorben oder entlassen waren. Unerwünschte Wirkungen des intravenös verabreichten ^{13}C -Methacetin wurden zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

Die Ergebnisse des LiMAx-Tests zeigten am ersten Messzeitpunkt an Tag 0 nach Auftreten der Sepsis Mittelwerte von $208 \pm 131 \mu\text{g/kg/h}$ und sanken dann zum zweiten Messzeitpunkt an Tag 2 auf Werte von $165 \pm 93 \mu\text{g/kg/h}$. An Tag 5 stiegen die Werte auf $289 \pm 190 \mu\text{g/kg/h}$ und erreichten an Tag 10 $357 \pm 179 \mu\text{g/kg/h}$ (Abb. 1). Die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten zeigten zwischen Tag 0 und Tag 2 einen p-Wert von 0,036, zwischen Tag 2 und Tag 5 einen p-Wert von $< 0,001$ und zwischen Tag 5 und Tag 10 einen p-Wert von 0,02. Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den LiMAx-Ergebnissen an Tag 2 und Tag 5 (s. Abb. 2).

Der Median wies an Tag 0 einen Wert von $168,5 \mu\text{g/kg/h}$, an Tag 2 von $122,5 \mu\text{g/kg/h}$, an Tag 5 von $256 \mu\text{g/kg/h}$ sowie an Tag 10 von $330 \mu\text{g/kg/h}$ auf. Die LiMAx-Werte der septischen Patienten lagen an den Messzeitpunkten Tag 0, Tag 2 sowie Tag 5 unterhalb des Referenzbereiches. Die Ergebnisse des LiMAx-Tests zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 6 dargestellt.

Die Ergebnisse der ICG-PDR zeigten an Tag 0 Mittelwerte von $17,6 \pm 10,5 \text{ %/min}$, an Tag 2 von $16,2 \pm 10,4 \text{ %/min}$, an Tag 5 von $18,1 \pm 9,6 \text{ %/min}$ und an Tag 10 von $19,2 \pm 8,7 \text{ %/min}$. Die Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten ergaben zwischen Tag 0 und Tag 2 einen p-Wert von 0,821, zwischen Tag 2 und Tag 5 einen p-Wert von 0,017 und zwischen Tag 5 und Tag 10 einen p-Wert von 0,778. Als statistisch signifikant gilt somit der Unterschied zwischen Tag 2 und Tag 5 (s. Abb. 2). Die Ergebnisse der ICG-PDR zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Bestimmung der ICG-PDR konnte an 16 Messzeitpunkten (14,8%) aufgrund einer insuffizienten peripheren Zirkulation nicht durchgeführt werden (6-mal an Tag 0, 3-mal an Tag 2, 3-mal an Tag 5 und 4-mal an Tag 10). Der Median der ICG-PDR betrug an Tag 0 $15,7 \text{ %/min}$, an Tag 2 $14,2 \text{ %/min}$, an Tag 5 $18,0 \text{ %/min}$ sowie an Tag 10 $17,3 \text{ %/min}$. Bei der Bestimmung der ICG-PDR wurden keine unerwünschten Wirkungen des intravenös verabreichten Indocyaningrün-Farbstoffes beobachtet.

A



B

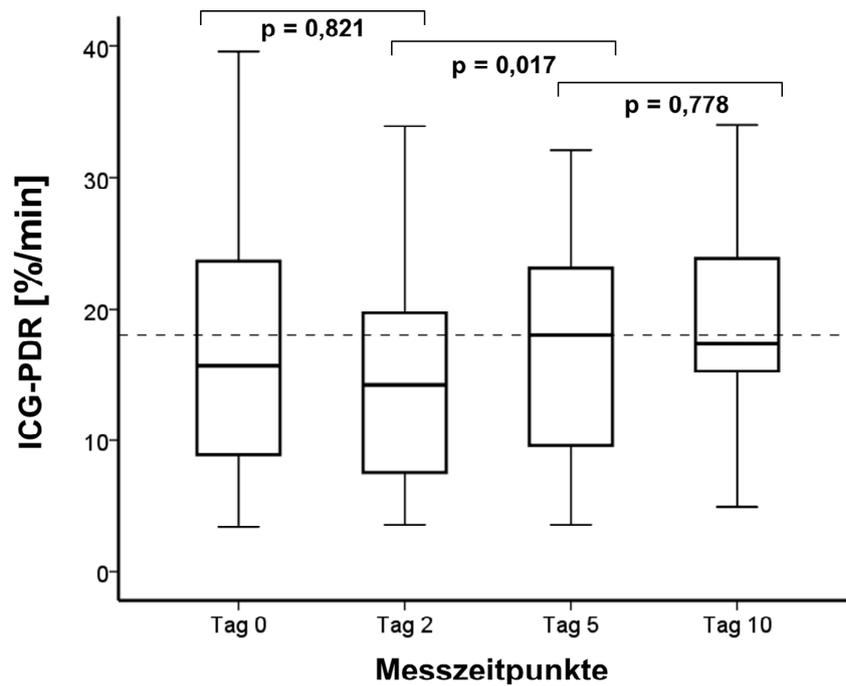


Abb. 2: Verlauf der dynamischen Leberfunktionstests während der Sepsis (A) Maximale Leberfunktionskapazität (LiMax) (B) Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR). Die Daten sind als Median mit 25. und 75. Perzentil angegeben. Als statistisch signifikant galten p-Werte $< 0,05$. Die horizontal gestrichelte Linie zeigt den Referenzwert. Modifiziert nach [40].

Tab. 6: Übersicht über den LiMAx- und ICG-PDR-Verlauf

Patienten-Nr.	LiMAx ($\mu\text{g/kg/h}$)				ICG-PDR (%/min)			
	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 10	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 10
1	372	262	262	433	23,6	13,7	23,1	24,7
2	85	223	223	542	3,4	4,1	13,1	34
3	125	105	116	183	²	7,5	7,6	8,4
4	43	76	85	177	²	²	13,5	15,9
5	71	60	15	120	8,9	7,5	4,9	7,9
7	169	170	176	91	4,8	17,6	²	²
8	182	124	97	191	9,4	5,7	3,6	²
10	384	271	221	508	16,9	16,5	15,8	20
11	334	206	458	401	34,3	40,9	44,6	39,6
12	150	119	284	280	14,3	16,3	18	17,7
13	430	197	417	¹	22,3	19,8	20	¹
14	107	116	250	342	10,1	9,7	12,5	15,5
16	107	81	121	171	6,7	9,7	8,6	4,9
17	262	226	378	555	27,8	38,2	26,5	19
18	191	48	145	291	6,2	4,5	9,6	16,9
19	168	199	306	507	17	17,8	20,4	16,9
21	60	105	325	409	²	3,6	9,1	²
22	138	74	161	¹	7,6	7,2	7,7	¹
23	101	152	192	520	22,3	13,6	22,9	32
24	421	371	411	572	39,6	²	26,9	21,1
25	151	121	239	270	²	²	19,1	15
26	469	254	790	825	35,6	14,2	26,4	24,5
27	66	96	101	210	13,5	18,6	²	²
28	226	180	367	318	26,7	28,9	²	23,1
29	296	264	288	431	14,4	14,1	15,9	11,8
30	367	361	826	¹	²	33,9	32,1	¹
31	303	353	387	¹	22,2	25,2	28,1	¹
32	56	82	460	230	²	19,7	22	16

¹ Patienten zum Messzeitpunkt bereits entlassen oder verstorben² Fehlgeschlagene Messung

4.2.2 Ergebnisse der statischen Leberfunktionstests

Die statischen Leberfunktionsparameter Serum-Bilirubin, INR sowie die Transaminasen AST und ALT wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Sepsis (Tag 0) und täglich bis zum Tag 10 bestimmt. Die Ergebnisse der statischen Leberfunktionsparameter an Tag 0, Tag 2, Tag 5 sowie Tag 10 werden in nachfolgender Tabelle dargestellt (Tab. 7). Abb. 3 zeigt nachfolgend den Verlauf der statischen Leberfunktionsparameter über den gesamten Untersuchungszeitraum. Die Referenzbereiche sind in Abb. 3 gekennzeichnet.

Tab. 7: Übersicht statische Leberfunktionsparameter

	Tag 0	Tag 2	Tag 5	Tag 10
Serum-Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)				
Mittelwert \pm SD	16,68 \pm 16,26	22,42 \pm 24,98	27,55 \pm 40,25	25,45 \pm 38,39
Median	9,4	10,26	10,26	10,26
INR				
Mittelwert \pm SD	1,5 \pm 0,3	1,4 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2
Median	1,5	1,4	1,3	1,2
AST (U/l)				
Mittelwert \pm SD	726 \pm 2510	438 \pm 1419	84 \pm 112	55 \pm 53
Median	32	49	40	32
ALT (U/l)				
Mittelwert \pm SD	316 \pm 998	224 \pm 711	85 \pm 214	50 \pm 55
Median	29	28	27	31

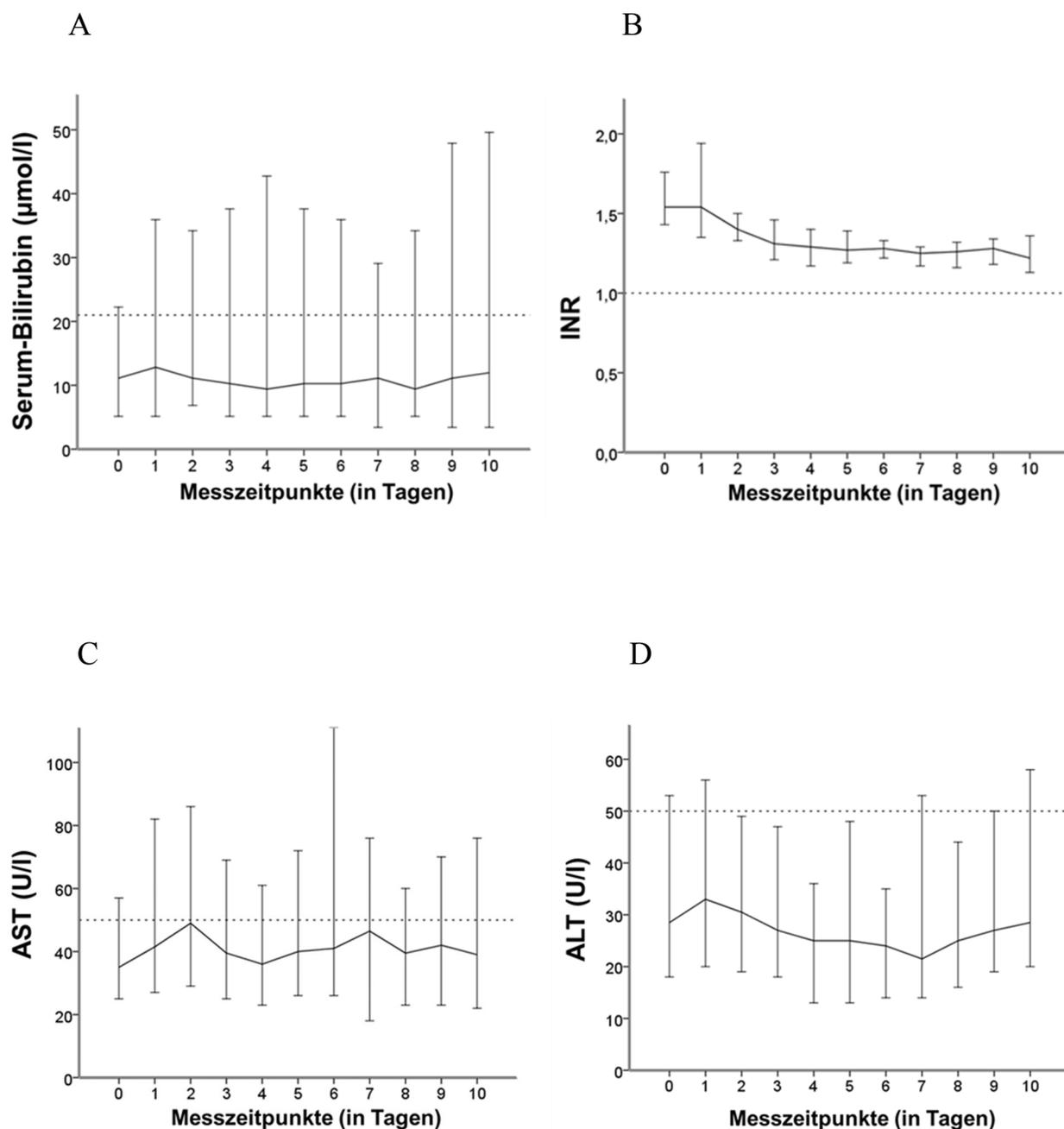


Abb. 3: Verlauf der statischen Leberfunktionstests während der Sepsis (A) Serum-Bilirubin (B) INR (C) Aspartat-Aminotransferase (AST) (D) Alanin-Aminotransferase (ALT). Die Daten sind als Median mit 25. und 75. Perzentil angegeben. Als statistisch signifikant galten p -Werte $< 0,05$. Die horizontal gestrichelte Linie zeigt den Referenzwert.

4.3 Zusammenhang zwischen den Leberfunktionstests und dem Krankheitsverlauf

Um den Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Leberfunktionstests und dem Krankheitsverlauf zu untersuchen, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe A: Patienten, die nach 90 Tagen gestorben sind oder einen Aufenthalt auf der Intensivstation von mehr als 30 Tagen hatten; Gruppe B: Patienten, die 90 Tage überlebt haben und einen Aufenthalt ≤ 30 Tage auf der Intensivstation hatten. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Patientencharakteristika zu Beginn der Sepsis.

Tab. 8: Übersicht der Patientencharakteristika zu Beginn der Sepsis

	Gruppe A	Gruppe B	
	<i>Gestorben oder Intensivstation- Aufenthalt ≥ 30 Tage</i>	<i>Überlebt und Intensivstation- Aufenthalt < 30 Tage</i>	p-Wert
Patientenzahl	14	14	
Alter (\pm SD)	64 \pm 8 (50-80)	67 \pm 13 (35-80)	0,48
Geschlecht (m/w)	11 / 3	9 / 5	0,68
Fokus der Sepsis			0,36
Abdominal	7	8	
Pulmonal	6	3	
Andere	1	3	
Sepsisdefinition			0,34
Sepsis	0	2	
Schwere Sepsis	1	1	
Septischer Schock	13	11	
APACHE-II-Score	34,9 \pm 8,4	19,1 \pm 6,4	< 0,001
SOFA-Score	11,4 \pm 4,8	3,86,9 \pm	0,017
SAPS-II-Score	59,1 \pm 19,6	44,4 \pm 16,1	0,043
LiMAx [μ g/kg/h]	127 \pm 88	289 \pm 117	< 0,001
ICG-PDR [%/min]	8,8 \pm 4,0	25,0 \pm 8,2	< 0,001
Bilirubin [μ mol/l]	22 \pm 18	11 \pm 13	0,084
INR	1,7 \pm 0,32	1,35 \pm 0,19	0,002
AST[U/l]	1422 \pm 3469	30 \pm 11	0,157
ALT [U/l]	605 \pm 1373	27 \pm 17	0,139

Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben; die p-Werte wurden mittels Fisher`s-Exact-Test oder T-Test für unverbundene Stichproben berechnet. Als statistisch signifikant galten p-Werte $< 0,05$.

4.3.1 Zusammenhang dynamischer Leberfunktionstests mit dem Krankheitsverlauf

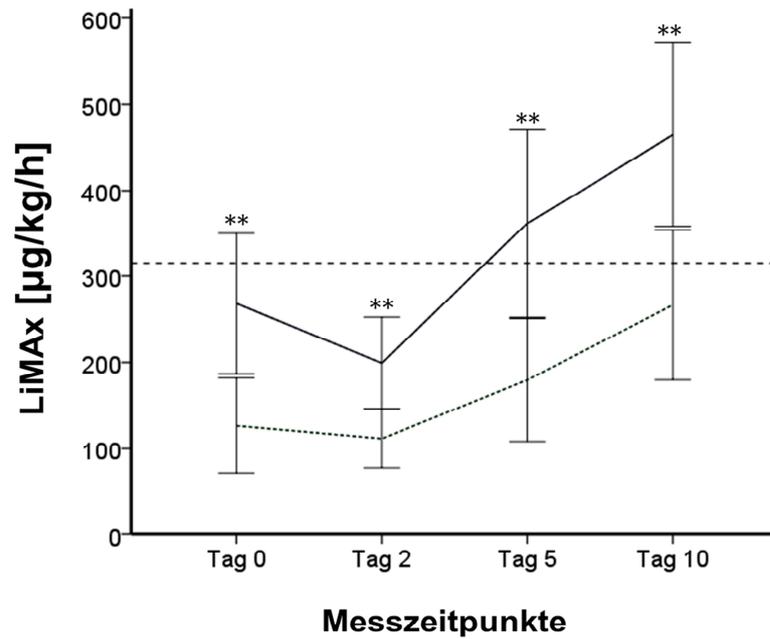
Die LiMAx-Ergebnisse der Gruppe A ergaben an Tag 0 einen Mittelwert von $127,43 \pm 88,17$ $\mu\text{g/kg/h}$, an Tag 2 von $109,07 \pm 55,8$ $\mu\text{g/kg/h}$, an Tag 5 von $178,29 \pm 113,13$ $\mu\text{g/kg/h}$ sowie an Tag 10 von $266,54 \pm 143,6$ $\mu\text{g/kg/h}$. Gruppe B zeigte hingegen Ergebnisse von $289,29 \pm 117,0$ $\mu\text{g/kg/h}$ an Tag 0, von $221,64 \pm 89,98$ $\mu\text{g/kg/h}$ an Tag 2, von $400,36 \pm 188,55$ $\mu\text{g/kg/h}$ an Tag 5 sowie von $464,73 \pm 159,4$ $\mu\text{g/kg/h}$ an Tag 10.

Der Mittelwert der LiMAx-Ergebnisse der Gruppe A war damit zu allen Messzeitpunkten niedriger als der Mittelwert der LiMAx-Ergebnisse der Gruppe B. Der Vergleich der LiMAx-Werte der Gruppe A und B zeigte signifikante Unterschiede für Tag 0 ($p < 0,001$), Tag 2 ($p < 0,001$), Tag 5 ($p = 0,001$) sowie Tag 10 ($p = 0,004$) (s. Abb. 4).

Die ICG-PDR der Gruppe A ergab an Tag 0 ein Ergebnis von $8,8 \pm 4,05$ $\%/min$, an Tag 2 von $9,95 \pm 5,92$ $\%/min$, an Tag 5 von $10,67 \pm 5,06$ $\%/min$ sowie an Tag 10 von $15,5 \pm 8,56$ $\%/min$. Gruppe B zeigte hingegen an Tag 0 Werte von $25,01 \pm 8,2$ $\%/min$, an Tag 2 von $23,05 \pm 10,11$ $\%/min$, an Tag 5 von $24,92 \pm 7,49$ $\%/min$ sowie an Tag 10 von $22,31 \pm 7,94$ $\%/min$.

Der Mittelwert der ICG-PDR der Gruppe A zeigte zu allen Messzeitpunkten niedrigere Werte als der Mittelwert der ICG-PDR der Gruppe B. Der Vergleich der ICG-PDR-Werte der beiden Gruppen zeigte signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B an Tag 0 ($p < 0,001$), an Tag 2 ($p = 0,001$) sowie an Tag 5 ($p < 0,001$), nicht an Tag 10 ($p = 0,082$) (s. Abb. 4).

A



B

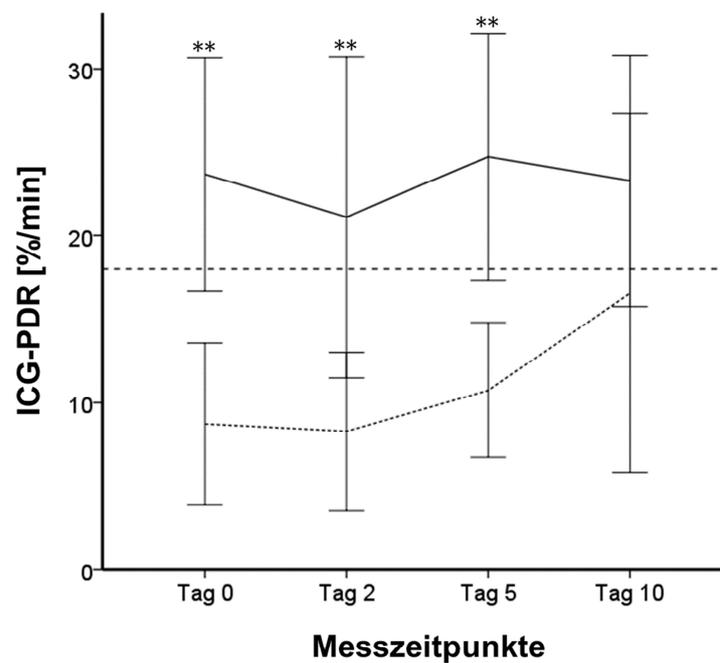


Abb. 4: Verlauf der dynamischen Leberfunktionsparameter der Gruppen A und B (A) LiMAX (B) ICG-PDR. Gestrichelte Kurve: Gruppe A; Durchgezogene Kurve: Gruppe B. Die Daten sind als Mittelwerte mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Die horizontal gestrichelte Linie zeigt den Referenzwert. $**p < 0,01$. Modifiziert nach [40].

4.3.2 Zusammenhang statischer Leberfunktionstests mit dem Krankheitsverlauf

Die Serum-Bilirubin-Werte der Gruppe A ergaben an Tag 0 einen Mittelwert von $21,9 \pm 18,09$ $\mu\text{mol/l}$, an Tag 2 von $35,43 \pm 28,15$ $\mu\text{mol/l}$, an Tag 5 von $46,18 \pm 50,83$ $\mu\text{mol/l}$ sowie an Tag 10 von $42,76 \pm 47,48$ $\mu\text{mol/l}$. Gruppe B zeigte Ergebnisse von $11,36 \pm 12,7$ $\mu\text{mol/l}$ an Tag 0, von $9,4 \pm 11,79$ $\mu\text{mol/l}$ an Tag 2, von $8,92 \pm 5,7$ $\mu\text{mol/l}$ an Tag 5 sowie $6,7 \pm 4,16$ $\mu\text{mol/l}$ an Tag 10. Der Vergleich der Serum-Bilirubin-Werte der Gruppe A und B zeigte einen signifikanten Unterschied für Tag 2 ($p < 0,004$), Tag 5 ($p = 0,011$) sowie Tag 10 ($p = 0,015$), keinen signifikanten Unterschied für Tag 0 ($p < 0,084$) (s. Abb. 5).

Der INR der Gruppe A ergab an Tag 0 einen Mittelwert von $1,7 \pm 0,32$, an Tag 2 von $1,49 \pm 0,28$, an Tag 5 von $1,32 \pm 1,16$ sowie an Tag 10 von $1,35 \pm 0,2$ (Mittelwert und Standardabweichung). Gruppe B zeigte an Tag 0 Mittelwerte von $1,35 \pm 1,86$, an Tag 2 von $1,36 \pm 0,16$, an Tag 5 von $1,22 \pm 0,14$ sowie an Tag 10 von $1,14 \pm 0,09$. Der Vergleich der INR-Werte der beiden Gruppen zeigte signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und Gruppe B an Tag 0 ($p < 0,002$) sowie an Tag 10 ($p = 0,003$). An Tag 2 ($p = 0,16$) und an Tag 5 ($p < 0,1$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (s. Abb. 5).

Die AST-Werte der Gruppe A ergaben an Tag 0 einen Mittelwert von $1422,21 \pm 3469,46$ U/l, an Tag 2 von $827,21 \pm 1962,69$ U/l, an Tag 5 von $134,29 \pm 141,84$ U/l sowie an Tag 10 von $82,08 \pm 64,02$ U/l. Gruppe B zeigte Mittelwerte von $30,06 \pm 11,29$ U/l an Tag 0, von $47,96 \pm 48,2$ U/l an Tag 2, von $33,74 \pm 18,48$ U/l an Tag 5 sowie $27,69 \pm 10,14$ U/l an Tag 10. Der Vergleich der AST-Werte der Gruppe A und B zeigte einen signifikanten Unterschied für Tag 5 ($p = 0,014$) sowie Tag 10 ($p = 0,006$), keine signifikanten Unterschiede für Tag 0 ($p < 0,145$) und Tag 2 ($p < 0,15$) (s. Abb. 5).

Die ALT-Werte der Gruppe A ergaben an Tag 0 einen Mittelwert von $605,07 \pm 1373,03$ U/l, an Tag 2 von $419,93 \pm 983,27$ U/l, an Tag 5 von $143,36 \pm 296,01$ U/l sowie an Tag 10 von $70,54 \pm 72,47$ U/l. Gruppe B zeigte Mittelwerte von $27,0 \pm 17,01$ U/l an Tag 0, von $28,57 \pm 13,35$ U/l an Tag 2, von $26,64 \pm 13,63$ U/l an Tag 5 sowie $28,85 \pm 11,33$ U/l an Tag 10. Der Vergleich der ALT-Werte der Gruppe A und B zeigte keine signifikanten Unterschiede für Tag 0 ($p < 0,127$), Tag 2 ($p < 0,148$), Tag 5 ($p = 0,153$) und Tag 10 ($p = 0,052$) (s. Abb. 5).

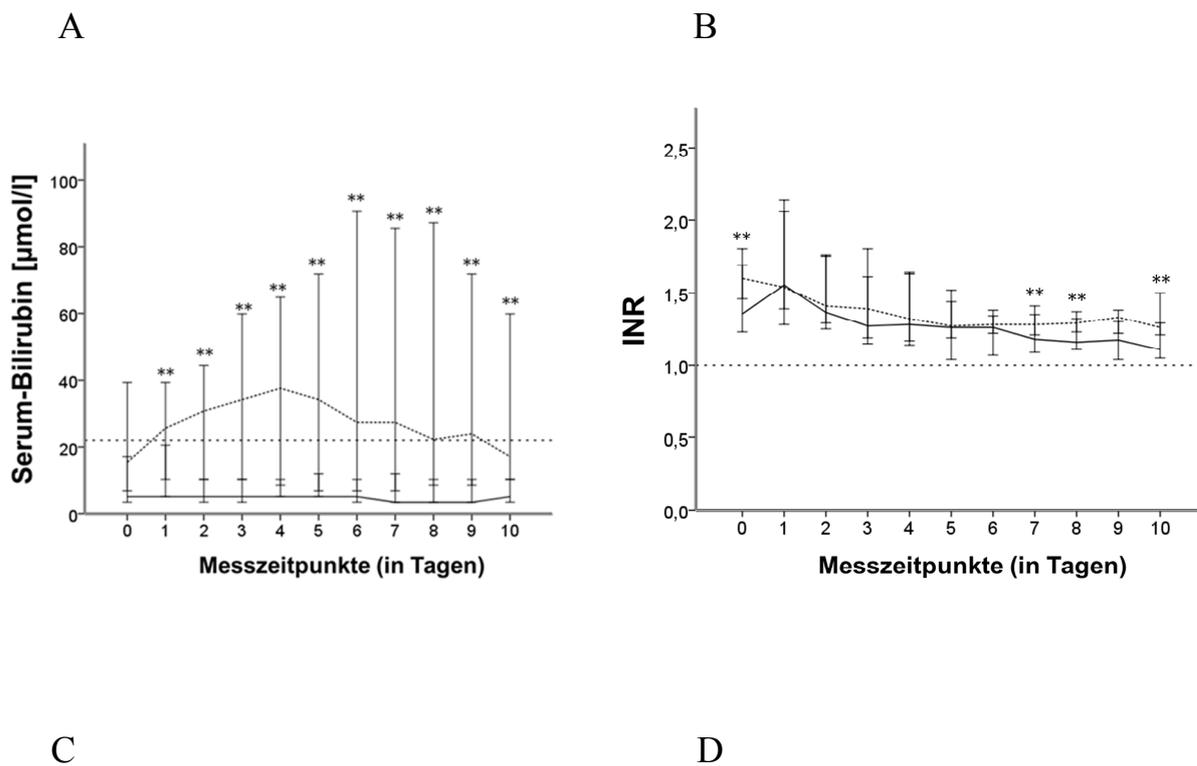


Abb. 5: Verlauf der statischen Leberfunktionsparameter der Gruppen A und B (A) Serum-Bilirubin (B) INR (C) AST (D) ALT. Gestrichelte Kurven: Gruppe A; Durchgezogene Kurven: Gruppe B. Die Daten sind als Median mit 25. und 75. Perzentil dargestellt. Die horizontal gestrichelte Linie zeigt den Referenzwert. $**p < 0,05$.

4.4 Vorhersage negativer Krankheitsverlauf mittels ROC-Analyse

4.4.1 Ergebnisse der ROC-Analyse

Für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufs ergab die ROC-Analyse den besten Cutoff-Wert für einen minimalen LiMAx-Wert von 100 µg/kg/h (AUROC 0,939; $p < 0,001$). Ein LiMAx-Wert < 100 µg/kg/h prognostizierte mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 77% den negativen Krankheitsverlauf des Patienten (s. Abb. 6).

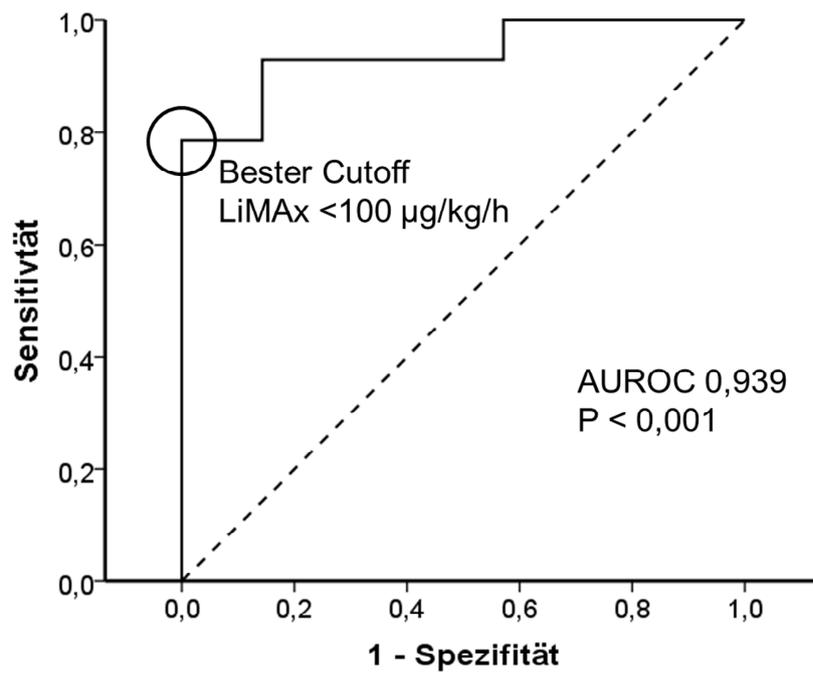
Die ROC-Analyse für die ICG-PDR ergab den besten Cutoff-Wert von 10,3 %/min (AUROC 0,929; $p = 0,001$). Ein ICG-PDR-Wert $\leq 10,3$ %/min prognostizierte mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 70% den negativen Krankheitsverlauf des Patienten (s. Abb. 6).

4.4.2 Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse

Von den 28 eingeschlossenen Patienten verstarben 6 Patienten (21,4%) innerhalb von 7 bis 52 Tagen nach Auftreten der Sepsis. Alle verstorbenen Patienten ($n = 6$) zeigten an mindestens einem der vier Messzeitpunkte einen LiMAx-Werte < 100 µg/kg/h; davon zwei der Patienten an Tag 0, 4 der Patienten an Tag 2, 2 der Patienten an Tag 5 sowie 1 Patient an Tag 10. Der negative Vorhersagewert betrug 100%; der positive Vorhersagewert 54% (s. Abb. 7).

4 der 6 verstorbenen Patienten zeigten an mindestens einem der 4 Messzeitpunkten ICG-PDR-Werte unter 10,3 %/min; davon 4 der Patienten an Tag 0, 3 der Patienten an Tag 2, 3 der Patienten an Tag 5 sowie 1 Patient an Tag 10. Der negative Vorhersagewert betrug 90%, der positive Vorhersagewert 60% (s. Abb. 7).

A



B

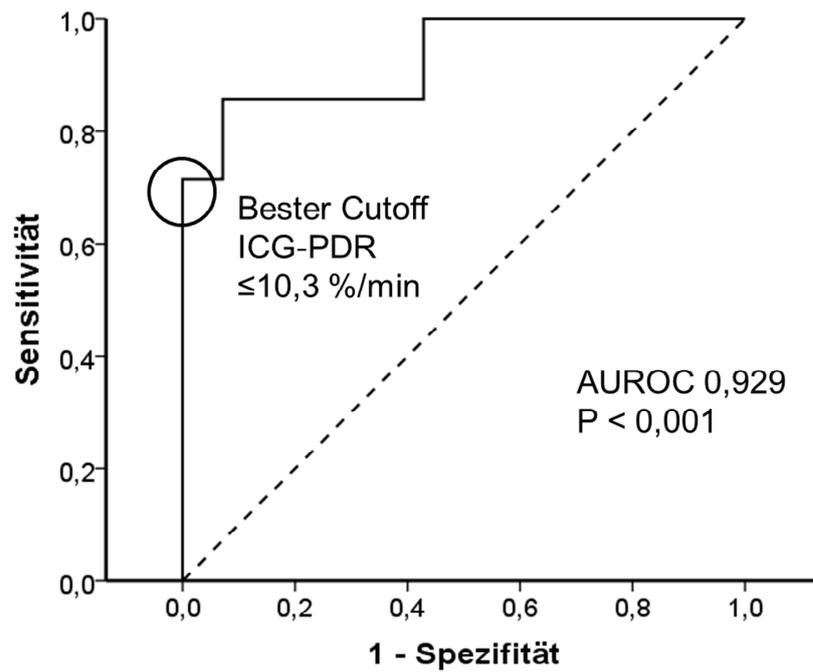
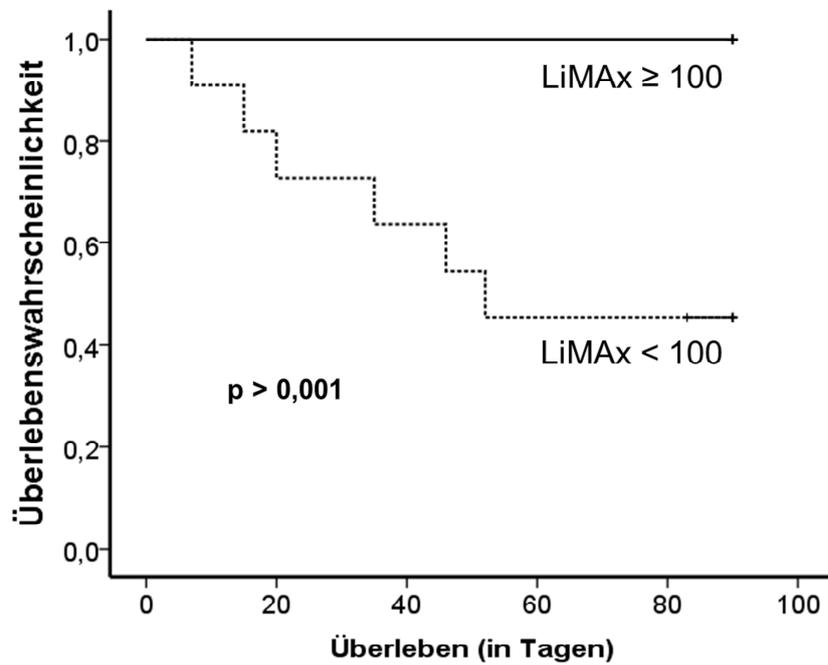


Abb. 6: ROC-Kurve für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufes (A) LiMAx (B) ICG-PDR. Spezifität und Sensitivität für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufes für LiMAx <math>< 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math> und für ICG-PDR $\leq 10,3 \%/ \text{min}$. Modifiziert nach [40].

A



B

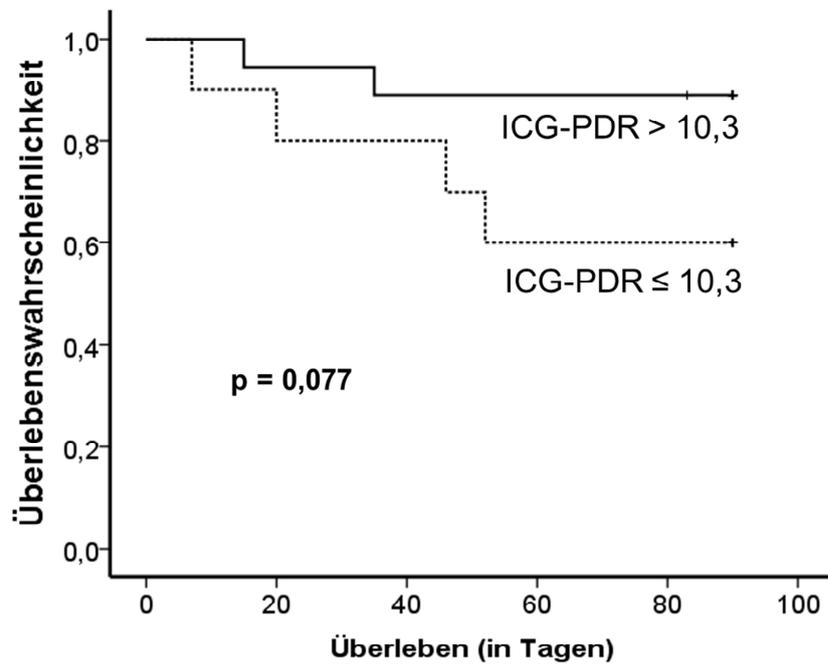


Abb. 7: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse über 90 Tage (A) $\text{LiMAx} < 100 \mu\text{g/kg/h}$ (B) $\text{ICG-PDR} \leq 10,3 \text{ \%/min}$. Statistische Analyse mittels Log-Rank-Test. Modifiziert nach [40].

4.5 Zusammenhang zwischen LiMAX-Test und dem Schweregrad der Sepsis

Um den Schweregrad der Sepsis besser einschätzen zu können, wurden intensivmedizinisch evaluierte Scores erhoben: Der APACHE-II-Score, der SOFA-Score sowie der SAPS-II-Score. Der APACHE-II-Score wurde an Tag 0 des Auftretens der Sepsis erhoben. SOFA- und SAPS-II-Scores wurden zu allen 4 Messzeitpunkten bestimmt. Die Ergebnisse der Scores wurden mit den LiMAX-Ergebnissen verglichen und in Gruppen nach LiMAX-Werten \geq sowie $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ aufgeteilt (Tab. 9).

Tab. 9: Übersicht über APACHE-II-, SOFA- und SAPS-II-Score

LiMAX	APACHE-II-Score		SOFA-Score		SAPS-II-Score	
	$\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$	$< 100 \mu\text{g/kg/h}$	$\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$	$< 100 \mu\text{g/kg/h}$	$\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$	$< 100 \mu\text{g/kg/h}$
Tag 0	21,31 \pm 8,62	34,55 \pm 9,04	6,93 \pm 4,42	12,7 \pm 3,13	47,75 \pm 17,28	61,18 \pm 18,85
Tag 2			7,00 \pm 4,43	11,55 \pm 4,66	42,94 \pm 14,15	55,91 \pm 24,63
Tag 5			7,69 \pm 5,09	12,18 \pm 5,96	46,38 \pm 23,71	55,73 \pm 20,00
Tag 10			4,63 \pm 2,67	8,67 \pm 4,15	44,88 \pm 11,24	49,40 \pm 16,73

APACHE-II-, SOFA- und SAPS-II-Score der Patienten mit einem LiMAX-Ergebnis \geq oder $< 100 \mu\text{g/kg/h}$. Die Daten sind als Mittelwert + Standardabweichung angegeben.

Der Mittelwert des APACHE-II-Score der Patienten mit LiMAX-Werten $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ lag bei 34,55 \pm 9,04; der Mittelwert der Patienten mit LiMAX-Werten $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$ betrug 21,31 \pm 8,62. Patienten mit LiMAX-Werten $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ hatten signifikant höhere APACHE-II Werte als Patienten mit LiMAX-Werten $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$ ($p = 0,001$) (s. Abb. 8).

Der Mittelwert des SOFA-Scores der Patienten mit LiMAX-Werten $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ lag an Tag 0 bei 12,7 \pm 3,13; der Mittelwert des SOFA-Scores der Patienten mit LiMAX-Werten $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$ betrug 6,93 \pm 4,42. (Tag 2: 11,55 \pm 4,66 und 7,00 \pm 4,43; Tag 5: 12,18 \pm 5,96 und 7,69 \pm 5,09; Tag 10: 8,67 \pm 4,15 und 4,63 \pm 2,67).

Der Vergleich der SOFA-Scores der Patienten, die LiMAX-Ergebnisse $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ aufwiesen mit den SOFA-Scores, der Patienten, die LiMAX-Werte $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$ aufwiesen, zeigte signifikante Unterschiede an Tag 0 ($p = 0,002$), an Tag 2 ($p = 0,017$) sowie an Tag 10 ($p = 0,033$). An Tag 5 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,059$) (s. Abb. 8).

Der Mittelwert des SAPS-II-Scores der Patienten mit LiMAX-Werten $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ lag an Tag 0 bei 61,18 \pm 18,85; der Mittelwert des SAPS-II-Scores der Patienten mit LiMAX-Werten ≥ 100

$\mu\text{g/kg/h}$ betrug $47,75 \pm 17,28$. (Tag 2: $55,91 \pm 24,63$ und $42,94 \pm 14,15$; Tag 5: $55,73 \pm 20,0$ und $46,38 \pm 23,71$; Tag 10: $49,40 \pm 16,73$ und $44,88 \pm 11,24$).

An Tag 0 ($p = 0,037$) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den SAPS-II-Werte der Patienten, die LiMAx-Ergebnisse $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ hatten, und den SAPS-II-Werte der Patienten, die LiMAx-Ergebnisse $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$ hatten, festgestellt werden. Für die anderen Messzeitpunkte gab es keine signifikanten Unterschiede (Tag 2: $p = 0,094$, Tag 5: $p = 0,315$, Tag 10: $p = 0,522$) (s. Abb. 8).

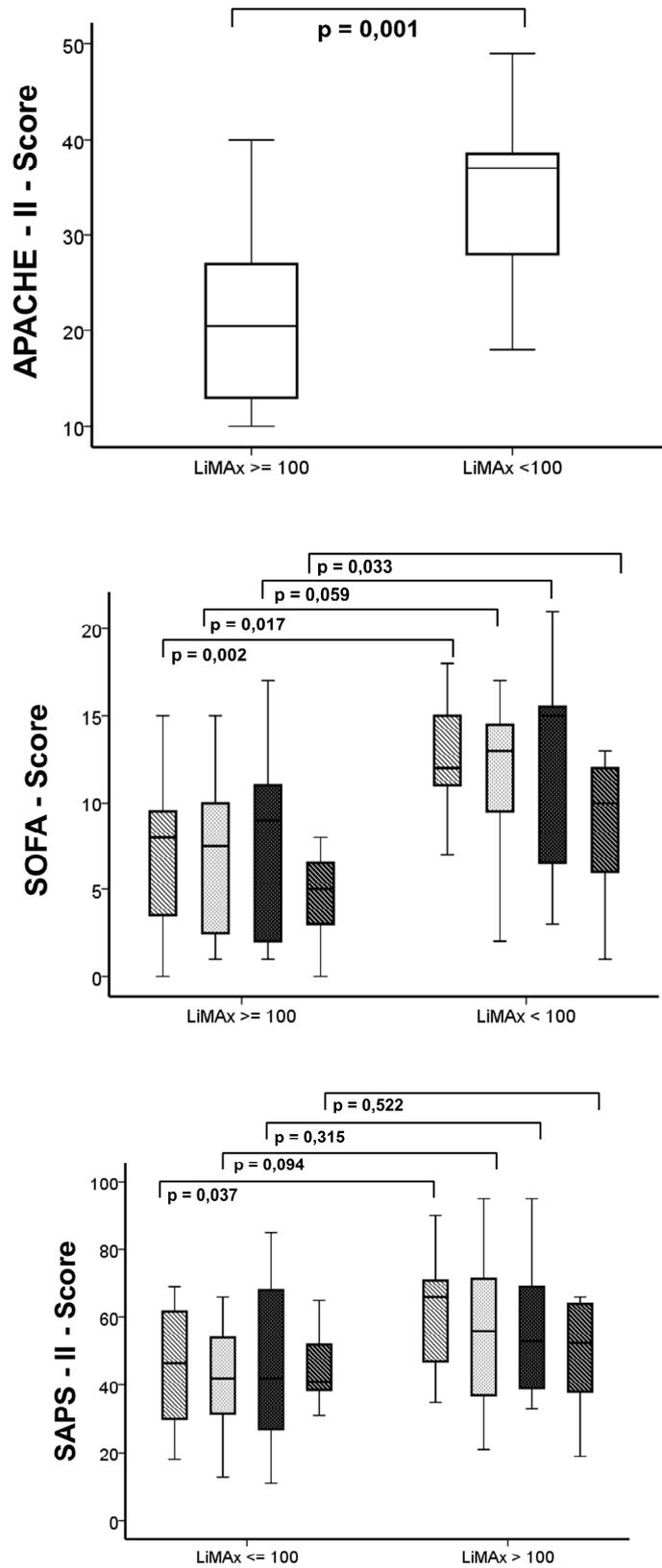


Abb. 8: Darstellung der APACHE-II-, SOFA- und SAPS-II-Scores der Patienten mit LiMAX-Werte \geq und $<$ 100 μ g/kg/h. Die Werte sind als Median und Standardabweichung dargestellt.

4.6 Einfluss der Organdysfunktion auf die Intensiv-Aufenthaltsdauer und die Mortalität

Im Rahmen der Sepsis kam es bei den 28 Patienten zu unterschiedlichen Funktionsverlusten der Organsysteme. 9 (32,1%) der 28 Patienten entwickelten eine kardiale Dysfunktion. 22 (78,6%) Patienten zeigten hämodynamische, 9 (32,1%) Patienten mikrozirkulatorische, 11 (39,3%) Patienten hämatologische und 17 (60,7%) Patienten respiratorische Funktionsstörungen. 11 (39,3%) Patienten erlitten ein akutes Nierenversagen und 6 (21,4%) Patienten ein Leberversagen. Tabelle 10 zeigt die Korrelation zwischen spezifischer Organdysfunktion, Intensiv-Aufenthaltsdauer und Mortalität.

Ein respiratorisches Versagen ($p = 0,009$), ein Nierenversagen ($p = 0,021$) und ein Leberversagen (definiert durch den LiMAX-Test und die ICG-PDR mit $p = 0,005$ und $p = 0,028$) gingen mit einer längeren Intensiv-Aufenthaltsdauer einher. Ein respiratorisches Versagen ($p = 0,033$) und ein Leberversagen (definiert durch den LiMAX-Test $p = 0,001$) korrelierten mit einer erhöhten Mortalitätsrate.

Tab. 10: Einfluss des Organversagens auf die Intensiv-Aufenthaltsdauer und die Mortalität

Organversagen	Definition	n (%)	LOS (Tage)	p - Wert	Mortalität	p - Wert
Kardial	Niedrige Ejektionsfraktion, Dobutamin erforderlich	9 (32.1)	34±24 vs. 33±21	0.87	44.4 vs. 10.5	0.064
Häodynamisch	Hypotension, Norepinephrin erforderlich	22 (78.6)	37±23 vs. 19±10	0.067	27.3 vs. 0.0	0.2
Mikrozirkulatorisch	Serum-Laktat > 4,4mmol/l	9 (32.1)	34±24 vs. 32±22	0.85	44.4 vs. 10.5	0.064
Hämatologisch	Thrombozyten < 100 /nl	11 (39.3)	40±24 vs. 28±20	0.18	27.3 vs. 17.6	0.44
Respiratorisch	Respiratorische Insuffizienz mit Beatmungspflicht > 24 Stunden	17 (60.7)	41±24 vs. 21±10	0.009	35.5 vs. 0.0	0.033
Renal	Serum-Kreatinin > 212 µmol/l oder zweifacher Anstieg	14 (50)	40±26 vs. 27±15	0.121	28.6 vs. 14.3	0.32
Nierenversagen	Serum-Kreatinin > 318 µmol/l oder dreifacher Anstieg	11 (39.3)	46±25 vs. 25±14	0.021	36.4 vs. 11.8	0.14
Leberversagen	Bilirubin ≥ 70 µmol/l	6 (21.4)	47±31 vs. 29±17	0.24	33.3 vs. 18.2	0.38
	INR > 1,5	15 (53.6)	40±25 vs. 26±14	0.09	26.7 vs. 15.4	0.40
	ICG-PDR ≤ 10,3%/min	10 (35.7)	48±21 vs. 25±17	0.005	40.0 vs. 11.1	0.098
	LiMax < 100 µg/kg/h	11 (39.3)	44±19 vs. 26±21	0.028	54.5 vs. 0.0	0.001

Unterschiede der Intensiv-Aufenthaltsdauer (LOS) und der Mortalität in Abhängigkeit eines Organversagens. Die Daten sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Modifiziert nach [40].

5. DISKUSSION

5.1 Hintergrund der Studie

Eine Leberdysfunktion im Rahmen einer Sepsis hat starke Auswirkungen auf die Mortalität und Morbidität kritisch kranker Patienten [18]. Dennoch zeigen die in der klinischen Routine etablierten Leberfunktionstests Schwächen. Viele Leberfunktionstests können zwar über Teilfunktionen der Leber eine Aussage treffen, jedoch nicht das Leberversagen quantifizieren oder eine valide Prognose bezüglich der Mortalität abgeben. Insbesondere die statischen Leberfunktionsparameter, steigen oft erst an, wenn der Leberschaden bereits vorangeschritten ist. Der am weitesten verbreitete dynamische Leberfunktionstest, die ICG-PDR, gibt primär Auskunft über die Transportfunktion der Leber über das Gallengangsystem [37]. Zwar wurde die ICG-PDR bereits mehrfach als geeigneter dynamischer Leberfunktionstest zur Beurteilung der hepatischen Funktion beschrieben [20, 27, 41, 42], es ist allerdings auch bekannt, dass diese von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird: unter anderem durch den hepatischen Blutfluss [20, 43], durch Störungen der Kinetik in hämodynamisch instabilen Phasen [44], durch Hyperbiliruinämie [45] sowie durch Cholestase [46]. Diese Faktoren können in der Sepsis ebenfalls stark beeinflusst sein und schränken somit die diagnostische Wertigkeit der ICG-PDR bezüglich der Leberfunktion in der Sepsis in hohem Maße ein.

Es stellt sich somit die Frage, ob die bisher in der klinischen Routine eingesetzten Leberfunktionstests für die Diagnostik der Leberdysfunktion in der Sepsis geeignet sind oder ob der LiMAx-Test, ein neuer, dynamischer Leberfunktionstests, der die maximale metabolische Funktionskapazität der Leber widerspiegelt, die hepatische Dysfunktion in der Sepsis frühzeitiger und verlässlicher diagnostizieren kann.

Der LiMAx-Test wurde bereits in der Diagnostik der Leberfunktion nach Leberteilresektion und Transplantation erfolgreich beschrieben [25, 47-49]. In dieser Studie sollte der LiMAx-Test erstmalig in der Diagnostik bei Leberinsuffizienz in der Sepsis genauer untersucht werden. Die ICG-PDR diene dabei als Vergleichsparameter. Des Weiteren wurden dynamische und statische Leberfunktionstests im Hinblick auf Krankheitsverlauf, Mortalität und Intensiv-Aufenthaltsdauer miteinander verglichen.

5.2 Dynamische und statische Leberfunktionstests im Vergleich

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass es bei septischen Patienten zu pathologisch erniedrigten LiMAx-Werten innerhalb der ersten 2 Tage nach Beginn der Sepsis kommt. Im Gesamtkollektiv stiegen die LiMAx-Werte bis zum 10. Tag wieder in den Normalbereich an. Eine ähnliche Dynamik des LiMAx-Tests wurde bei Patienten nach Leberresektion beobachtet. Auch hier zeigte sich nach einem primären Abfall der Werte ein Anstieg in den Normbereich bis zum 10. postoperativen Tag [25]. Damit konnte gezeigt werden, dass der LiMAx-Test geeignet ist, frühzeitig ein septisches Leberversagen zu messen.

Die ICG-PDR zeigt eine ähnliche Dynamik wie der LiMAx-Test. Allerdings ist die Signifikanz der Werteunterschiede nicht so deutlich, wie es beim LiMAx-Verlauf der Fall ist. Die Sensitivität und Spezifität der ICG-PDR wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Kimura et al. erklären erniedrigte ICG-PDR-Werte bei septischen Patienten durch den verminderten hepatischen Blutfluss aufgrund der Hypotension während der Sepsis. Damit kann keine Aussage über die wahre metabolische Funktion der Leber in dieser Situation getroffen werden [20]. Stehr et al. kommen zu dem Schluss, dass die ICG-PDR grundsätzlich keine verlässliche Aussage über die Leberfunktion in der Sepsis machen kann. Sie konnten zeigen, dass es zu falsch normalen bzw. falsch hohen ICG-PDR-Werten in der hyperdynamen Phase der Sepsis kommt [44]. Ursächlich werden komplexe Veränderungen in der Kinetik des ICG und Umverteilungen des ICG in extrahepatische Kompartimente angenommen [44]. Bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung, bei denen es zu einer Störung der Bilirubinexkretion und einer daraus bedingten Hyperbilirubinämie kommt, können ebenfalls keine validen ICG-PDR-Werte gemessen werden [45]. Es wird angenommen, dass akkumuliertes Bilirubin mit der Ausscheidung von ICG aus dem Plasma interferiert und zu falsch niedrigen ICG-PDR-Werten führt [45]. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die ICG-PDR eine Leberfunktionsstörung in der Sepsis frühzeitig diagnostizieren kann. Allerdings machte sich auch in unserer Studie die Störanfälligkeit dieses Testverfahrens bemerkbar. So kam es beispielsweise zu wiederholten Fehlmessungen über den Finger-Clip, die vor allem durch die schlechte periphere Durchblutung in der Sepsis zu erklären sind.

Im Gegensatz zu den dynamischen Leberfunktionstests zeigen die statischen Parameter, wie das Serum-Bilirubin oder die Transaminasen AST und ALT, einen anderen Verlauf. Über den 11-tägigen Untersuchungszeitraum kam es im Mittel weder zu einem signifikanten Anstieg des

Serum-Bilirubins über den Referenzbereich hinaus noch zeigten die Ergebnisse der Transaminasen AST und ALT pathologische Werte bei dem untersuchten Patientenkollektiv. Lediglich die INR zeigte zu Beginn des Beobachtungszeitraumes leicht erhöhte Werte in Relation zum Referenzbereich, die sich über den 11-tägigen Zeitraum wieder normalisierten. Die Wertigkeit der statischen Leberfunktionsparameter bei Organfunktionsstörungen im Rahmen einer Sepsis ist kritisch zu betrachten. Die Transaminasen AST und ALT geben zwar Auskunft über einen Zellschaden der Hepatozyten, aber eine verlässliche Aussage über das Ausmaß des Leberschadens kann anhand dieser Werte nicht eindeutig getroffen werden [50, 51]. Ein massiver Anstieg der Enzyme korreliert nicht generell mit einem Leberversagen und andersherum kann die hepatische Funktion auch ohne den Anstieg der Leberenzyme AST und ALT stark eingeschränkt sein [50].

Das Serum-Bilirubin, das als „Leberparameter“ für verschiedene Organfunktions-Scores, wie beispielsweise für den SOFA-Score, eingesetzt wird erweist sich hinsichtlich einer Prognose über die Leberfunktion als nicht verlässlich [50]. Serum-Bilirubin gilt als später Marker für Leberfunktionsstörung und zeigt selbst bei eindeutigem Leberschaden nicht zwingenderweise pathologisch erhöhte Werte an [50]. Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Aussage. Es zeigte sich kein signifikanter Anstieg des Serum-Bilirubins über den Untersuchungszeitraum obwohl sich anhand der dynamischen Leberfunktionstests ein deutlicher Funktionsverlust zeigte.

Die INR, die die Aktivität des extrinsischen Gerinnungssystems widerspiegelt und somit Auskunft über die Syntheseleistung der Leber gibt, ist Teil eines weltweit eingesetzten Modells zur Quantifizierung des terminalen Leberversagens, dem MELD-Score. Es existieren aber verschiedene Ursachen für pathologisch erhöhte INR Werte, deren primäre Ursache nicht eine Leberdysfunktion ist. Zum Beispiel ein Vitamin-K-Mangel, der erworben oder Medikamenten-assoziiert auftreten kann oder Verdünnungseffekte durch übermäßige Volumengabe. Die INR erweist sich daher als zu unspezifisch um eine valide Aussage bezüglich einer septischen Leberdysfunktion treffen zu können [50]. In unserer Studie zeigten sich zu Beginn der Sepsis zwar leicht erhöhte INR-Werte, die jedoch nicht eindeutig der Leberdysfunktion zuzuweisen sind.

5.3 Zusammenhänge zwischen den Leberfunktionstests und dem Krankheitsverlauf

Eine vorangegangene Studie unserer Arbeitsgruppe konnte bei Patienten nach Leberresektion zeigen, dass LiMAx-Werte $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ mit einer erhöhten Mortalitätsrate korrelierten [48]. Interessanterweise konnte diese Beobachtung durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt werden. Auch bei Patienten mit einer septischen Leberdysfunktion zeigte sich anhand statistischer Analysen eine Korrelation mit einer erhöhten Mortalitätsrate.

Die ROC-Analyse erzielte auch in der vorliegenden Studie einen LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ als besten Cutoff-Wert für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufs. Es zeigte sich, dass Patienten mit einem LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ eine Mortalitätsrate von 54% aufwiesen; im Gegensatz zu Patienten mit einem LiMAx-Wert $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$, die eine 0%ige Mortalitätsrate hatten.

Für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufs ergab die ROC-Analyse der vorliegenden Studie einen Cutoff-Wert der ICG-PDR von 10,3 %/min. Patienten mit einer ICG-PDR unter 10,3 %/min zeigten eine höhere Mortalitätsrate von 60%; während die von Patienten mit einer ICG-PDR $> 10,3 \text{ %/min}$ mit 10% deutlich geringer war. Die vorliegenden Werte bestätigen die Ergebnisse von Sakka et al. bezüglich des prognostischen Wertes der ICG-PDR bei kritisch kranken Patienten. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen ICG-PDR-Werten und einer erhöhten Mortalitätsrate bei kritisch kranken Patienten. In dieser Studie wurde ebenfalls ein Cutoff-Wert der ICG-PDR von 10,3 %/min ermittelt [37].

Die ROC-Analyse ergab eine höhere Sensitivität des LiMAx-Tests (100%) hinsichtlich der Mortalität im Vergleich zur ICG-PDR (70%) bei in etwa gleichen Ergebnissen der Spezifität (77% vs. 80%). Der LiMAx-Test zeigte sich bezüglich der Messung der Leberfunktion in der Sepsis im Vergleich zur ICG-PDR gleichwertig. Hinsichtlich der Vorhersage für die Mortalität stellte ein LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ allerdings einen valideren Parameter dar als ein ICG-PDR-Wert unter 10,3 %/min.

Patienten mit einem negativen Krankheitsverlauf (Gruppe A) hatten an allen Messtagen signifikant niedrigere LiMAx-Werte als Patienten mit einem positiven Krankheitsverlauf (Gruppe B). Auch die ICG-PDR zeigte deutlich niedrigere Werte bei Patienten mit einem schlechteren Krankheitsverlauf.

Die statischen Leberfunktionstests zeigten keine Unterschiede im frühen Krankheitsverlauf zwischen den Gruppen A und B. Mit Ausnahme der INR, die auch zu Beginn der Sepsis einen signifikanten Unterschied mit höheren Werten für die Gruppe A zeigte. Zu signifikanten Unterschieden der AST kam es erst im späteren Verlauf der Sepsis. Die Dynamik der ALT war in beiden Gruppen gleich. Nur das Serum-Bilirubin zeigte einen signifikanten Unterschied ab dem Tag 1. Die Streubreite der Werte war allerdings groß. Diese Ergebnisse gehen konform mit den Beobachtungen anderer Autoren. In einer prospektiven Studie von Kramer et al. wurde eine frühe Hyperbilirubinämie zwar als Risikofaktor für die Mortalität beschrieben, allerdings wurde nur bei 11% der septischen Patienten eine frühe Hyperbilirubinämie festgestellt [52]. Kortgen et al. beschreiben in ihrer Studie, dass statische Leberfunktionsparameter wie Serum-Bilirubin und die Transaminasen AST und ALT die Komplexität der metabolischen Funktion der Leber bei kritisch kranken Patienten nicht erfassen können [19]. Auch Kimura et al. kamen zu dem Schluss, dass eine hepatische Dysfunktion im septischen Schock nicht mit einem relevanten Anstieg der statischen Leberfunktionsparameter korreliert [20]. Dynamische Leberfunktionstests erfassen die Veränderungen der Leber in der Sepsis schneller und verlässlicher als statische Leberfunktionsparameter [53].

Bisher galten hepatische Dysfunktion und Ikterus als späte Manifestation der septisch induzierten Multiorgandysfunktion [54, 55]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können diese Annahme eindeutig widerlegen. Der frühe und signifikante Abfall der LiMAx-Werte bei septischen Patienten und der signifikante Unterschied zwischen den LiMAx-Werten der Gruppen A und B belegen eine frühe hepatische Dysfunktion in der Sepsis. Interessanterweise unterstützt unsere Beobachtung einer frühen Hyperbilirubinämie die Hypothese, dass eine Leberfunktionsstörung, unerkant durch die meisten statischen Leberfunktionstests, bereits in der frühen Phase der Sepsis auftritt und mit Veränderungen des hepatobiliären Transports und Abläufen in der Biotransformation einhergehen [54-56].

Mehrere Studien konnten belegen, dass nicht nur der hepatobiliäre Transport, sondern auch Abläufe in der Biotransformation, die auf dem Cytochrom-P450-System basieren, Einfluss auf die Entstehung der Leberinsuffizienz in der Sepsis haben. Recknagel et al. zeigten in einem Nagetierexperiment, dass es in der frühen Phase der Sepsis zu Veränderungen in der Biotransformation der Leber kommt, die einen entscheidenden Einfluss auf den weiteren Verlauf der Krankheit haben [54]. Auch Carcillo et al. konnten den Einfluss des Cytochrom-P450-Systems der Leber in der Sepsis nachweisen [57]. In ihrer Studie wurde eine Verminderung der

hepatischen Detoxifikation bei septischen Patienten aufgrund von Veränderungen in verschiedenen Cytochrom-P450-Systemen festgestellt [57]. Mit dem LiMAX Test steht erstmalig ein diagnostisches Verfahren zur Verfügung, welches über das Testsubstrat Methacetin eine Aussage über eine Störung des Cytochrom-P450-System der Leber in der Sepsis machen kann. Durch eine frühe Diagnose der hepatischen Dysfunktion in der Sepsis kann die Behandlung der Patienten durch leberprotektive Maßnahmen (z. B. Vermeidung lebertoxischer Medikamente) verbessert werden.

5.4 Zusammenhang zwischen LiMAX-Test und dem Schweregrad der Sepsis

Scoring-Systeme gehören seit Langem zu Standardverfahren auf der Intensivstation. Sie eignen sich insbesondere zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei kritisch kranken Patienten. Mit Hilfe der verschiedenen Scoring-Systeme können Funktionsstörungen in unterschiedlichen Organsystemen beschrieben werden. Daneben kann mit einigen Scores eine Aussage über die zu erwartende Mortalität getroffen werden. Zu diesen Scoring-Systemen gehören der weit verbreitet eingesetzten APACHE-II-, SOFA- und SAPS-II Score [16, 38, 39, 58].

Der APACHE-II-Score basiert auf einfach zu erhebenden physiologischen Parametern und hat als prognostischer Faktor bezüglich des Mortalitätsrisikos einen festen Stellenwert in der Intensivmedizin. In einer prospektiven experimentellen Studie beschreiben Sauer et al., dass septische Patienten im Vergleich zu nicht septischen Patienten erhöhte APACHE-II-Werte aufweisen und dass diese mit erhöhten Mortalitätsraten verbunden sind [59]. Des Weiteren konnten sie eine erniedrigte Aktivität des Cytochrom-P450-1A2-Systems und somit eine Beeinträchtigung der Leberfunktion bei der septischen Patientengruppe nachweisen [59]. Unsere Studie unterstützt diese Beobachtung. Auch hier hatten Patienten mit einer schlechteren Leberfunktion, die mit einer erhöhten Mortalität verbunden war ($\text{LiMAX} < 100 \mu\text{g/kg/h}$), signifikant höhere APACHE-II-Werte als Patienten mit einer besseren Leberfunktion und einer damit verbundenen höheren Überlebenschance bei Sepsis ($\text{LiMAX} \geq 100 \mu\text{g/kg/h}$).

Sauer et al. konnten in ihrer Studie erhöhte SAPS-II Werte bei septischen Patienten nachweisen [59]. In der vorliegenden Studie zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen den SAPS-II-Werten und dem Krankheitsverlauf bei septischen Patienten. Der SAPS-II-Score von Patienten mit einer schlechteren Leberfunktion unterschied sich nur am ersten Untersuchungszeitpunkt von dem der Patienten mit deutlich besseren LiMAX-Ergebnissen. Es

konnte nur ein Trend zu höheren Werten in der Gruppe mit einer schlechteren Leberfunktion beobachtet werden.

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Einschätzung der Organfunktionsstörung bei kritisch kranken Patienten ist der SOFA-Score. Er wird weit verbreitet eingesetzt und bewährt sich als guter Prognoseparameter bezüglich der Mortalität bei Patienten mit Organfunktionsstörungen [60]. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich, dass erhöhte Werte des SOFA-Scores mit schlechteren LiMAx-Werten und einer damit verbundenen höheren Mortalitätsrate korrelierten. Der SOFA-Score zeigte gerade zu Beginn der Sepsis signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit LiMAx-Ergebnissen $<$ und $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$. Ab Tag 5 konnte noch einen Trend zu höheren Werten in der Gruppe mit einem LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ festgestellt werden.

5.5 Einfluss der Organdysfunktion auf die Intensiv-Aufenthaltsdauer und die Mortalität

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass nicht nur LiMAx-Werte $< 100 \mu\text{g/kg/h}$, sondern auch eine respiratorische Dysfunktion, Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz (definiert durch den LiMAx-Test und die ICG-PDR) unabhängige Risikofaktoren für einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation sind. In einer Studie, welche die Risikofaktoren für eine Entwicklung einer Organdysfunktion untersucht hat, wurde ebenfalls beobachtet, dass Funktionsstörungen verschiedener Organsysteme mit einer längeren Intensiv-Aufenthaltsdauer verbunden sind [61]. Terblanche et al. untersuchten hierbei den Einfluss verschiedener Risikofaktoren, unter anderem den Einsatz mechanischer Beatmungsverfahren auf die Entstehung einer Organdysfunktion (definiert als SOFA-Score 3 oder 4). Der Median der Intensiv-Aufenthaltsdauer betrug bei Patienten mit Organfunktionsstörung 11 Tage und der bei Patientin ohne Organfunktionsstörung lediglich 3 Tage [61].

Eine respiratorische Dysfunktion und ein LiMAx-Test $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ (nicht die ICG-PDR) sind in der vorliegenden Studie zudem mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden. Patienten ohne hämodynamische, respiratorische oder hepatische Dysfunktion (LiMAx-Test $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$) zeigten hingegen eine Mortalitätsrate von 0%. In verschiedenen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der Organdysfunktion und der Mortalität bei septischen Patienten gezeigt werden [9, 16, 60, 62-65]. Die Ergebnisse der SOAP-Studie weisen darauf hin, dass die hepatische Dysfunktion einen großen Einfluss auf die Mortalität bei septischen Patienten hat [9]. In dieser großen prospektiven Studie zeigten septische Patienten ohne Organdysfunktion eine

Mortalitätsrate von 6%; septische Patienten mit 4 oder mehr Organfunktionsstörungen hatten dagegen eine Mortalitätsrate von 65% [9]. Dhainaut et al. beschreiben in der PROWESS-Studie ebenfalls den Einfluss der hepatischen Dysfunktion auf die Mortalität bei septischen Patienten. Hier zeigte sich vor allem der Zusammenhang zwischen einer Koagulopathie als Symptom des septischen Leberversagens und der Mortalität [64].

Andere Autoren wiederum stehen dem Zusammenhang zwischen der hepatischen Dysfunktion und der Mortalität in der Sepsis kritisch gegenüber. Sie zeigen insbesondere einen signifikanten Anstieg der Mortalität in Zusammenhang mit renaler, neurologischer und hämatologischer Dysfunktion. So beschreibt Moreno et al. neurologische und renale Dysfunktion als den stärksten Einflussfaktor auf die Mortalität bei Intensivpatienten [66]. Russell et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer hepatischen Dysfunktion und der Mortalität bei septischen Patienten nachweisen; es zeigte sich lediglich ein Trend zu einer erhöhten Mortalitätsrate. Als hepatische Dysfunktion wurde hier jedoch einzig erhöhte Bilirubin-Werte über > 2 mg/dl definiert [62].

Ein Grund warum in vielen Studien über die Organdysfunktion in der Sepsis die hepatische Dysfunktion eine untergeordnete Rolle innehält, könnte die Tatsache sein, dass viele Definitionen einer hepatischen Dysfunktion von statischen Leberfunktionstests geprägt sind [34, 62, 66] und diese die Leberfunktion in der Sepsis nicht zeitgemäß widerspiegeln.

5.6 Einschränkungen der Studie

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie ist die kleine Patientenzahl. Die Studie kann daher nicht alleine für die Erstellung neuer klinischer Leitlinien herangezogen werden, sondern kann auf die Dringlichkeit der frühzeitigen Diagnose der Leberinsuffizienz in der Sepsis hinweisen. Weitere, größere Studien werden benötigt, um die Ergebnisse zu validieren.

Der LiMAx-Cutoff-Wert von < 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ erlaubt eine Einschätzung zur Prognose der Krankheit. Dieser Wert wurde allerdings nachträglich festgelegt. Deshalb sind weitere prospektive Untersuchungen zur Bestätigung seiner Aussagekraft nötig.

Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist die Tatsache, dass die LiMAx-Werte und somit die Leberfunktion der Patienten vor Beginn der Sepsis nicht bekannt sind, da erst nach Beginn der Sepsis-Symptome mit der Durchführung der Leberfunktionstests begonnen wurde. Eine vorbestehende Leberdysfunktion konnte nur anamnestisch ausgeschlossen werden. Auch die

spätere Entwicklung der Leberfunktion wurde nicht untersucht, da der Untersuchungszeitraum nach 11 Tagen beendet war.

Die Ergebnisse der ICG-PDR sind ebenso kritisch zu betrachten. In unserer Studie erwies sich die ICG-PDR als sehr störanfällig. Es kam zu einer Fehlerquote von 14%. Vor allem die schlechte periphere Durchblutung in der Sepsis führte zu wiederholten Fehlmessungen der ICG-PDR über den Finger-Clip bei den zu untersuchenden Patienten. Vielleicht wäre es möglich gewesen die Anzahl der Fehlmessungen durch eine Messung der ICG-PDR über einen Nasensensor zu reduzieren. In keiner der vorherigen Studien wurde bezüglich des Einsatzes der ICG-PDR bei kritisch kranken Patienten von einer Störanfälligkeit oder fehlgeschlagenen Messungen berichtet [20, 23, 37].

5.7 Schlussfolgerung

Der LiMAX-Test eignet sich für eine frühe Diagnose der Leberdysfunktion in der Sepsis und erwies sich in Bezug auf die Prädiktion der Mortalität in der Sepsis als verlässlicher Test. Der LiMAX-Test ist der ICG-PDR und statischen Leberfunktionsparametern hinsichtlich der Diagnostik einer Leberfunktionsstörung im Rahmen der Sepsis und bezüglich der Prädiktion der Mortalität bei einem septischen Leberversagen überlegen. Der LiMAX-Test kann eine Leberdysfunktion in der Sepsis früher erkennen und spiegelt die komplexen Abläufe in der Leber während der Sepsis besser wider als die bisher in der klinischen Routine etablierten Leberfunktionstests. Lange Zeit wurde die Reduktion des hepatischen Blutflusses als Hauptursache der Leberinsuffizienz in der Sepsis und Leberinsuffizienz als späte Manifestation der Sepsis-induzierten multiplen Organdysfunktion angesehen [65, 67, 68]. Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass der hepatobiliäre Transport sowie Abläufe in der Biotransformation, die auf dem Cytochrom-P450-System basieren, Einfluss auf die Entstehung der Leberinsuffizienz in der Sepsis haben [54-57, 59]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauern diese Erkenntnisse. Der Metabolismus des Testsubstrat Methacetin, der auf der Verstoffwechslung durch das Cytochrom-P450-System beruht, kann dabei helfen, diese Veränderungen in der Sepsis genauer einschätzen zu können. Durch eine frühe Identifizierung einer hepatischen Dysfunktion in der Sepsis kann die Leberfunktion durch protektive Maßnahmen verbessert werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Schwere Sepsis und septischer Schock zählen zu den häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen. Bei ca. 50% dieser kritisch kranken Patienten zeigt sich eine Leberdysfunktion, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden ist.

Dennoch zeigen die etablierten Leberfunktionstests im Rahmen der Diagnostik der Leberdysfunktion bei Sepsis Schwächen. Viele Leberfunktionstests können eine Aussage über die Syntheseleistung, die Transportfunktion sowie die Zellschädigung der Leber treffen, doch kein bisher standardmäßig eingesetzter statischer Leberfunktionstests kann das gesamte Ausmaß des Leberschadens einschätzen oder gar eine valide Prognose bezüglich der Mortalität abgeben. Ebenso steigen die statischen Leberfunktionsparameter oft erst dann an, wenn der Leberschaden bereits vorangeschritten ist.

Das Ziel dieser Arbeit war es, den LiMAx-Test in die Diagnostik der Leberinsuffizienz bei Sepsis zu implementieren und im Vergleich mit Standardverfahren prospektiv zu evaluieren. Die ICG-PDR diente dabei als Vergleichsparameter. Des Weiteren wurden dynamische und statische Leberfunktionstests im Hinblick auf Krankheitsverlauf, Mortalität und Intensiv-Aufenthaltsdauer miteinander verglichen.

Bei der Mehrheit der Patienten kam es zu pathologisch erniedrigten LiMAx-Werten innerhalb der ersten 2 Tage nach Beginn der Sepsis-Symptome. Die ICG-PDR zeigte ebenfalls erniedrigte Werte, hatte aber eine Fehlerquote von 14%. Ein Anstieg der statischen Leberfunktionsparameter trat wenn erst verspätet auf. Die ROC-Analyse erzielte einen LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ als besten Cutoff-Wert für die Vorhersage eines negativen Krankheitsverlaufs (100% Sensitivität, 77% Spezifität). Patienten mit einem LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zeigten eine Mortalitätsrate von 54%; Patienten mit einem LiMAx-Wert $> 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ eine 0%ige Mortalitätsrate.

Respiratorische Dysfunktion, Niereninsuffizienz und Leberinsuffizienz gingen mit einer längeren Intensiv-Aufenthaltsdauer einher. Respiratorische Dysfunktion und Leberinsuffizienz (LiMAx $< 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) waren zudem auch mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich der LiMAx-Test für die frühe Diagnose der Leberdysfunktion in der Sepsis eignet. Darüber hinaus erwies er sich als verlässlicher Vorhersagewert bezüglich der Mortalität. Der LiMAx-Test ist der ICG-PDR und statischen

Leberfunktionstest hinsichtlich einer validen Detektion einer Leberdysfunktion bei septischen Patienten überlegen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Budelmann, G., [*Hugo Schottmüller, 1867-1936. The problem of sepsis*]. Internist (Berl), 1969. **10**(3): p. 92-101.
2. Bone, R.C., *The pathogenesis of sepsis*. Ann Intern Med, 1991. **115**(6): p. 457-69.
3. Cohen, J., *The immunopathogenesis of sepsis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 885-91.
4. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
5. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.
6. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
7. Brunkhorst, F.M., [*Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)*]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2006. **41**(1): p. 43-4.
8. Brun-Buisson, C., et al., *EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units*. Intensive Care Med, 2004. **30**(4): p. 580-8.
9. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 344-53.
10. Kumar, G., et al., *Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007)*. Chest, 2011. **140**(5): p. 1223-31.
11. Alberti, C., et al., *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study*. Intensive Care Med, 2002. **28**(2): p. 108-21.
12. Bone, R.C., *Gram-negative sepsis. Background, clinical features, and intervention*. Chest, 1991. **100**(3): p. 802-8.
13. Bone, R.C., C.J. Grodzin, and R.A. Balk, *Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process*. Chest, 1997. **112**(1): p. 235-43.
14. Hotchkiss, R.S., K.W. Tinsley, and I.E. Karl, *Role of apoptotic cell death in sepsis*. Scand J Infect Dis, 2003. **35**(9): p. 585-92.
15. Deitch, E.A., *Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy*. Ann Surg, 1992. **216**(2): p. 117-34.
16. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
17. Strassburg, C.P., *Gastrointestinal disorders of the critically ill. Shock liver*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2003. **17**(3): p. 369-81.
18. Nessler, N., et al., *Clinical review: The liver in sepsis*. Crit Care, 2012. **16**(5): p. 235.

19. Kortgen, A., et al., *Prospective assessment of hepatic function and mechanisms of dysfunction in the critically ill*. Shock, 2009. **32**(4): p. 358-65.
20. Kimura, S., et al., *Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival*. Crit Care Med, 2001. **29**(6): p. 1159-63.
21. Szabo, G., L. Romics, and G. Frenzl, *Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome*. Clin Liver Dis, 2002. **6**(4): p. 1045-66, x.
22. Spapen, H., *Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure*. Anat Rec (Hoboken), 2008. **291**(6): p. 714-20.
23. Sakka, S.G. and N. van Hout, *Relation between indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2006. **32**(5): p. 766-9.
24. Reinhart, K., et al., *Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))*. Ger Med Sci, 2010. **8**: p. Doc14.
25. Stockmann, M., et al., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 119-25.
26. Jara, M., et al., *Reliable assessment of liver function using LiMAx*. J Surg Res, 2015. **193**(1): p. 184-9.
27. Sakka, S.G., *Assessing liver function*. Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(2): p. 207-14.
28. Schneider, L., et al., *Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2011. **10**(4): p. 362-8.
29. Zhang, Z., et al., *Use of the PiCCO system in critically ill patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome: a study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2013. **14**: p. 32.
30. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.
31. Wacharasint, P., et al., *Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive*. Shock, 2012. **38**(1): p. 4-10.
32. Drews, R.E. and S.E. Weinberger, *Thrombocytopenic disorders in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(2 Pt 1): p. 347-51.
33. Venkataraman, R. and J.A. Kellum, *Defining acute renal failure: the RIFLE criteria*. J Intensive Care Med, 2007. **22**(4): p. 187-93.
34. Wlodzimirow, K.A., et al., *Systematic review: acute liver failure - one disease, more than 40 definitions*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(11): p. 1245-56.
35. Mochida, S., et al., *Diagnostic criteria of acute liver failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan*. Hepatol Res, 2011. **41**(9): p. 805-12.

36. Polson, J., W.M. Lee, and A.A.f.t.S.o.L. Disease, *AASLD position paper: the management of acute liver failure*. Hepatology, 2005. **41**(5): p. 1179-97.
37. Sakka, S.G., K. Reinhart, and A. Meier-Hellmann, *Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients*. Chest, 2002. **122**(5): p. 1715-20.
38. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
39. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
40. Kaffarnik, M.F., et al., *Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMax test*. Crit Care, 2013. **17**(5): p. R259.
41. Inal, M.T., et al., *Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients*. J Crit Care, 2009. **24**(3): p. 329-34.
42. Faybik, P. and H. Hetz, *Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction*. Transplant Proc, 2006. **38**(3): p. 801-2.
43. Lehmann, C., et al., *Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock*. Intensive Care Med, 2000. **26**(10): p. 1557-60.
44. Stehr, A., et al., *Plasma disappearance of indocyanine green: a marker for excretory liver function?* Intensive Care Med, 2005. **31**(12): p. 1719-22.
45. Leevy, C.M., et al., *Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry*. JAMA, 1967. **200**(3): p. 236-40.
46. Stockmann, M., et al., *Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis*. Hepatogastroenterology, 2009. **56**(91-92): p. 734-8.
47. Lock, J.F., et al., *Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation*. Liver Transpl, 2010. **16**(2): p. 172-80.
48. Stockmann, M., et al., *The LiMax test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. HPB (Oxford), 2010. **12**(2): p. 139-46.
49. Stockmann, M., et al., *How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMax test*. Transpl Int, 2010. **23**(10): p. 1023-32.
50. Lescot, T., et al., *Acquired liver injury in the intensive care unit*. Anesthesiology, 2012. **117**(4): p. 898-904.
51. Gonnert, F., M. Bauer, and A. Kortgen, *[Current aspects of diagnostics of hepatic dysfunction in critically ill]*. Dtsch Med Wochenschr, 2012. **137**(43): p. 2212-6.
52. Kramer, L., et al., *Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study*. Crit Care Med, 2007. **35**(4): p. 1099-104.
53. Kortgen, A., P. Recknagel, and M. Bauer, *How to assess liver function?* Curr Opin Crit Care, 2010. **16**(2): p. 136-41.

54. Recknagel, P., et al., *Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis*. PLoS Med, 2012. **9**(11): p. e1001338.
55. Gonnert, F.A., et al., *Hepatic excretory function in sepsis: implications from biophotonic analysis of transcellular xenobiotic transport in a rodent model*. Crit Care, 2013. **17**(2): p. R67.
56. Bauer, M., A.T. Press, and M. Trauner, *The liver in sepsis: patterns of response and injury*. Curr Opin Crit Care, 2013. **19**(2): p. 123-7.
57. Carcillo, J.A., et al., *Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure*. Intensive Care Med, 2003. **29**(6): p. 980-4.
58. Vincent, J.L. and R. Moreno, *Clinical review: scoring systems in the critically ill*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. 207.
59. Sauer, M., et al., *Impaired cell functions of hepatocytes incubated with plasma of septic patients*. Inflamm Res, 2012. **61**(6): p. 609-16.
60. Ferreira, F.L., et al., *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients*. JAMA, 2001. **286**(14): p. 1754-8.
61. Terblanche, M., et al., *Risk factors for acute organ failure in intensive care unit patients who receive respiratory support in the absence of non-respiratory organ failure: an international prospective cohort study*. Crit Care, 2012. **16**(2): p. R61.
62. Russell, J.A., et al., *Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality*. Crit Care Med, 2000. **28**(10): p. 3405-11.
63. Sakr, Y., et al., *Sepsis and organ system failure are major determinants of post-intensive care unit mortality*. J Crit Care, 2008. **23**(4): p. 475-83.
64. Dhainaut, J.F., et al., *Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure*. Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 341-8.
65. Fuhrmann, V., et al., *Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit*. Intensive Care Med, 2011. **37**(8): p. 1302-10.
66. Moreno, R., et al., *Mortality after discharge from intensive care: the impact of organ system failure and nursing workload use at discharge*. Intensive Care Med, 2001. **27**(6): p. 999-1004.
67. Dhainaut, J.F., et al., *Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes*. Crit Care Med, 2001. **29**(7 Suppl): p. S42-7.
68. Bauer, M., J. Winning, and A. Kortgen, *Liver failure*. Curr Opin Anaesthesiol, 2005. **18**(2): p. 111-6.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Hannah Elena Vetter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Leberinsuffizienz bei Sepsis: Frühe Erkennung mittels Maximal Liver Function Capacity Test (LiMAx- Test) und Vergleich mit konventionellen Methoden“ 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) 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 Betreuer, 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.“

Berlin, den 01.03.2016

Anteilerklärung an Publikationen

Die Doktorandin Hannah Elena Vetter hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

1. Kaffarnik, M.F., Lock J.F., Vetter H., Ahmadi N., Lojewski C., Malinowski M., Neuhaus P., Stockmann M., *Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test*. Crit Care, 2013. 17(5): p. R259.

Beitrag im Einzelnen:

Studiendurchführung, Datenerhebung, Datenvalidierung, Mitarbeit an statistischer Auswertung

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

1. Kaffarnik, M.F., Lock J.F., Vetter H., Ahmadi N., Lojewski C., Malinowski M., Neuhaus P., Stockmann M., *Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test*. Crit Care, 2013. 17(5): p. R259.

DANKSAGUNG

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Stockmann für das Ermöglichen dieser Arbeit und für seine Unterstützung bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Magnus Kaffarnik für all seine Hilfe, Geduld und wertvollen Ratschläge bedanken. Er ist mir ein guter Mentor geworden.

Dr. med. Johan Lock danke ich für seine Unterstützung, besonders im Rahmen der Planung und Durchführung der Arbeit.

Ein großes Dankeschön an Dr. med. Maciej Malinowski, Dr. med. Antje Schulz-Malinowski und Dr. med. univ. Maximilian Jara für die wertvolle Hilfe und konstruktive Kritik bei allen klinischen und statistischen Fragestellungen.

Vielen Dank an Navid Ahmadi, meinem Kommilitonen und Mitstreiter während der Studiendurchführung, für die gute Zusammenarbeit.

Einen ganz besonderen Dank an Solvy Wolke und Sabine Gebhardt, die mir als gute Seelen der Arbeitsgruppe immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ich möchte mich auch bei allen Mitgliedern der AG Stockmann herzlich bedanken.

Vielen Dank meinen Eltern und meinem Bruder, die immer für mich da sind.