

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Rationales labormedizinisches
Monitoring:
Frühzeitige Detektion sekundär
auftretender inflammatorischer
Reaktionen während
Intensivtherapie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Daniel Werner

aus München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Andreas Herbst
Prof. Dr. Hans-Walter Pfister

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Ludwig Ney
Priv. Doz. Dr. med. Dipl. phys. Johannes Tschöp
Prof. Dr. med. Thorsten Annecke

Dekan: Prof. Dr. Thomas Gudermann

**Tag der mündlichen
Prüfung:** 04.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Einleitung	4
1.1 <i>Klinische Diagnosestellung von Sepsis und Septischem Schock</i>	4
1.2 <i>Diagnostische Probleme während einer Intensivtherapie</i>	6
2 Fragestellung	7
3 Methodik	8
3.1 <i>Patientenkollektiv</i>	8
3.2 <i>Erfasste Parameter</i>	8
3.2.1 <i>Basisparameter</i>	9
3.2.2 <i>Gemessene Parameter</i>	9
3.2.3 <i>Abgeleitete Parameter</i>	12
3.3 <i>Datenauswertung</i>	13
3.3.1 <i>Datenmanagement und Anonymisierung</i>	13
3.3.2 <i>Auswertungsprotokoll</i>	14
3.3.3 <i>Statistische Auswertung</i>	14
4 Ergebnisse	16
4.1 <i>Fallgruppenerstellung</i>	16
4.2 <i>Charakteristika der untersuchten Patienten</i>	17
4.2.1 <i>Basisdaten</i>	17
4.2.2 <i>Diagnosen</i>	17
4.3 <i>Auftreten von Septitiden nach den Kriterien Sepsis-2 und Sepsis-3</i>	18
4.3.1 <i>Sepsis „neue Definition“ – Sepsis-3</i>	18
4.3.2 <i>Sepsis „alte Definition“ – Sepsis-2</i>	18
4.4 <i>Zusammenhang zwischen den zwei kategorialen Variablen „Sepsis-2“ und „Sepsis-3“</i>	19
4.5 <i>Testcharakteristika der Kinetik labormedizinischer Parameter</i>	19
4.5.1 <i>Labormedizinischer Parameter im Vorfeld der Diagnose anhand von Sepsis-3</i>	20
4.5.2 <i>Labormedizinischer Parameter im Vorfeld der Diagnose anhand von Sepsis-2</i>	24
4.6 <i>Weitere Auswertung der Parameter mit der höchsten AUC</i>	28
4.6.1 <i>Zusammenhang zwischen CRP₃ und Eintritt der Sepsis-3-Definition</i>	28

4.6.2	Zusammenhang zwischen IL6 ₂ und Eintritt der Sepsis-3-Definition.....	29
5	Diskussion	31
5.1	<i>Diskussion der Fragestellung.....</i>	31
5.1.1	Bedeutung des Krankheitsbildes Sepsis.....	31
5.1.2	Diagnose der Sepsis	31
5.1.3	Potentielle Rolle labormedizinischer Parameter in der Sepsisdiagnostik.....	32
5.2	<i>Diskussion der Methode.....</i>	32
5.2.1	Datenerhebung.....	32
5.2.2	Patienten- und erkrankungsbezogene Faktoren.....	33
5.2.3	Labormedizinische Inflammations-Parameter.....	35
5.3	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	35
5.3.1	Diagnosestellung anhand der Definitionen Sepsis-3 und -2	35
5.3.2	Kinetik labormedizinischer Inflammationsparameter im Vorfeld einer Diagnosestellung nach den Sepsis-3-Kriterien	37
5.3.3	Kinetik labormedizinischer Inflammationsparameter im Vorfeld einer Diagnosestellung nach Sepsis-2-Kriterien	41
5.3.4	Klinische Bedeutung der Befunde.....	41
6	Zusammenfassung	43
7	Literaturverzeichnis	45
8	Abkürzungsverzeichnis	51
9	Tabellenverzeichnis	52
10	Abbildungsverzeichnis	53
11	Danksagung.....	54
12	Affidavit	55
13	Publikationen	56

1 Einleitung

1.1 Klinische Diagnosestellung von Sepsis und Septischem Schock

2002 wurde die *Surviving Sepsis Campaign* ins Leben gerufen [1], da spätestens zu diesem Zeitpunkt klar wurde, dass eine Sepsis oder ein Septischer Schock mindestens ebenso lebensbedrohlich sind wie ein Poly- oder Schädel-Hirn-Trauma oder ein Herzinfarkt. Während für diese letztgenannten prototypischen Notfallsituationen mittlerweile eng geknüpfte akutmedizinische Netzwerke etabliert sind [2], findet die Behandlung der Sepsis auch 20 Jahre später national und international unter vergleichsweise heterogenen und unstrukturierten Rahmenbedingungen statt.

Ein wesentliches Problem der Sepsisdiagnostik und -therapie ist bis heute die frühzeitige Diagnosestellung, denn die frühzeitig eingeleitete Therapie ist entscheidend für die individuelle Prognose [3, 4]. Spezifität und Sensitivität der diagnostischen Kriterien sind daher ein entscheidender Parameter nicht nur in wissenschaftlicher, sondern vor allem auch in klinischer Hinsicht.

Hier greifen die klinisch relevanten Sepsis-Definitionen anhand derer die Diagnosestellung erfolgt. Dies wenn prinzipiell einerseits eine Infektion und andererseits eine relevante systemische Mitreaktion vorliegt. Anhand welcher Kriterien aber diese Mitreaktion erkannt wird, ist weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte. Zur Identifikation dieser Mitreaktion kommen nach der derzeit aktuellen Konsens-Definition Sepsis-3 [5, 6] und der deutschen Sepsis-Leitlinie [7] den Quick-SOFA-Kriterien (qSOFA-Kriterien, Tabelle 1) und dem Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA Score) als Screeninginstrumente eine wichtige Rolle zu. Diese können anhand einfacher Untersuchungsergebnisse einen Hinweis auf das Vorliegen einer Sepsis liefern, dem dann im weiteren Verlauf gezielter nachgegangen werden muss (Abbildung 1). Die neuste Version der internationalen Leitlinie der *Surviving Sepsis Campaign* sieht dagegen die Nutzung von qSOFA kritisch, propagiert aber auch keine Alternative im Sinne einer konkreten Empfehlung [8].

Hämatologischen oder klinisch-chemischen Parameter widmen die genannten Leitlinien in der Initialdiagnostik der Sepsis keine positiven Empfehlungen, da sie im Hinblick auf das Outcome keine Verbesserung über die Nutzung der zuvor skizzierten klinischen Kriterien hinaus bieten [8].

Tabelle 1: qSOFA-Kriterien

1. Atemfrequenz ≥ 22 /min.
2. Vigilanzminderung GCS ≤ 14
3. Systolischer Blutdruck < 100 mmHg

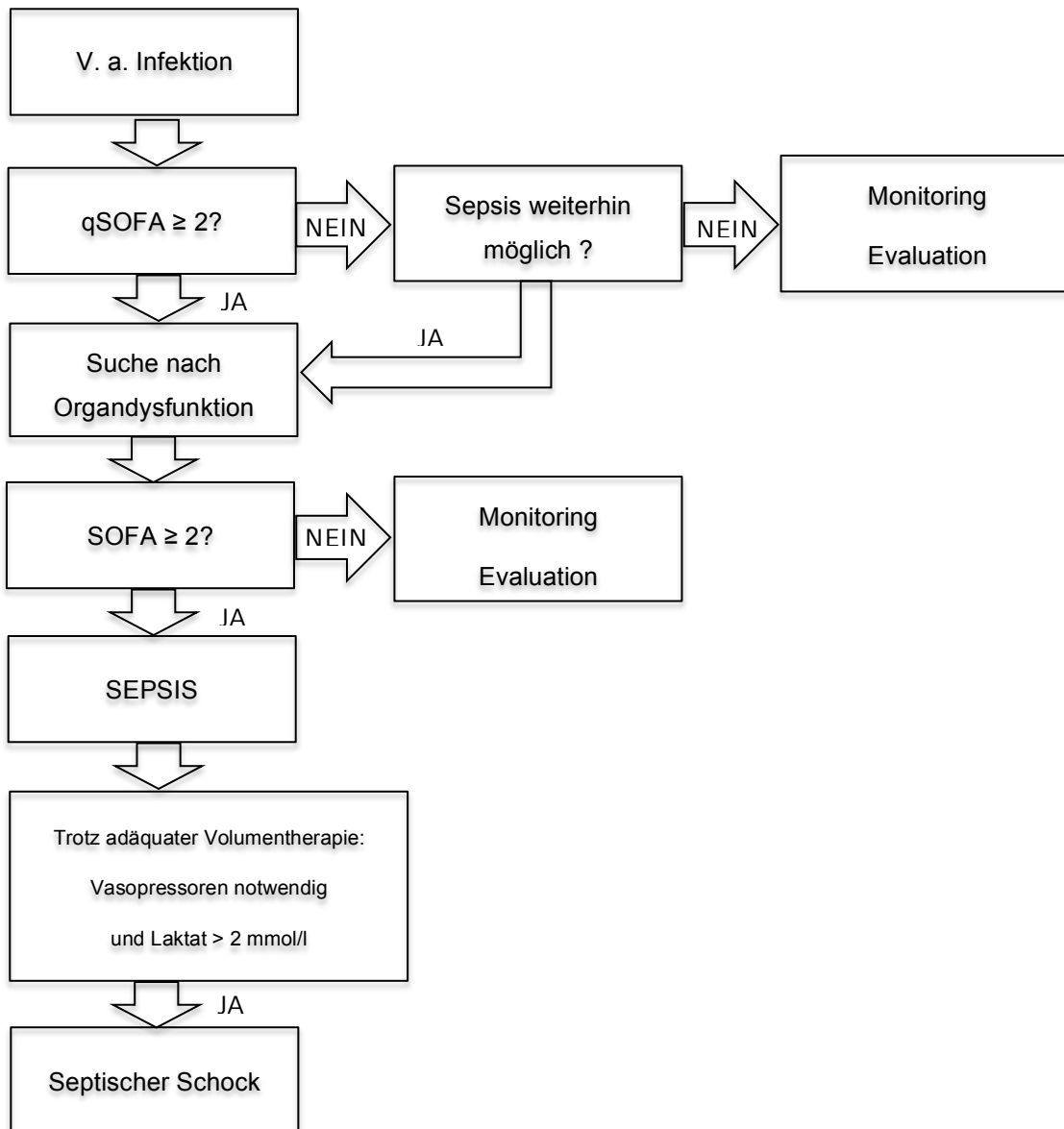


Abbildung 1: Algorithmus zur Detektion der Sepsis und des septischen Schocks, modifiziert nach Singer et al. [5].

1.2 Diagnostische Probleme während einer Intensivtherapie

Ein besonderes Problem stellen Infektionen im Verlauf einer Intensivtherapie dar. Etwa 50% aller Intensivpatienten leiden an Infektionen. Infizierte Intensivpatienten haben eine mehr als verdoppelte Letalitätsrate im Vergleich zu nicht-infizierten, wobei die Infekthäufigkeit mit der Intensivliegedauer ansteigt [9]. Dies zeigt, dass hier, neben den primären Infektionen, die ggf. zur Intensivaufnahme führten, auch sekundäre nosokomial erworbene Infektionen ein erhebliches Problem darstellen, zumal sie häufiger von (multi-)resistenten Erregern ausgelöst werden.

Die Detektion derartiger sekundärer Infektionen bereitet in der klinischen Praxis immer wieder ernsthafte Schwierigkeiten, da die eingangs dargestellten Diagnosekriterien während einer Intensivtherapie oft nur mit geringer Trennschärfe erhoben werden können: Wenn bereits durch die Primärerkrankung eine Kreislaufinsuffizienz, durch die Analgosedierung eine Vigilanzminderung und obendrein eine respiratorische Insuffizienz vorliegen, dann verliert das Screening anhand der qSOFA-Kriterien jede Aussagekraft.

Hinzu kommt, dass sekundäre Infektionen ganz verschiedene Organsysteme isoliert oder in Kombination betreffen können. Labormedizinische Biomarker sind in dieser Situation ebenfalls schwierig zu interpretieren, da sie bedingt durch den primären Insult oder Interventionen, insbesondere Operationen, auch unspezifisch erhöht sein können.

Im Analogieschluss ist natürlich die frühzeitige Diagnosestellung und umgehende zielgerichtete Behandlung einer sekundären Infektion genauso wichtig und prognoseentscheidend wie bei einer Primärinfektion [10].

Die strukturierte Anwendung rasch bettseitig verfügbarer bzw. labormedizinischer diagnostischer Kriterien bzw. Parameter zur Detektion sekundärer Infektionen auf der Intensivstation ist unzureichend untersucht. Entsprechend erwähnen die nationalen und internationalen Sepsis-Leitlinien die Besonderheiten von Sekundärinfektionen nicht.

2 Fragestellung

- Können die diagnostischen Kriterien der gängigen Sepsis-Definitionen Sepsis-2 [11] und aktuell Sepsis-3 [12] verwendet werden, um eine sekundäre Infektion auf der Intensivstation zu detektieren?
- Können regelmäßig im Sinne eines Screenings gemessene labormedizinische Inflammationsparameter die frühzeitige Detektion einer sekundären Infektion auf der Intensivstation unterstützen?

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2008 bis Oktober 2010 wurden sämtliche Patienten auf zwei anästhesiologisch geführten Intensivstationen des Universitätsklinikums München (Chirurgische Klinik und Frauenklinik, jeweils 12 Betten) anhand der papiergeführten und IT-gestützten Dokumentation gesichtet. Im weiteren Verlauf wurden all diejenigen Patienten identifiziert und eingeschlossen, welche die folgenden Kriterien erfüllten:

- Alter \geq 18 Jahre
- Aufenthalt auf der Intensivstation \geq fünf Tage

Bei diesen Patienten wurde im Rahmen der klinischen Routine ein erweitertes Screening der labormedizinischen inflammatorischen Parameter durchgeführt. Patienten, bei denen sich eine sekundäre Inflammation nachweisen ließ, wurden in die Auswertung einbezogen.

Als Kriterien eines sekundären Inflammationsereignisses wurde folgendes gewertet:

Labormedizin: Nach einem ersten Maximum der labormedizinischen Entzündungsparameter bzw. nach der Intensivaufnahme tritt ein erneuter Anstieg der labormedizinischen Entzündungsparameter zu einem zweiten Maximum auf.

Mikrobiologie: Es erfolgt ein neuer oder zeitlich abgesetzter Keimnachweis, der nicht in unmittelbarer Relation zur Aufnahme auf die Intensivstation steht.

Bildgebung: In der Bildgebung erfolgt ein neuer oder zeitlich abgesetzter Nachweis eines Infektfocus, der nicht in unmittelbarer Relation zur Aufnahme auf die Intensivstation steht.

3.2 Erfasste Parameter

Sämtliche Daten wurden im Rahmen der intensivmedizinischen Routine erfasst und dokumentiert. Der Rhythmus der Dokumentation und Auswertung orientierte sich ebenfalls an der intensivmedizinischen Routine, wobei ein 24-stündiger Behandlungstag jeweils um 06:00 Uhr begann.

Von allen Patienten, die die obenstehenden Einschlusskriterien erfüllten, wurden die im Folgenden beschriebenen Parameter erfasst.

3.2.1 Basisparameter

Die erforderlichen Daten der Patienten wurden retrospektiv über die Fallnummern erfasst. An individuellen Daten wurden das Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht sowie die relevanten Diagnosen registriert. Die Auswertung erfolgte anonym (s. 3.3.1).

3.2.2 Gemessene Parameter

3.2.2.1 Labormedizin einschließlich Point-of-Care-Analytik

Die labormedizinischen Messungen erfolgten jeweils einmal täglich um 06:00 Uhr. Alle Blutabnahmen erfolgten aus liegenden zentralvenösen bzw. arteriellen Kathetern. Die Blutproben wurden unter Wahrung aller präanalytischen Vorschriften (Lagerung, Transportzeit etc.) in das klinikeigene Labor gebracht. Insbesondere zur Bestimmung von IL6 war ein umgehender Transport des Blutmaterials (innerhalb 30 Min.) für eine genaue Diagnostik essenziell und wurde stets so durchgeführt.

Folgende Messverfahren wurden durch die Institutslaboratorien verwendet (Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München, Standort Innenstadt):

Interleukin-6, Cobas® [13]:

- Immunologischer In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung in Serum und Plasma
- Sandwich-Testprinzip
- Bildung eines Sandwichkomplexes nach Zugabe von mit Ruthenium-Komplex markierten IL6-Antikörpern zur Blutprobe
- Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten
- 1.5-5000 pg/mL (definiert durch die untere Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve). Grenzen und Bereichswerte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werden als < 1.5 pg/mL angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 5000 pg/mL angegeben oder verdünnt (F 10) entsprechend bis 50000 pg/mL.

C-Reaktives Protein, Cobas® [14]:

- Immunologischer Trübungstest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung in Humanserum und -plasma
- Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest. Humanes CRP agglutiniert mit Latexpartikeln, die mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtet sind
- Die Aggregate werden turbidimetrisch bestimmt
- Messdauer des Tests: Keine Angaben im der Packungsbeilage
- Messgrenzen: 0.3-350 mg/L (2.9-3333 nmol/L)

Procalcitonin Cobas® [15]:

- Immunologischer In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung in Humanserum und -plasma
- Antigen in der Probe (30 µL) und ein biotinylierter monoklonaler PCT-spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler PCT-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex
- Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten
- 0.02-100 ng/mL (definiert durch die untere Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve). Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werden als < 0.02 ng/mL angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 100 ng/mL angegeben.

Bzgl. der Leukozytenbestimmung konnten zum Zeitpunkt der Datenauswertung keine Unterlagen zum Messverfahren durch das Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München bereitgestellt werden (Mailverkehr mit Herrn Lt. OA Dr. Peter Göhring) Es ist aber davon auszugehen, dass die Labordiagnostik diesbezüglich durch ein etabliertes und validiertes Verfahren in der täglichen Routine erfolgte.

Tabelle 2: Untersuchte labormedizinische Inflammationsparameter [16]

Laborparameter	Normrichtwerte	Einheit
Procalcitonin (PCT)	< 0,1	ng/ml
Interleukin 6 (IL6)	< 5,9	pg/ml
C-reaktives Protein (CRP)	< 0,5	mg/dl
Leukozyten	4.0 – 11.0	G/l

Tabelle 3: Weitere erfasste Laborparameter [16]

Laborparameter	Normrichtwerte	Einheit
Thrombozyten	150–440	G/l
Hämatokrit	38–52	%
TPZ (Quickwert)	70–120	%
Bilirubin	< 1.1	mg/dl
Harnstoff	9–23	mg/dl
Kreatinin	0.5–1.2	mg/dl
Kreatinin-Clearance	70.0–160.0	ml/min

Natrium	135–145	mmol/l
Kalium	3.5–5.0	mmol/l

Die Point-of-Care-Analytik umfasst im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Blutgasanalyse und erfolgte nach klinischen Bedarf, mindestens aber zweimal täglich mittels des Blutgasanalysegerätes Radiometer ABL90®. Zusätzlich zur Blutgasanalyse wurde bei beatmeten Patienten die Einstellung des Respirators bzw. bei nicht-beatmeten Patienten eine ggf. laufende Sauerstofftherapie dokumentiert.

Tabelle 4: Erfasste POC-Diagnostik (min. und max. beziehen sich auf jeden einzelnen Behandlungstag)

Blutgasanalyse	Normrichtwerte	Einheit
P _a O ₂ max./min.	83–108	mmHg
P _a CO ₂ max.	35–45	mmHg
HCO ₃ ⁻ min.	20–25	mmol/l
pH max./min.	7,35–7,45	o. A.
Lactat max.	0,6–1,7	mmol/l

3.2.2.2 Häodynamische Parameter

Die häodynamischen Parameter wurden stündlich bzw. durch zweimal tägliche oder bedarfsgeleitete Untersuchungen erfasst (Tabelle 6 zeigt die kardiorespiratorischen Parameter). Zur Vitalparametermessung wurde der Intensivüberwachungsmonitor Infinity® Delta der Firma Dräger verwendet. Darüberhinaus wurde die Vigilanz anhand der Glasgow-Coma-Scale dokumentiert.

Tabelle 5: Klinische Parameter

Klinische Parameter	Normrichtwerte	Einheit
Herzfrequenz (max.)	60–80	1/min
Temperatur (max./min.)	36,5–37,4	°C
Systol. Blutdruck (min.)	130 +/-20	mmHg
Mittlerer arterieller Blutdruck	70–105	mmHg
Zentraler Venendruck (min.)	3–9	mmHg

Atemfrequenz (max.)	12–20	1/min
---------------------	-------	-------

Die Katecholamintherapie war für folgende Medikamente in dazugehöriger Einheit dokumentiert:

- Noradrenalin in mg/h
- Adrenalin in mg/h
- Dopamin in mg/h
- Dobutamin in mg/h

3.2.2.3 Mikrobiologie

Mikrobiologische Untersuchungen erfolgten standardisiert im Rahmen einer mikrobiologischen Surveillance zweimal wöchentlich aus Endotrachealsekret (bei Patienten mit invasiv gesichertem Atemweg), Urin sowie ggf. aus Wund- und Drainageabstrichen. Zudem wurden bei klinischem Infektionsverdacht weitere mikrobiologische Untersuchungen angefordert.

3.2.2.4 Bildgebung

Bildgebende Verfahren (Sonographie, Projektionsradiographie, Computertomographie) wurden ausschließlich anhand des klinischen Bedarfs angefordert. Ggf. aufgetretene positive Befunde im infektiologisch-inflammatorischen Kontext wurden dokumentiert.

3.2.3 Abgeleitete Parameter

Zur Ermittlung des SOFA-Score sowie der Kriterien des Systemischen-Inflammatorischen-Response-Syndrom (SIRS) wurden die in Tabelle 6 und Tabelle 7 genannten Parameter verwendet.

Tabelle 6: Sofa-Score modifiziert nach [17].

Organ	Parameter	Einheit	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge	P_aO_2/F_iO_2	mmHg	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin oder Ausfuhrmenge	mg/dl	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5
		ml/24h	-	-	< 500	< 200
Leber	Bilirubin	mg/dl	1,2-1,9	2,0-3,9	6,0-11,0	≥ 12

Herz/ Kreislauf	Blutdruck und Katecholamine	mmHg	MAP <70	Katechol. niedrig*	Katechol. mittel**	Katechol. hoch***
Blut	Thrombozyten	G/l	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	Glasgow-Coma-Scale	o. Einheit	14-13	12-10	9-6	< 6

Definitionen Katecholamindosis: niedrig* Dopamin $\leq 5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ oder Dobutamin (jede Dosis) für mind. 1 Stunde; mittel** Dopamin $> 5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ oder Adrenalin / Noradrenalin $\leq 0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, hoch*** = Dopamin $> 15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$

Tabelle 7: SIRS-Kriterien [18]

Parameter	Einheit	Grenzwert
Körpertemperatur	°C	≥ 38 oder ≤ 36
Atemfrequenz oder ----- P _a CO ₂	1/min mmHg	≥ 20 ≤ 33
Herzfrequenz	1/min	≥ 90
Leukozytenzahl oder ----- unreife neutrophile Granulozyten	G/l %	≥ 12.000 oder ≤ 4.000 $> 10\%$

3.3 Datenauswertung

3.3.1 Datenmanagement und Anonymisierung

Für die eingeschlossenen Patienten wurden die genannten Parameter für den gesamten Aufenthaltszeitraum auf der Intensivstation in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel) erfasst. Unmittelbar nach der Erfassung wurde die Fallnummer gelöscht und die Daten waren damit unumkehrbar anonymisiert.

Für die statistische Auswertung wurden die Daten nach entsprechender Formatierung in SPSS (IBM) übertragen.

3.3.2 Auswertungsprotokoll

3.3.2.1 Ereignisdefinition

Für jeden Behandlungstag wurde überprüft, ob eine oder mehrere der Definitionen eines infektbedingten SIRS, Sepsis-2 und/oder Sepsis-3 neu erfüllt waren. Ein positives Resultat galt als Ereignis, das Eintreten wurde als Tag 0 (d0) definiert.

Zu dieser Definition gehört naturgemäß ein mikrobiologischer oder bildmorphologischer Nachweis, der nicht immer synchron am Tag des Neuauftretens der jeweiligen übrigen Sepsiskriterien erbracht wird. Daher wurden diese Nachweise auch akzeptiert, wenn sie vom vorangegangenen oder folgenden Tag datierten.

Zudem suchten wir nach dem Auftreten eines rein inflammatorischen SIRS (Erfüllung aller vier SIRS-Kriterien ohne Infektion).

3.3.2.2 Kinetik labormedizinischer Parameter im Vorfeld des Ereignisses

Gegenstand der Studie war, bereits das Anbahnen eines derartigen Ereignisses anhand der Kinetik inflammatorischer Laborparameter zu identifizieren (siehe 2). Hierfür wurden ausgehend von d₀ jeweils die Differenzen der Laborwerte zwischen d₀ und den Vortagen d₋₁, d₋₂ und d₋₃ gebildet und als Δ-1, Δ-2 und Δ-3 bezeichnet, wobei zur besseren Übersicht in der Auswertung und hier folgend Δ jeweils durch den Namen des Laborwerts (CRP, PCT, IL6 bzw. Leuko) ersetzt ist (Abbildung 2.).

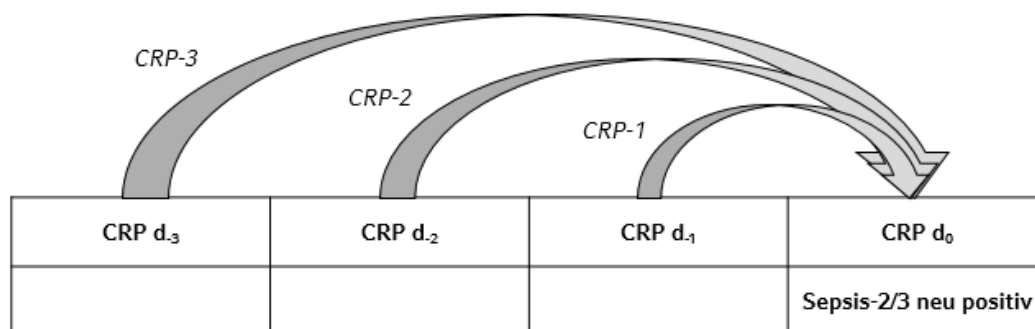


Abbildung 2: Ermittlung Differenzwerte zum Vortag am Beispiel von CRP

3.3.3 Statistische Auswertung

Die ermittelten Änderungen der labormedizinischen Parameter (siehe 3.3.2.2) vor dem Eintritt eines Ereignisses (i.e. neu erfüllte Sepsis-Definition, 3.3.2.1) wurden auf ihren Aussagewert hin überprüft. Hierfür wurden sie nach der Methode der Receiver-Operating-Characteristic

(ROC) hin untersucht (SPSS, IBM Stuttgart). Für die einzelnen labormedizinischen Parameter wurde in Ihrer jeweiligen ROC-Kurve die Area under the curve (AUC) ermittelt, die maximal den Wert 1 annehmen kann und in diesem Fall einer optimalen Testcharakteristik entspricht. Ein Wert von 0,5 entspricht einer rein zufälligen Verteilung ohne Vorhersagekraft, sodass Parameter mit einer AUC kleiner 0,6 nicht weiter ausgewertet wurden. Je näher die AUC eines Parameters bei 1 liegt, desto besser ist die Vorhersagekraft dieses Parameters für das Eintreten des Ereignisses, also dem Neuauftreten von Sepsis-3 oder Sepsis-2.

Für Parameter mit einer $AUC \geq 0,6$ wurde anhand des Youden-Index der Grenzwert ermittelt, der unter Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität, am besten zwischen einem folgenden Eintritt oder Nicht-Eintritt des Ereignisses diskriminieren kann. Hierfür wird für jeden empirisch gewonnenen Einzelwert die Sensitivität und Spezifität errechnet für den Fall, dass dieser Wert der mögliche Grenzwert wäre.

Sodann wird der Youden-Index J des jeweiligen Paares aus Sensitivität und Spezifität gebildet:

Formel 1: Youden-Index

$$J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Der Wert, bei dem J am größten ist, wird als Grenzwert verwendet, für den dann wiederum die weitere Auswertung hinsichtlich der folgenden statistischen Parameter erfolgt:

- Positiv prädiktiver Wert
- Negativ prädiktiver Wert
- Sensitivität
- Spezifität
- Signifikanzniveau

4 Ergebnisse

4.1 Fallgruppenerstellung

Im Studienzeitraum wurden gesamt 319 Patienten auf den beiden Intensivstationen aufgenommen. Anhand des ersten Kriteriums zum Einschluss (Liegedauer ≥ 5 Tage) ergab sich eine weitere zu analysierende Patientenanzahl von 73. Weitere 48 Patienten mussten aufgrund fehlender sekundärer inflammatorischer Ereignisse ausgeschlossen werden. Weitere 13 Patienten konnten aufgrund einer unvollständigen Dokumentation nicht mit in die Analyse aufgenommen werden. Somit verblieben in der zu analysierenden Fallgruppe 12 Patienten (Abbildung 3). Aus dieser Fallgruppe konnten in der Summe 365 intensivmedizinische Behandlungstage analysiert werden¹.

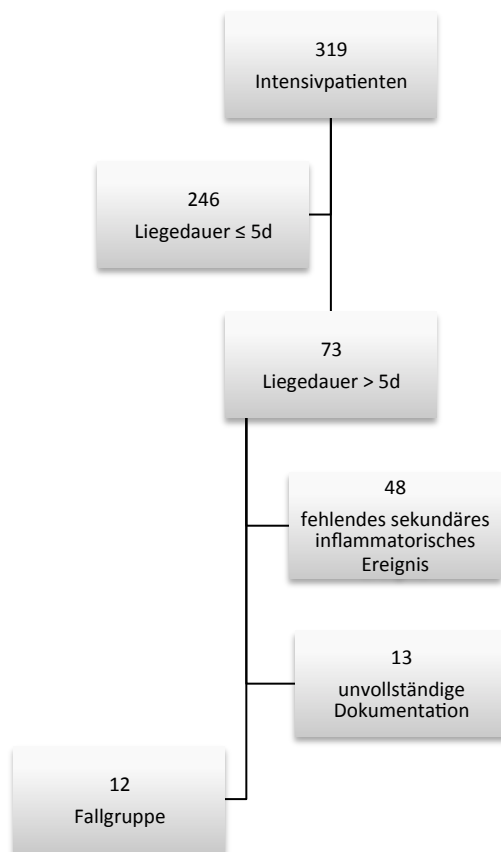


Abbildung 3: Fallgruppenerstellung

¹ Anmerkung: Die Zahl 365 ist hier das zufällige Ergebnis der Auswertung und hat nichts mit „einem Jahr“ zu tun.

4.2 Charakteristika der untersuchten Patienten

4.2.1 Basisdaten

Das Alter der Patienten lag im Mittel bei 63 Jahren (Spannweite: 20 bis 87 Jahre). Im Durchschnitt lagen die untersuchten Patienten 30 Tage auf der Intensivstation. 58% der Patienten waren männlich.

3 Patienten wurden nach elektiven Interventionen oder Operationen auf die Intensivstation aufgenommen, die übrigen waren ungeplante Aufnahmen, 7 davon über Nothilfe/Schockraum als neu in die Klinik aufgenommene Patienten. Tabelle 8 zeigt die Zuordnung zu den primären Fachgebieten.

Tabelle 8: Fachgebietszuordnung

Fachgebiet	Fallgruppe n=12
Unfallchirurgie	4
Viszeralchirurgie	4
Gefäßchirurgie	2
Innere Medizin	2

4.2.2 Diagnosen

Die Patienten der Fallgruppe wiesen folgende Hauptdiagnosen auf:

- Aortenaneurysma (n=2)
- Chronische post rheumatische Arthritis
- Nekrotisierende Fasziiitis (n=2)
- Nekrotisierende Pankreatitis
- Perforation des Colon ascendens
- Pneumonie (n=2)
- Polytrauma (n=2)
- Spondylodiszitis

Tabelle 9 fasst die vorbestehenden Nebendiagnosen zusammen.

Tabelle 9: Nebendiagnosen

Kardiozirkulatorisches System	Pulmonales System	Niere
arterielle Hypertonie (n=5)	COPD (n=2)	Chronische Niereninsuffizienz

KHK		
Vorhofflimmern (n=2)		
Herzinsuffizienz		

4.3 Auftreten von Septitiden nach den Kriterien Sepsis-2 und Sepsis-3

Insgesamt wurden 365 Patiententage analysiert, von denen aufgrund der dreitägigen Rückbeobachtung zu Beginn der Analyse (siehe 3.3.2.2) insgesamt 36 Tage abgezogen werden mussten. Somit verblieben 329 zu untersuchende Tage.

Ein sekundäres Infektionsereignis konnte an 37 Tagen detektiert werden.

4.3.1 Sepsis „neue Definition“ – Sepsis-3

An 38 Tagen kam es zu einer Zunahme des Sequential Organ Failure Assessment Score (Δ SOFA Score) um ≥ 2 Punkte. An zehn Tagen konnte die Definition Sepsis-3 detektiert werden (sekundäres Infektionsereignis PLUS gleichzeitiger Anstieg des SOFA-Score um ≥ 2 Punkte).

4.3.2 Sepsis „alte Definition“ – Sepsis-2

Die Kriterien für ein SIRS wurden an 327 Tagen erfüllt, also an 90% aller untersuchten Tage. An 55 Tagen zeigte sich die alte Definition Sepsis-2 (sekundäres Infektionsereignis PLUS ≥ 2 SIRS-Kriterien) erfüllt.

Im Sinne eines inflammatorischen SIRS (4 SIRS-Kriterien + kein sekundäres Inflammationsereignis) konnten 27 Tage identifiziert werden.

Tabelle 10: Auftreten von Sepsiskriterien

	Δ SOFA Score \geq 2 Punkte	Sepsis-3	SIRS	Sepsis-2	SIRS inflamm.
Nachweistage [n]	38	10	327	55	27

4.4 Zusammenhang zwischen den zwei kategorialen Variablen „Sepsis-2“ und „Sepsis-3“

Stellt man die beiden Definitionen bzgl. Sepsis nach den neuen und alten Kriterien - vor dem Hintergrund, dass man die Definition Sepsis-3 als die aktuell richtig definierte septische Erkrankung ansieht - gegenüber, ergeben sich folgende Ergebnisse:

An 274 zu analysierenden Tagen zeigte sich ein „richtig negatives“ Ergebnis. Das bedeutet, dass der Patient weder die Kriterien nach Sepsis-2 noch nach Sepsis-3 erfüllte. An zehn Tagen zeigte sich ein „richtig positives“ Ergebnis. An 45 Tagen zeigte sich ein „falsch positives“ Ergebnis. An keinem Analysetag zeigte sich ein „falsch negatives“ Ergebnis. Die Spezifität betrug 0,85, die Sensitivität 1,0.

Tabelle 11: Sepsis-2 versus Sepsis-3

	Sepsis-2 positiv	Sepsis-2 negativ	Gesamt
Sepsis-3 positiv	10 (R+)	0 (F-)	10
Sepsis-3 negativ	45 (F+)	274 (R-)	319
Gesamt	55	274	329

R+ = richtig positiv, R- = richtig negativ, F+ = falsch positiv, F- = falsch negativ, Sepsis-3 gilt als Referenz

Mit Berechnung des Chi-Quadrat (Signifikanzniveau 5 %, Freiheitsgrad df=1) mit einem Wert von 51,380 lässt sich behaupten, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen Sepsis-3 und Sepsis-2 besteht. Mit einem Wert von 51,380 liegt dieser deutlich über dem kritischen Wert von 3,84 aus der Chi-Quadrat-Verteilungstabelle.

4.5 Testcharakteristika der Kinetik labormedizinischer Parameter

Zunächst galt es als Grundlage einen optimalen labormedizinischen Grenzwert zur Verlaufsdagnostik zu ermitteln (Methodik siehe 3.3.2.2). Dieser Grenzwert stellt den optimalen labormedizinischen Steigerungswert dar, bei dem mit einer möglichst hohen Treffsicherheit ein sekundäres inflammatorisches Ereignis am Tag 0 (d_0) bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. Für jeden erfassten Tag d_0 wurden die Differenzen zu den drei vorherigen Tagen gebildet. Dies erfolgt für alle vier labormedizinischen Parameter (CRP, IL6, Leukozyten, PCT).

Mithilfe der ROC-Kurve wurde die Aussagekraft der Kinetik der labormedizinischen Parameter bestimmt; in die weitere Auswertung wurde jeweils der Wert mit der höchsten AUC

einbezogen. Der optimale Grenzwert für den jeweiligen Parameter wurde mit dem Youden-Index J bestimmt.

Parameter mit einem AUC kleiner 0,6 wurden nicht weiter ausgewertet, da AUC-Werte um 0,5 auf eine zufällige Entwicklung ohne Aussagekraft hinweisen.

4.5.1 Labormedizinischer Parameter im Vorfeld der Diagnose anhand von Sepsis-3

4.5.1.1 C-reaktives Protein

Das CRP₋₃ zeigte mit 0,664 die größte AUC (Abbildung 4). Der J-Index erreichte hier die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität bei einem Anstieg über 1,69 mg/dl (Tabelle 12).

Tabelle 12: Testcharakteristik CRP

Rückrechnungstage ausgehend von d ₀	AUC	J-Index
CRP ₋₁	0,523	Entfällt
CRP ₋₂	0,655	0,377
CRP ₋₃	0,664	0,399

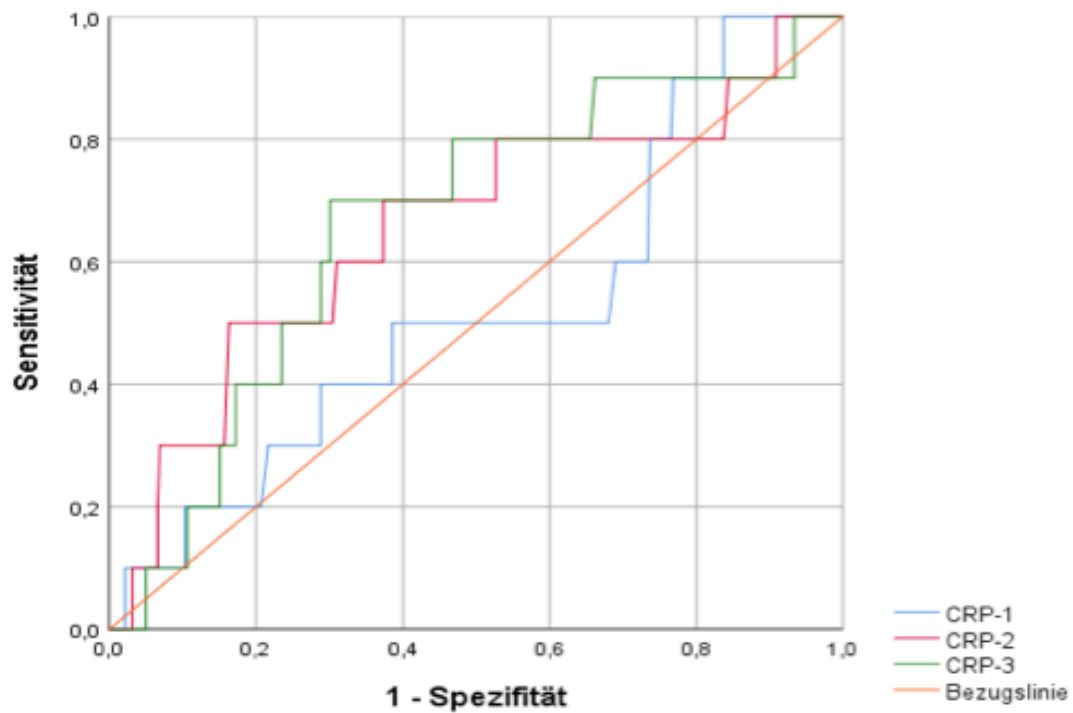


Abbildung 4: ROC-Kurve CRP

4.5.1.2 Interleukin 6

IL6₋₂ zeigte mit 0,634 die größte AUC (Abbildung 5). Der J-Index erreichte hier die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität bei einem Anstieg über 66,8 pg/ml (Tabelle 13).

Tabelle 13: Testcharakteristik IL6

Rückrechnungstage ausgehend von d ₀	AUC	J-Index
IL6 ₋₁	0,561	Entfällt
IL6 ₋₂	0,634	0,324
IL6 ₋₃	0,615	0,246

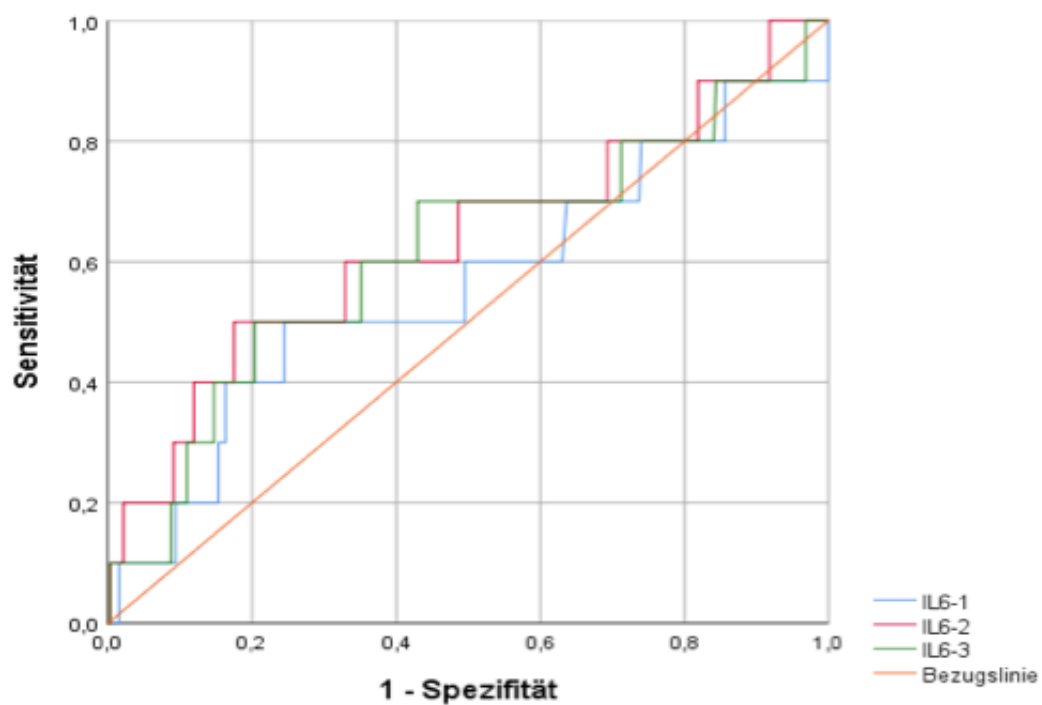


Abbildung 5: ROC-Kurve IL6

4.5.1.3 Procalcitonin

Nur PCT₂ zeigte mit 0,634 eine AUC über 0,6 (Abbildung 6). Der J-Index erreichte hier aber den höchsten Wert für einen Abfall um allerdings marginale 0,05 ng/ml, der biologisch und praktisch nicht als plausibel verwertbarer Hinweis auf eine sich neuerlich anbahnende Sepsis eingesetzt werden kann.

Tabelle 14: Testcharakteristik PCT

Rückrechnungstage ausgehend von d ₀	AUC	J-Index
PCT ₋₁	0,571	Entfällt
PCT ₋₂	0,634	0,261
PCT ₋₃	0,592	Entfällt

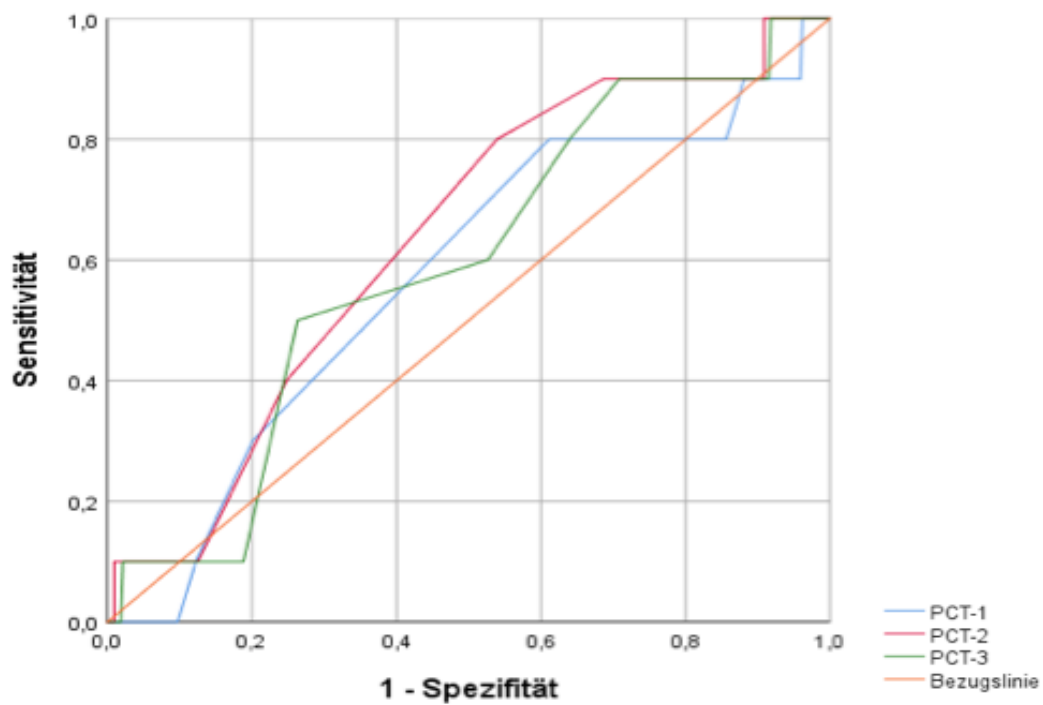


Abbildung 6: ROC-Kurve PCT

4.5.1.4 Leukozyten

L₃ zeigte mit 0,641 die größte AUC (Abbildung 7). Der J-Index erreichte hier die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität bei einem Anstieg über 0,6 G/l (Tabelle 15).

Tabelle 15: Testcharakteristik Leukozytenzahl

Rückrechnungstage ausgehend von d ₀	AUC	J-Index
Leuko ₋₁	0,506	entfällt
Leuko ₋₂	0,607	0,352
Leuko ₋₃	0,641	0,399

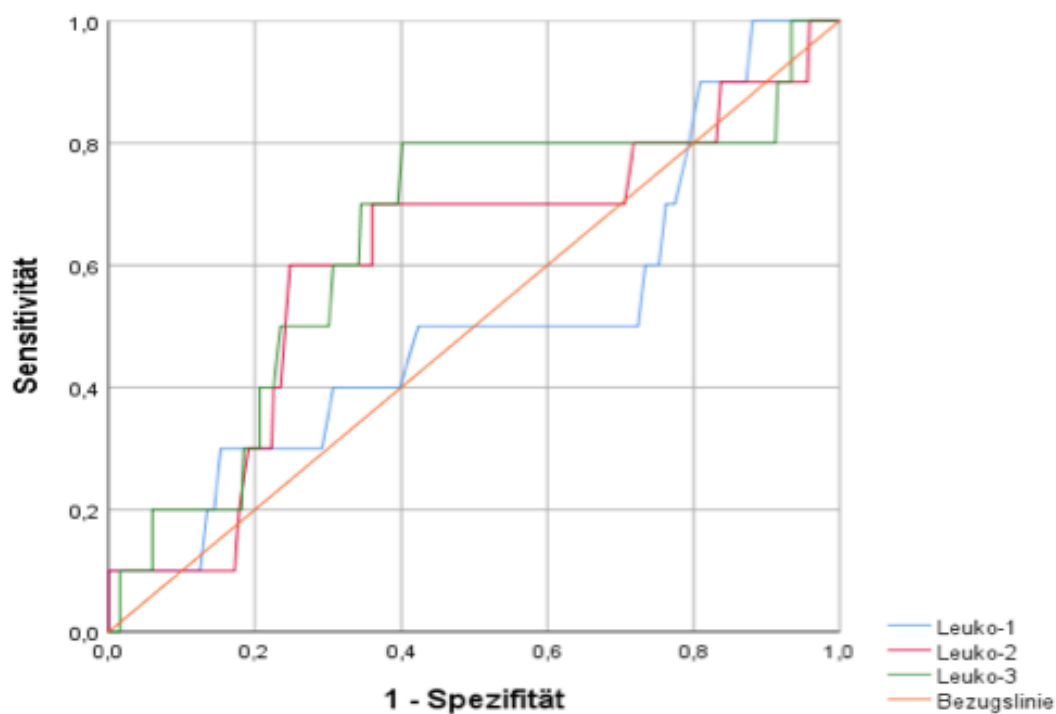


Abbildung 7: ROC-Kurve Leukozytenzahl

4.5.2 Labormedizinischer Parameter im Vorfeld der Diagnose anhand von Sepsis-2

Bei der Prüfung der Kinetik der inflammatorischen Parameter gegen das Eintreten oder Nicht-Eintreten des Ereignisses Sepsis, definiert anhand der Sepsis-2-Kriterien, ergaben sich durchwegs unzureichende Testcharakteristika mit Werten der AUC unter 0,6, die daher nicht in die weitere Auswertung einbezogen wurden.

4.5.2.1 C-reaktives Protein

Tabelle 16: Testcharakteristik CRP im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

Rückrechnungstage ausgehend von d_0	AUC	J-Index
CRP ₋₁	0,487	entfällt
CRP ₋₂	0,505	entfällt
CRP ₋₃	0,507	entfällt

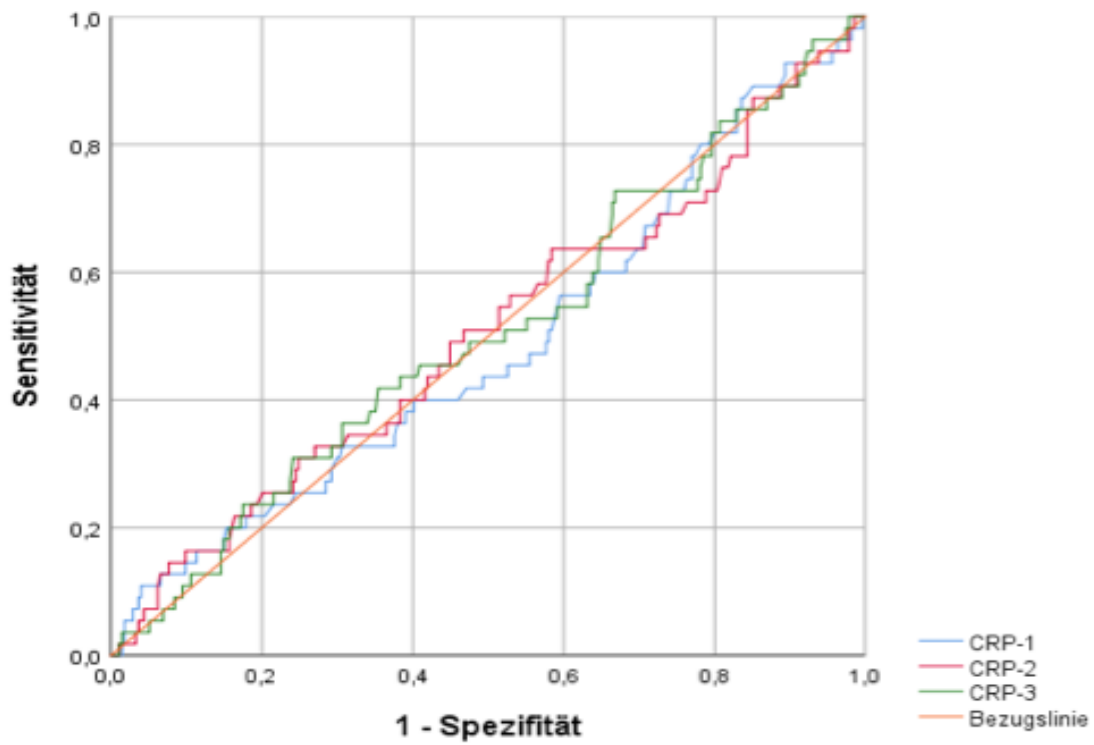


Abbildung 8: ROC-Kurve CRP im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

4.5.2.2 Interleukin 6

Tabelle 17: Testcharakteristik IL6 im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

Rückrechnungstage ausgehend von d_0	AUC	J-Index
IL6 ₋₁	0,487	entfällt
IL6 ₋₂	0,502	entfällt
IL6 ₋₃	0,457	entfällt

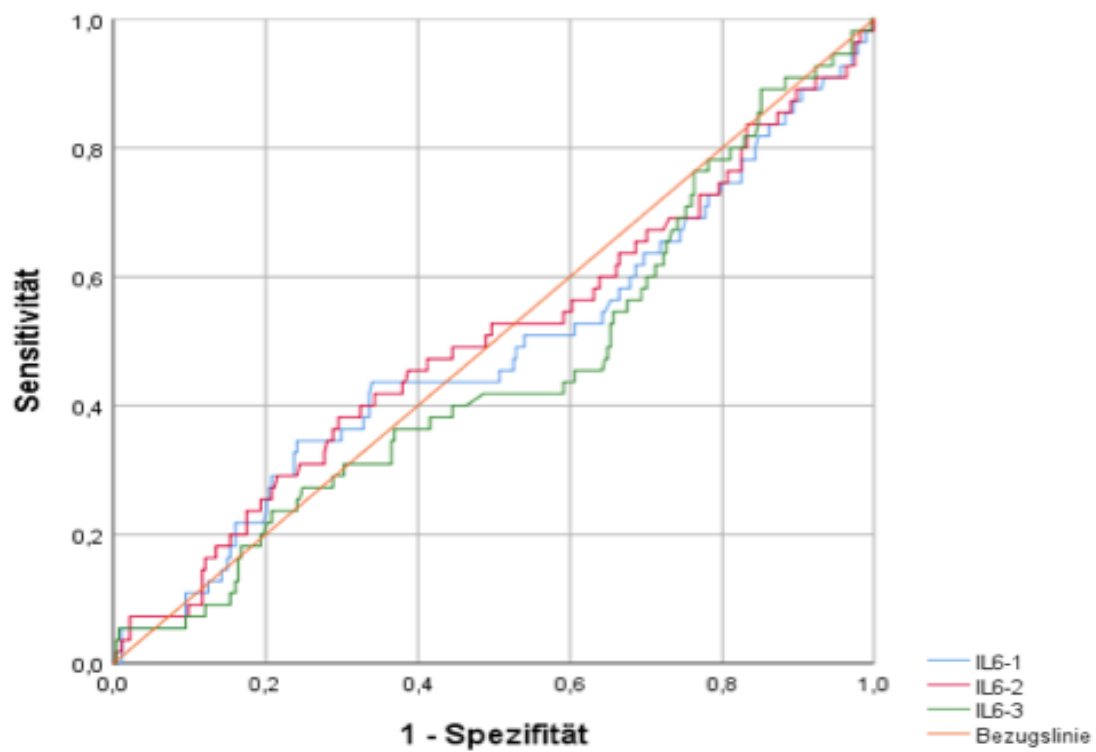


Abbildung 9: ROC-Kurve IL6 im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

4.5.2.3 Procalcitonin

Tabelle 18: Testcharakteristik PCT im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

Rückrechnungstage ausgehend von d_0	AUC	J-Index
PCT ₋₁	0,520	entfällt
PCT ₋₂	0,510	entfällt
PCT ₋₃	0,525	entfällt

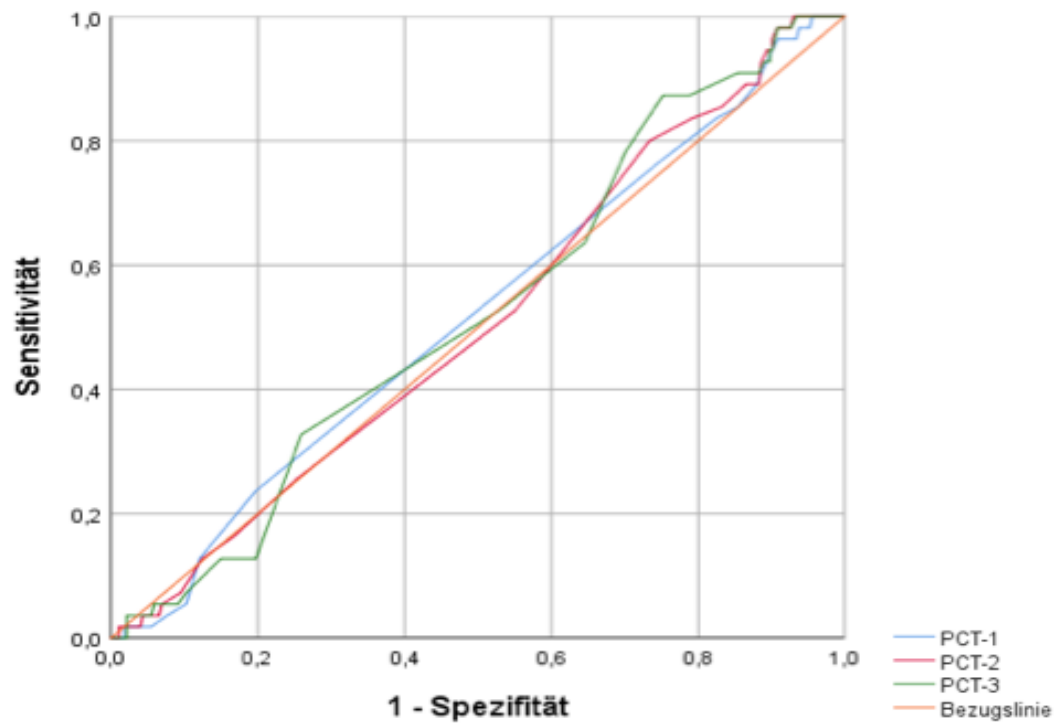


Abbildung 10: ROC-Kurve PCT im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

4.5.2.4 Leukozyten

Tabelle 19: Testcharakteristik Leukozytenzahl im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

Rückrechnungstage ausgehend von d_0	AUC	J-Index
Leuko ₋₁	0,495	entfällt
Leuko ₋₂	0,496	entfällt
Leuko ₋₃	0,506	entfällt

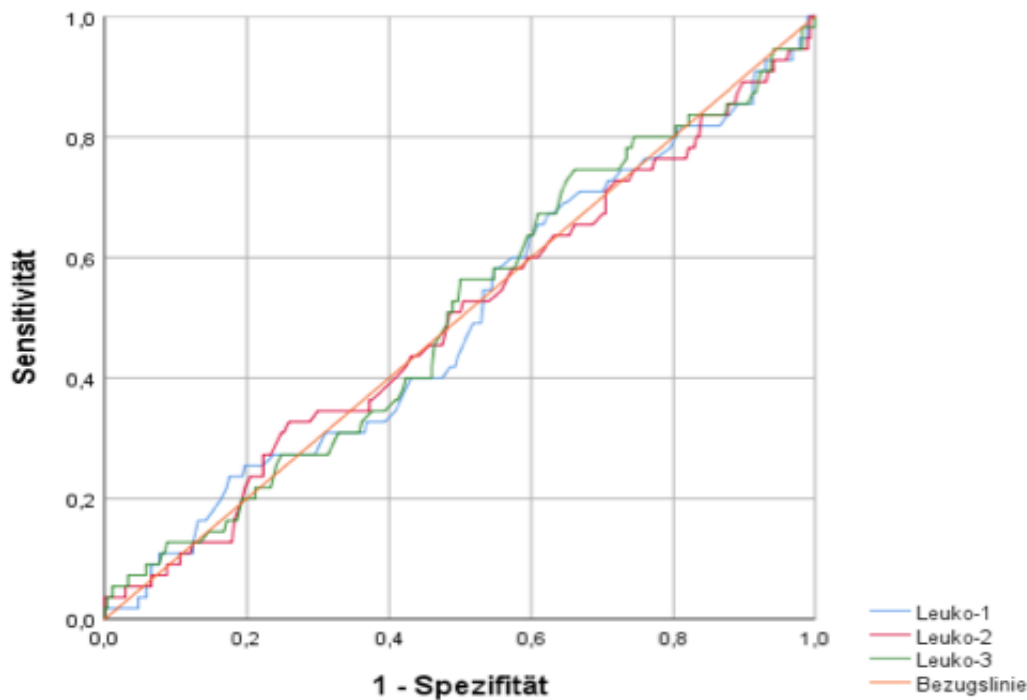


Abbildung 11: ROC-Kurve Leukozytenzahl im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition

4.6 Weitere Auswertung der Parameter mit der höchsten AUC

4.6.1 Zusammenhang zwischen CRP₃ und Eintritt der Sepsis-3-Definition

4.6.1.1 Vierfeldertafel

An insgesamt sieben Tagen zeigte sich ein Anstieg von mindestens 1,69 mg/dl für das CRP₃ mit einer gleichzeitigen Erfüllung der Definition Sepsis-3 (richtig positiv). An 223 Tagen waren sowohl die Kriterien Sepsis-3 nicht erfüllt als auch nicht der optimale Anstieg von mindestens 1,69 mg/dl zu verzeichnen (richtig negativ). An 96 Tagen zeigte der Wert den optimalen Anstieg, aber es wurde gleichzeitig nicht die Definition Sepsis-3 erfüllt (falsch positiv). An drei Tagen konnte kein optimaler Anstieg verzeichnet werden, aber es zeigte sich die Definition Sepsis-3 (falsch negativ).

Tabelle 20: CRP-3 versus Sepsis-3, + = positiv, - = negativ

	Sepsis-3 +	Sepsis-3 -	
CRP ₃ +	7	96	103
CRP ₃ -	3	223	226
	10	319	329

4.6.1.2 Positiver prädiktiver Wert

Die Berechnung des positiven prädiktiven Wertes ergab 0,07. Dies bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 7 % ein Anstieg für das CRP₋₃ um 1,69 mg/dl unter allen positiv getesteten Patienten auch tatsächlich mit einer Sepsis-3 verbunden ist (richtig positiv).

4.6.1.3 Negativer prädiktiver Wert

Die Berechnung des negativen prädiktiven Wertes ergab 0,99. Somit waren mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % diejenigen Patienten – unter allen negativ getesteten – auch nicht an einer Sepsis-3 erkrankt, die auch nicht den Anstieg von 1,69 mg/dl zeigten (richtig negativ).

4.6.1.4 Sensitivität

Die Sensitivität (Sepsis-3 und Test positiv) ergab 0,7. Dies bedeutet, dass 70 % aller an einer Sepsis nach den Kriterien Sepsis-3 erkrankten Patienten auch durch das Testverfahren, im Sinne eines Anstieges des CRP von 1,69 mg/dl, ermittelt werden können.

4.6.1.5 Spezifität

Die Spezifität ergab 0,7. Ein Ausbleiben des labormedizinischen Anstieges um 1,69 mg/dl identifiziert somit 70 % aller nicht an einer Sepsis-3 erkrankten Patienten.

4.6.1.5.1 Signifikanz

Die Berechnung der Signifikanz ergab einen p-Wert von 0,007.

4.6.2 Zusammenhang zwischen IL6₋₂ und Eintritt der Sepsis-3-Definition

4.6.2.1 Vierfeldertafel

An insgesamt fünf Tagen zeigte sich der optimale Anstieg des IL6₋₂ von 66,8 pg/ml mit einer gleichzeitigen Erfüllung der Definition Sepsis-3 (richtig positiv). An 262 Tagen waren sowohl die Kriterien Sepsis-3 nicht erfüllt als auch der optimale Anstieg nicht zu verzeichnen (richtig negativ). An 57 Tagen zeigte IL6₋₂ den optimalen Anstieg, aber es wurden nicht gleichzeitig die Kriterien Sepsis-3 erfüllt (falsch positiv). An fünf Tagen stieg IL6₋₂ nicht um den

ordnungsgemäßen Wert an, zeigte aber die Erfüllung für die Definition Sepsis-3 (falsch negativ).

Tabelle 21: IL6-2 versus Sepsis-3, + = positiv, - = negativ

	Sepsis-3 +	Sepsis-3 -	
IL6-2 +	5	57	62
IL6-2 -	5	262	267
	10	319	329

4.6.2.2 Positiver prädiktiver Wert

Die Berechnung des positiven prädiktiven Wertes ergab 0,08. Das heißt, dass lediglich 8 % der positiv getesteten Patienten (Anstieg von 66,8pg/ml) auch eine Sepsis-3 zeigten.

4.6.2.3 Negativer prädiktiver Wert

Die Berechnung des negativen prädiktiven Wertes ergab 0,98. Somit waren mit einer hohen Wahrscheinlichkeit diejenigen Patienten unter allen negativ getesteten auch nicht an einer Sepsis-3 erkrankt, die auch nicht den Anstieg um den Wert 66,8 pg/ml zeigten.

4.6.2.4 Sensitivität

Die Sensitivität ergab 0,5. Somit zeigten 50 % der Patienten mit der Diagnose Sepsis-3 auch einen entsprechenden labormedizinischen Anstieg.

4.6.2.5 Spezifität

Die Spezifität ergab 0,82. Somit zeigten 82 % der Patienten, mit fehlenden labormedizinischen Anstieg auch nicht die Kriterien der Diagnose Sepsis-3.

4.6.2.6 Signifikanz

Die Berechnung der Signifikanz ergab einen p-Wert von 0,011.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Fragestellung

5.1.1 Bedeutung des Krankheitsbildes Sepsis

Die Letalität der Sepsis erweist sich als ungebrochen hoch. 2017 wurden geschätzt, dass weltweit 48,9 Millionen Patienten an einer Sepsis erkrankt waren. Davon verstarben 11 Millionen Betroffene. Dies entspricht 11,9 % aller Todesfälle weltweit [19]. Die Kosten durch das Bundesversicherungsamt wurden im Jahr 2013 mit 27.468 € pro Sepsispatient beziffert. Dies ergibt eine Gesamtsumme an Ausgaben in Höhe von 7,7 Mrd. € für Leistungen im Bereich der stationären und der anschließenden ambulanten Versorgung [20]. Folglich ist es von großem Interesse, sich – neben der medizinischen Relevanz – auch aus ökonomischen Gründen mit dem Krankheitsbild Sepsis weiterhin intensiv zu beschäftigen. Neben dem Anliegen, ständig die therapeutischen Ansätze zu verbessern, liegt – wie bei jedem anderen Krankheitsbild auch – der Fokus neben der Prävention insbesondere auch in der frühzeitigen Detektion der Erkrankung.

Shashikumar et al. konnten zeigen, dass die frühzeitige Erkennung einer Sepsis mittels systematischer Erfassung von Blutdruck und Herzfrequenz und die damit verbundene zeitnahe Einleitung einer adäquaten Therapie die Letalität und Morbidität senken [21]. Hypotonie und Tachykardie bilden allerdings in der klinischen Praxis meist ein Zeichen einer bereits manifesten Kreislaufinsuffizienz. Zu diesem Zeitpunkt ist das Krankheitsbild meist fulminant in seiner Ausprägung, sodass hier die Kreislaufstabilisierung im Vordergrund steht. Somit sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der septische Verlauf erkannt werden, sodass – wann möglich – das Eintreten eines Kreislaufversagens durch geeignete Maßnahmen verhindert werden kann. Der Faktor Zeit spielt hier eine zentrale Rolle und korreliert eng mit Morbidität und Letalität. [3]. Fleischmann et al konnten zeigen, dass die verzögerte antimikrobielle Therapie nach Einsetzen einer Hypotonie über die darauffolgenden sechs Stunden zu einer Abnahme der Überlebensrate um 7,6 % führte [22]. Da somit klinische Kreislaufparameter wie Herzfrequenz und Blutdruck zur frühzeitigen Detektion nicht geeignet sind, rücken diesbezüglich Biomarker in das Interesse der Intensivmediziner, die idealerweise bereits vor einer Kreislaufreaktion die Diagnosestellung „Sepsis“ zulassen.

5.1.2 Diagnose der Sepsis

Die Diagnosestellung erfolgt mittels der „Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (SEPSIS-3)“. Nach dieser Definition (siehe Abbildung 1) muss zunächst eine Infektion vorliegen. Deren zusätzliche systemische Wirksamkeit wird anhand des SOFA-Scores

nachgewiesen (siehe Tabelle 6), der sich um mindestens zwei Punkte erhöhen muss. Der Punktestieg sowie die Infektion müssen in zeitlichen Zusammenhang zueinander stehen.

Bis 2016 wurden eine alte Definition (Sepsis-2) verwendet. Die Nutzung des ausdifferenzierten SOFA-Scores stellt die wesentliche Neuerung im Vergleich zur alten Definition Sepsis-2 dar: Hier wurden die deutlich unspezifischen SIRS-Kriterien (Tabelle 7) verwendet. Beim Vorliegen einer Infektion genügten zwei der vier Kriterien für die Diagnosestellung der Sepsis. Hierdurch wurden viele Verdachtsfälle erfasst, die letztlich aber gar keine Sepsis darstellten. Umgekehrt konnten Fälle systematisch übersehen werden, etwa weil therapeutische Interventionen wie Beatmung oder Katecholamintherapie das Ausmaß physiologischer Abweichungen verschleierten [5, 23, 24]. Es war das erklärte Ziel der Neufassung der Diagnosedefinition, gezielter die klinisch relevanten Septitiden zu erfassen.

5.1.3 Potentielle Rolle labormedizinischer Parameter in der Sepsisdiagnostik

Die Absicht dieser Arbeit bestand darin, einen labormedizinischen Parameter zu identifizieren, der frühzeitig ein sekundäres inflammatorisches Ereignis (SIRS, Sepsis-2, Sepsis-3) detektiert, bevor der Patient eine Kreislaufreaktion zeigt.

Biomarker werden seit Langem zur Detektion einer Infektion in Akutsituationen verwendet. Seit Jahren werden die gängigen Laborparameter hinsichtlich ihrer Aussagekraft diskutiert. Hierbei werden auch die zugrundeliegenden Krankheitsbilder in ihrem Einfluss auf die Infektionssituation betrachtet. Bis heute liegt der Fokus auf einer labormedizinischen Diagnostik zum primären Nachweis einer Sepsis. Kaum jemand hat sich mit der Fragestellung befasst, inwiefern die labormedizinischen Parameter zur Suche einer Infektionslage im Vorfeld zu gebrauchen sind, bevor der Patient eine systemische Reaktion zeigt, im Sinne einer frühestmöglichen Detektion einer Sepsis. Auch wenn in der neuen Definition zur Sepsis nicht mehr explizit auf die Bedeutung labormedizinischer Parameter eingegangen wird, bestehen gute Gründe, sich dennoch mit der Vorhersagekraft der einzelnen Parameter zu beschäftigen.

In der Regel werden zur Infektdiagnostik PCT, CRP, IL6 und die Leukozytenzahl bestimmt, häufig im Sinne eines verdachtsunabhängigen Screenings.

5.2 Diskussion der Methode

5.2.1 Datenerhebung

Die Patienten, deren Daten ausgewertet wurden, wurden auf einer Intensivstation der Maximalversorgung betreut. Die Daten wurden retrospektiv erhoben und aus den täglich getätigten handschriftlichen Dokumentationen sowie den IT-gestützten Datensystemen

entnommen. Die meisten der erhobenen Daten zählen zur Routinedokumentation. Mithilfe des Datenanalyse-Software-Systems SPSS wurden diese ausgewertet.

Die klinischen Parameter werden in der täglichen Routine von Ärzten und Pflegepersonal mit hohem Fachweiterbildungsanteil in Anästhesie und Intensivmedizin auf der Intensivstation erhoben. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung erfolgte dies noch in Form von Papierkurven. Aufgrund der hohen Fachexpertise des dort tätigen Personals kann von einer hohen Qualität der Daten ausgegangen werden. Heute werden größtenteils elektronische Patientendatenmanagementsysteme (PDMS) auf den Intensivstationen vorgehalten, die eine direkte Übertragung von z. B. Vitalparametern ermöglichen. Ob dies zu einer höheren Qualität der Daten führt, ist derzeit noch unklar. Castellanos et al. konnten in einer Studie in Bezug auf elektronisch erfasste Daten im Vergleich zu Daten, die noch handschriftlich erfasst wurden, keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Letalität zeigen [25]. Ein PDMS ermöglicht allerdings noch einfacher größere Mengen an Daten zu erfassen und einer Analyse zuzuführen. Wie Junger et al mit seiner Arbeit unterstreichen konnte, reduziert sich der Arbeitsaufwand der Dokumentation durch die Pflegekraft, was in diesem Zusammenhang zu einer erhöhten Datenqualität führen könnte [26]. Andererseits wird die Übernahme („Validierung“) elektronisch übertragener Daten oft ohne Plausibilitätsprüfung durch simples „klicken“ vorgenommen, sodass simple Messfehler (Lockere Ableitungen, gedämpfte Kurven usw.) zu Verfälschungen einer elektronischen Datenhaltung führen können. In der Gesamtsumme kann auch in dieser Arbeit mit noch konventioneller Dokumentation von einer hohen Qualität der erfassten Daten ausgegangen werden.

Hinsichtlich der statistischen Auswertung bildete der einzelne Patiententag die Grundlage. Hier wurden Patienten berücksichtigt, welche eine Liegedauer von mindestens fünf Tagen aufwiesen. Der Zeitraum wurde explizit deswegen so gewählt, damit primär bestehende inflammatorische und/oder septische Episoden überwunden und im weiteren Verlauf sekundäre Ereignisse erfasst werden konnten. Die eingeschlossenen Patiententage liegen als geclusterte Beobachtungen vor. Zur statistischen Auswertungen wurden hier Methoden verwendet, welche eigentlich unverbundene Daten voraussetzen. Nach statistischer Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Universität München (PD Dr. Michael Lauseker) sollten die berechneten Punktschätzer dennoch korrekt sein, auch wenn die p-Werte sich etwas zu optimistisch darstellen. Die Stärke der Verzerrung hängt von der Korrelation der einzelnen Beobachtungstage der Patienten ab. Eine Schätzung ist aufgrund der geringen Patientenzahl nur schwer vorzunehmen, was zusätzlich einen limitierenden Faktor darstellt.

5.2.2 Patienten- und erkrankungsbezogene Faktoren

Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet. Alle im Einschlusszeitraum auf den Intensivstationen behandelten Patienten wurden primär gesichtet. Das Ausschlusskriterium

„Liegedauer kleiner fünf Tage“ wurde subjektiv gewählt. Für die Wahrscheinlichkeit, eine sekundäre inflammatorische Episode zu entwickeln, erschien es sinnvoll, einen längeren Zeitraum als fünf Tage zu wählen. Zudem ging es darum, eine klare Abgrenzung zu einem primär vorliegenden inflammatorischen Ereignis zu schaffen. Wann genau der primäre inflammatorische Prozess überwunden gewesen war und wann ein sekundäres Ereignis auftrat, wurde nach Aktenlage entschieden. Für uns erschien die Grenze von fünf Tagen überdies ausreichend tief gewählt, um möglichst viele Patienten hinsichtlich eines sekundären Ereignisses zu erfassen.

Eine unvermeidliche Unschärfe beim Nachweis eines neuerlichen Infektereignisses stellt die Tatsache dar, dass mikrobiologische und radiologische Untersuchungen nicht immer am Tag der tatsächlichen Infektionsmanifestation durchgeführt wurden, sondern ggf. als Screeninguntersuchung bereits am Vortag oder mit einer gewissen Latenz erst nach der klinischen Verdachtsstellung zu einem späteren Zeitpunkt. Daher wurden bei der Komponente des Infektnachweises in der jeweiligen Sepsisdefinition Resultate jeweils des Vor- und Folgetages bei Anschlägen von SOFA- oder SIRS-Kriterien miteinbezogen.

Eine gewisse Unschärfe bringt der breit gefächerte Einschluss von unterschiedlichen Erkrankungsbildern mit sich. Die eingeschlossenen Erkrankungen weisen aus der Erfahrung heraus eine große Dynamik des Krankheitsverlaufes auf. Auch der Umfang der Vorerkrankungen spielt eine wesentliche Rolle, was aber in der aktuellen Arbeit keine wesentliche Berücksichtigung gefunden hat. So kommen Vorerkrankungen wie Diabetes [27], oder eine Niereninsuffizienz [28] eine entscheidende Rolle im Verlauf der Sepsis zu, insbesondere bezogen auf die Letalität. Auch Yende et al. konnten zeigen, dass Patienten mit einem Diabetes eine andere Dynamik bzgl. Anstieg und Abfall des IL6 zeigten als diejenigen, die keinen Diabetes hatten. Diejenigen, die mit der Diagnose Diabetes aufgenommen wurden, hatten signifikant erhöhte IL6 Werte [29]. Somit lässt sich davon ausgehen, dass auch Begleiterkrankungen eine erhebliche Auswirkung auf die erfassten Laborparameter haben. Die nicht ganz einheitlich gehaltene Patientenauswahl, trägt allerdings auch die Chance in sich, daraus neue Fragestellungen zu generieren. Hier könnten die unterschiedlichen Hauptdiagnosen als auch die Nebendiagnosen die Basis für weitere Untersuchungen darstellen. Speziell im Bereich der Polytraumatisierung und der Schwerverbrannten-Versorgung existieren vielversprechende Ansätze hinsichtlich Frühdetektion septisch kranker Patienten mittels Biomarkern. Aber auch hier zeigt sich die Literatur noch uneinheitlich [30, 31].

Einschränkend hinsichtlich Aussagekraft ist die abschließend zu analysierende geringe Patientenzahl zu nennen. Hier musste ein Großteil der primär gescreenten Patienten-Verläufe aufgrund des Fehlens einer sekundären inflammatorischen Episode von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Dies ist mit einer relevanten Anzahl an postoperativ aufgenommenen Intensiv- und Überwachungspatienten in einem primär operativen Krankengut zu erklären.

Retrospektiv erhobene Daten sind hinsichtlich Zielsetzung einer Studie oftmals eingeschränkt, sodass für zukünftige Untersuchungen das prospektive Datenerfassungsmodell gewählt werden sollte.

Eine gewisse Unschärfe stellt der Zeitpunkt des Infektnachweises dar. Hier wurde der Tag vor und nach dem eigentlichen Nachweis in die Auswertung mit einbezogen. Man kann davon ausgehen, dass der Tag des Nachweises nicht exakt den Entstehungszeitpunkt der Sepsis widerspiegelt.

5.2.3 Labormedizinische Inflammations-Parameter

Seit Langem gibt es etablierte labormedizinische Parameter, die in enger Korrelation mit einer Inflammation stehen. Hierzu zählen als labormedizinische Routineverfahren die Serumkonzentrationen von IL6, des CRP und des PCT sowie die Leukozytenzahl.

Das CRP gehört zur Familie der Akute-Phase-Proteine und bewirkt unter anderem eine Agglutination von Bakterien und Pilzen. Zudem aktiviert es das Komplementsystem und fördert die Thrombozytenaggregation [32].

Das IL6 wird im Rahmen von Entzündungen oder Gewebeschädigungen von Makrophagen und Monozyten gebildet und hilft, die Integrität wieder herzustellen [33], löst aber die Freisetzung weiterer inflammatorischer Botenstoffe aus, u. a. des CRPs. IL6 wird zur frühen Diagnostik sowie in der Behandlung von Neonaten verwendet. Insbesondere zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung einer Sepsis zeigt IL6 einen hohen prognostischen Stellenwert [34].

PCT ist das Vorläuferpeptid des Calcitonins und wird in den endokrinen Zellen fast jeden parenchymatösen Organs gebildet. Dem PCT wird eine hohe Spezifität zur Detektion bakteriell ausgelöster Entzündungen zugeschrieben, zudem kann sein Rückgang Hinweise auf die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie liefern [7, 35-37].

Die Leukozyten aus dem Formenkreis der Entzündungszellen werden als Vorläuferzellen im Knochenmark gebildet und übernehmen später nach Differenzierung unterschiedliche Abwehrfunktionen.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Diagnosestellung anhand der Definitionen Sepsis-3 und -2

Das Hauptaugenmerk in der Überarbeitung der Definition der Sepsis im Jahre 2016 lag in der Verbesserung der Identifikation wirklich septisch kranker Patienten. Bei Verwendung der Definition Sepsis-2 wurden zu viele Patienten als septisch krank eingruppiert. Die Definition zeigte sich durch die SIRS-Kriterien als zu unspezifisch [18, 38]. Zudem lassen sich anhand

der SIRS-Kriterien „banale“ Entzündungsprozesse nicht von schweren pathophysiologischen Reaktionen unterscheiden [39].

In unserer Untersuchung wurden nach unserem Wissen erstmalig diese Sepsisdefinitionen bei sekundären inflammatorischen Ereignissen bei Intensivpatienten miteinander verglichen.

An 90 % der untersuchten Tagen zeigten sich mindestens zwei der vier SIRS-Kriterien positiv (4.3.2). Dies spiegelt die typische Situation kritisch kranker und daher auf einer Intensivstation behandelter Patienten wieder und belegt damit die mangelhafte Spezifität der SIRS-Kriterien in diesem Krankengut. Die nachgeordnete Wertigkeit der SIRS-Kriterien bzgl. Detektion einer Sepsis haben Reuß et al. in einer Literaturrecherche bestätigt. Sie konnten überdies zeigen, dass der SOFA-Score bei intensivmedizinisch behandelten Patienten den größten Vorhersagewert hinsichtlich Letalität aufwies [40]. Die fehlende Spezifität der SIRS-Kriterien und die bessere Vorhersagekraft des SOFA-Score bzgl. Letalität unterstützt nochmals die Notwendigkeit der durchgeführten Überarbeitung der Definition Sepsis-2 aus dem Jahre 2016.

In unserer Untersuchung stieg der SOFA-Score lediglich an 38 Tagen um mindestens zwei Punkte an (4.3.1).

Auch wenn der SOFA-Score offensichtlich ein gut validiertes System zur Erfassung des Letalitätsrisikos bei septisch kranken Patienten darstellt, steht dieser trotzdem immer wieder zur Diskussion. Insbesondere in Bezug auf labormedizinische Parameter merken Singer et al. an, dass zwischenzeitlich neue Biomarker zur Detektion einer Sepsis vorliegen, die in eine notwendige Überarbeitung des SOFA-Score mit einfließen sollten [5]. Ob eine fehlende Berücksichtigung weiterer Biomarker innerhalb des SOFA-Scores eine Begründung dafür darstellt, dass es nur an wenigen Tagen innerhalb unserer Untersuchung zu einem Anstieg des SOFA-Score gekommen ist, bleibt offen. Möglicherweise könnten die Sensitivität und Spezifität des SOFA-Scores durch die Aufnahme weiterer labormedizinischer Parameter noch erhöht werden. Hierzu benötigt es eine Evaluierung des SOFA-Score, was zur Folge hätte, dass auch die Definition Sepsis-3 überarbeitet werden müsste.

Welcher Score zur Erfassung von septisch kranken Patienten tatsächlich am zuverlässigsten zu gebrauchen ist, wird aktuell umfangreich diskutiert [41-44]. Die einzelnen Scores, wie der SOFA-Score, der qSOFA-Score oder auch der Logistic Organ Dysfunction System Score (LODS), weisen hinsichtlich der Vorhersagekraft der Letalität, aber auch bezüglich einer Detektion von septischen Patienten deutliche Unterschiede auf. Seymour et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass der LODS-Score sowie der SOFA-Score dem qSOFA-Score und den SIRS-Kriterien überlegen ist [6]. Außerhalb der Intensivstation allerdings ist der qSOFA-Score dem SOFA-Score als auch den SIRS-Kriterien überlegen [6].

An 27 Tagen zeigte sich ein „inflammatorisches SIRS“ (vier SIRS-Kriterien ohne Infektion). Aufgrund der wenigen Tage, an denen sich ein „inflammatorisches SIRS“ zeigte, im Gegensatz zu 327 Tagen, an denen ≤ 2 SIRS-Kriterien auftraten, könnte angenommen werden, dass sich

die Sensitivität zur Erkennung eines schweren entzündlichen Prozesses durch die Erfassung alle vier SIRS-Kriterien nochmals steigern lässt.

An 55 Tagen erfüllten die Patienten die Definition Sepsis-2 und lediglich an 10 Tagen die Definition Sepsis-3 (Tabelle 11). Dies wiederum lässt primär einmal die Definition Sepsis-3 deutlich spezifischer erscheinen. An 274 von 329 Tagen erfüllte keiner der Patienten die Definition Sepsis-2 und Sepsis-3 (richtig negativ).

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Definitionen Sepsis-2 und Sepsis-3 zeigen. Mit einer Spezifität von 0,85 haben Patienten, die keine Sepsis nach Sepsis-2 aufwiesen, unter allen gesunden Patienten (keine Sepsis-2 und -3) mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auch keine Sepsis-3, dies im Sinne „richtig negatives“ Ergebnis. Mit 45 Tagen, an denen die Patienten die Kriterien nach Sepsis-2 erfüllten, nicht aber nach Sepsis-3, ist der Anteil der „falsch positiv“ erfassten Patienten erhöht. Dies wiederum könnte dazu führen, dass Patienten eine Therapie – z. B. Antibiose – erhalten, die nach den Sepsis-3-Kriterien nicht indiziert wäre (Tabelle 11).

5.3.2 Kinetik labormedizinischer Inflammationsparameter im Vorfeld einer Diagnosestellung nach den Sepsis-3-Kriterien

Biomarker bilden Indikatoren für physiologische und/oder pathologische Prozesse, sie sind hierfür in der Regel evaluiert und können über einen prognostischen und/oder diagnostischen Wert verfügen, der oft zu klinisch-therapeutischen Entscheidungen beiträgt [45]. Daher ist ein tägliches Screening labormedizinischer Inflammationsparameter, sicher zumindest der Leukozyten, Bestandteil der Routine vieler Intensivstationen. Dagegen wiesen Richter et al. darauf hin, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Frühphase der Sepsis keinen Biomarker mit einer adäquaten Sensitivität und Spezifität gibt [24].

Viele Patienten zeigen bei Aufnahme auf der Intensivstation bereits erhöhte Werte der Inflammationsparameter. Häufig zieht sich eine Erhöhung über den Normbereich durch den gesamten Intensivaufenthalt, ein Rückgang in den Normbereich ist selten. Somit ist es umso wichtiger, nicht die absoluten Werte der Parameter zu betrachten, sondern die Veränderungen der einzelnen labormedizinischen Parameter zu interpretieren. Wir konnten zeigen, dass bereits in den drei Tagen vor der Erfüllung der Definition Sepsis-3 ein Anstieg aller vier untersuchter Inflammationsparameter zu verzeichnen war (4.5.1). Dies weist auf eine Bedeutung der Inflammationsparameter für eine frühzeitige Detektion septisch kranker Patienten hin.

Die stellenweise sehr kleinen Differenzen der Inflammationsparameter (CRP₃ 1,69 mg/dl, PCT₃ 0,05 ng/ml) hinsichtlich der Definition Sepsis-3, bei doch adäquater Sensitivität und Spezifität, lassen den Gebrauch eines labormedizinischen „Bündels“ näher in den Fokus rücken. Die Bestimmung der Kombination und die daraus folgende gemeinsame Interpretation, könnten diese Parameter doch deutlich wertiger machen. Eine Kombination von mehreren Biomarkern (Sepsis-Panel) erhöht nochmals die Sensitivität und Spezifität [46].

So können auch kleinere Differenzwerte in der Interpretation mit anderen Parametern wertvolle Hinweise geben. Den Mehrwert eines Biomarker-Panels zeigte auch Grover et al. In einer prospektiven Untersuchung kombinierten die Kollegen sieben Biomarker zur Unterscheidung einer nicht septischen ventilator-assoziierten Pneumonie von einer Sepsis ohne pulmonalen Fokus [47].

Inwiefern aus den unterschiedlichen Steigerungen Rückschlüsse zur Differenzierung einzelner Inflammationsarten stattfinden können, bleibt in unserer Untersuchung nicht ausgewertet. Allerdings beschrieben Harbarth et al. bereits 2001, dass mittels einer PCT-Bestimmung eine adäquate Differenzierung zwischen den einzelnen Formen der Inflammation (SIRS, Sepsis, septischer Schock) erfolgen kann. In diesem Zusammenhang wurden absolute Werte betrachtet und keine Änderungswerte [48]. Dies wiederum macht die Interpretation allerdings schwierig, wenn Patienten bereits über den Normbereich erhöhte Werte im Vorfeld zeigen. Auch Al Rawahi et al. zeigten, dass ein anfänglich hoher Wert des PCT bei polytraumatisierten Patienten einen deutlichen Hinweis darauf bildet, später eine Sepsis zu entwickeln. Auch hier bezog man sich auf absolute Werte und nicht auf Differenzen [49]. Poddar et al. konnten in ihrer Untersuchung zudem zeigen, dass das PCT einen guten prognostischen Wert hat bezogen auf eine schwere Sepsis bzw. den septischen Schock, sollte es um mindestens 1 ng/ml innerhalb von vier Tagen fallen [50]. Dies ist eine der wenigen Arbeiten, die sich mit Differenzwerten beschäftigte. Unserer Auffassung nach ist aber insbesondere die Kinetik der einzelnen Parameter von besonderer Bedeutung.

5.3.2.1 Sepsis-3 und CRP

Mit einem positiven prädiktiven Wert für das CRP₋₃ von 0,07 ist die Vorhersagekraft bei einem Anstieg von 1,69 mg/dl sehr gering. In der Vergangenheit wurde aber auch wiederholt das CRP als sehr unspezifisch beschrieben [51, 52]. Allerdings erreicht CRP₋₃ bei unseren Patienten einen negativen prädiktiven Wert von 0,99 und zeigt, dass ein fehlender Anstieg um mindestens 1,69 mg/dl ein brauchbares Rule-out-Kriterium einer Sepsisdiagnose darstellt. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität lagen bei unseren Patienten bei 0,7, was sich auch mit den in der Literatur genannten Werten deckt und CRP somit für den täglichen Gebrauch nützlich erscheinen lässt [53, 54]. Fraunberger et al. griffen in ihrer Publikation „Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever“ 2008 die noch ungeklärte Bedeutung von Biomarkern wie CRP und Leukozyten im Zusammenhang mit der Sepsisdiagnostik auf und sprachen schon damals von fehlender Sensitivität und Spezifität [34]. Neuere Publikationen, die sich mit der Aussagekraft von CRP im Zusammenhang mit der Definition Sepsis-3 befassen, fehlen, insbesondere auch im Hinblick auf die Kinetik von CRP.

5.3.2.2 Sepsis-3 und IL6

Zur Detektion einer Sepsis nach Definition Sepsis-3 konnten wir für das IL6₂ die höchste Spezifität (0,82) und Sensitivität (0,5) bei einem Anstieg von 66,8 pg/ml und mehr darstellen. Ähnlich wie das CRP erreicht IL6 einen negativen prädiktiven Wert von 0,98; ein fehlender IL6-Anstieg bestätigt das Nicht-Vorhandensein einer neuerlichen Sepsis. Der positive prädiktive Wert fiel - wie der des CRP - mit 0,08 sehr niedrig aus.

IL6 gilt als früher Marker für ein septisches Geschehen, so konnte dies Mokoart et al. 2005 nachweisen. In ihrer Arbeit wurden die beiden ersten postoperativen Tage unabhängig von klinischen Anhaltspunkten untersucht. Mit einem IL6-Grenzwert von 310 pg/ml ergab sich eine Sensitivität von 90 % sowie eine Spezifität von 58 % im Zusammenhang mit einer Sepsis [55]. Gerade auch zur Frühdiagnostik im Rahmen der neonatalen Sepsisdetektion wird wiederholt das IL6 als ein adäquates Diagnostikum genannt [56, 57].

IL6 gilt als Vorläufer, der die CRP-Produktion anregt. In unseren Daten ist dabei nicht schlüssig zu erklären, warum IL6 seine optimale Testcharakteristik im nur zweitägigen Vorlauf entwickelt, während das ja eigentlich nachfolgende CRP die optimale Testcharakteristik im dreitägigen Vorlauf hat. Die Unterschiede sind aber minimal und bei der geringen Fallzahl unserer Untersuchung verbietet sich eine weitergehende quantitative Interpretation. Allerdings zeigt die Parallelität des Verlaufes der physiologisch verbundenen Parameter, dass es sich – trotz der geringen Differenzen, die sich bei uns als Grenzwerte zeigten – nicht um zufällige Signale, z. B. im Rahmen von Laborstreuungen, handelt.

5.3.2.3 Sepsis-3 und PCT

Das PCT ist in der Regel drei bis vier Stunden nach Beginn einer Sepsis nachweisbar und erreicht seinen Spitzenwert nach etwa sechs Stunden. Somit ist es ein schnell reagierender Biomarker [58]. Wir konnten für das PCT₃ zwar eine adäquate Sensitivität und Spezifität für einen Anstieg von 0,05 ng/ml bestätigen. Doch aufgrund der sehr kleinen Differenz ist dieser für die Praxis wenig brauchbar. Zudem zeigte PCT₂ sogar einen Abfall um 0,05 ng/ml, der biologisch nicht mit einer aufflammenden Sepsis in Einklang zu bringen und somit unbrauchbar ist.

Auch wenn wir in unserer Untersuchung die Wertigkeit des PCT nicht zeigen konnten, gibt es hierzu zahlreiche Untersuchungen, die sich allerdings überwiegend mit absoluten Werten beschäftigen, nicht mit Differenzen. Bereits 2006 forderten Uzzan et al. die Aufnahme des PCT in die diagnostischen Leitlinien für die Sepsis und den septischen Schock, nachdem sie mittels einer Datenanalyse Aussagekraft bei Trauma- und Sepsispatienten aufzeigen konnten. Hier zeigte sich hinsichtlich der Detektion einer Sepsis eine Überlegenheit des PCT dem CRP gegenüber [59]. Aber auch im Vergleich zur Temperatur und den Leukozyten zeigt sich das PCT immer wieder deutlich sensitiver und spezifischer [60]. Oppert et al. konnten in ihrer prospektiven Datenerhebung zeigen, dass bei einem Cutoffwert von größer 1,03 ng/ml für das

PCT eine Sensitivität und Spezifität von 87 % bzw. 78 % erreicht wird [61]. In einer Metaanalyse von Simon et al. wurde ebenfalls dem PCT eine hohe Sensitivität (88 %) und Spezifität (81 %) bescheinigt – dies im Speziellen bei der Detektion von bakteriellen Infektionen. Anzumerken ist allerdings, dass diese Metaanalyse aus dem Jahr 2004 stammt und sich somit nur mit der Definition Sepsis-2 befasst hat [62].

Gerade die Bedeutung des PCT für das Monitoring der Verlaufsschwere einer Sepsis wird von Meisner nochmals betont. In diesem Zusammenhang scheint das PCT eher spezifischer und sensitiver als das IL6 zu sein [37]. Auch Harbarth et al. zogen in ihrer prospektiven Untersuchung anhand von 75 Patienten aus dem Jahre 2001 nochmals den Vergleich zwischen PCT und IL6 (PCT: AUC 0,97, IL6: AUC 0,75). Mit einem Grenzwert für das PCT von 1,1 ng/ml ließ sich eine Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis vornehmen. Ein fehlender Abfall des PCT innerhalb der ersten 48h war in dieser Studie zudem mit einem schlechteren Outcome assoziiert [48].

Vor diesem Hintergrund bleibt zu diskutieren, ob nicht PCT auch in unseren Daten durch anderweitige Einflussfaktoren in seiner Aussagekraft bezüglich einer sekundär auftretenden Sepsis empfindlich gestört werden kann: PCT ist nach Reanimationen und Lungenkarzinomen erhöht [63] und wird als Myokardmarker diskutiert [64]. Dass PCT auch abseits einer Sepsis als inflammationsassoziiertes Biomarker fungiert, konnten Maruna et al. zeigen, die im Rahmen eines Ileus bereits präoperativ erhöhte PCT-Plasmaspiegel gemessen hatten, unabhängig von operativen Einflüssen oder klinischen Zeichen einer Infektion [65]. Aikawa et al. wiesen bei klinisch septischen Patienten einem erhöhten PCT eine deutlich höhere Sensitivität als einer positiven Blutkultur zu [66]. All diese Untersuchungen verwendeten aber erhöhte Absolutwerte in der Primärdiagnose der Sepsis.

5.3.2.4 Sepsis-3 und Leukozyten

Wir konnten für die Leukozyten zwar sowohl für den Rückrechnungstag 2 und 3 eine adäquate Sensitivität als auch Spezifität zeigen. Die errechneten Steigerungswerte fielen allerdings für den täglichen klinischen Gebrauch zu klein aus. Auch wenn die Leukozyten nicht mehr in die Definition Sepsis-3 eingehen, werde sie weiterhin in der klinischen Routine sehr oft gemessen. Vor allem die Ratio zwischen neutrophilen Granulozyten und den Lymphozyten scheint hier eine Aussagekraft bzgl. Prognose der Sepsis zu haben [67], wurde aber in unserer Untersuchung nicht berücksichtigt. Zudem wird dem Auftreten unreifer Granulozyten eine Rolle in der traditionellen Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis zugeschrieben [68].

5.3.3 Kinetik labormedizinischer Inflammationsparameter im Vorfeld einer Diagnosestellung nach Sepsis-2-Kriterien

Im Hinblick auf das Auftreten einer Sepsis nach der veralteten Sepsis-2-Definition konnte für keinen der vier untersuchten labormedizinischen Inflammationsparameter eine zufriedenstellende AUC über 0,6 ermittelt werden. Hier lagen sämtliche Ergebnisse um die Mittellinie der ROC-Kurven (4.5.2), was einer Zufallsverteilung entspricht. Dies bestätigt abermals die Annahme, dass die SIRS-Kriterien (Tabelle 7), die hinter der Sepsis-2-Definition stehen, zu unspezifisch sind – was ja letztlich zu ihrer Ablösung in der Sepsis-3-Definition anhand des SOFA-Scores (Tabelle 6) geführt hat.

5.3.4 Klinische Bedeutung der Befunde

5.3.4.1 Aussagekraft der Befunde unserer Untersuchung

Die gültigen Sepsis-Leitlinien gehen nicht gezielt auf sekundär auftretende Septitiden ein, obwohl auf der Hand liegt, dass sie im Rahmen nosokomialer Infektionen eine große und prognose-mitbestimmende Rolle spielen. Eine Unterstützung der Identifikation sekundärer Septitiden während einer Intensivtherapie durch Laborparameter wäre hochgradig wünschenswert.

Ganz grundsätzlich zeigen unsere Daten, dass die Sepsis-3-Diagnosekriterien auch im intensivmedizinischen Verlauf sinnvoll anwendbar sind. Eine Diagnose anhand der Sepsis-2-Kriterien erscheint nicht zielführend, da sie zu unspezifische Ergebnisse liefert. In der intensivmedizinischen Routine sollte daher ein gezieltes Augenmerk auf die Sepsis-3-Kriterien gelegt werden; automatisierte elektronische Auswertungen könnten dabei unterstützend wirken. Die Sepsis-2-Diagnose wird von den SIRS-Kriterien mitbestimmt. Zum Teil fließen diese mittelbar in den SOFA-Score ein (i.e. Atemfrequenz/respiratorische Insuffizienz, Tachykardie/kardiozirkulatorische Insuffizienz). Die Leukozytenzahl liefert nach unseren Daten keinen wesentlichen diagnostischen Beitrag, da eine Erhöhung im Verlauf nicht ungewöhnlich ist und zudem die weitere Erhöhung im Vorfeld einer sekundären Sepsis so klein ist, dass diese klinisch nicht aussagekräftig ist.

Unsere Daten belegen einen Anstieg von CRP und IL6 im drei- bzw. zweitägigen Verlauf vor der Erfüllung der Sepsis-3-Diagnosekriterien. Allerdings ist besonders der positive prädiktive Wert niedrig, was auch an der begrenzten Fallzahl liegen kann.

Die einzelnen labormedizinischen Parameter können durch die unterschiedlichsten Einflussfaktoren der septischen Erkrankung eine sehr variable Verhaltensweise hinsichtlich Kinetik und Dynamik zeigen. So kann die eingeschränkte Syntheseleistung der Leber Einfluss auf die Produktion des CRP nehmen. Aber auch andere Erkrankungen wie ein ischämisches Myokard können eine Erhöhung des CRP bewirken [69]. Auch die generellen Synthesewege

des PCT sind bis heute nicht vollständig verstanden, sodass auch hier evtl. eine grundlegende Erkrankung einen generellen Einfluss auf absolute und relative Werte nehmen kann.

Zu diskutieren ist hier aber auch der Stellenwert einer Beeinflussung durch immunsupprimierende Medikamente, so z. B. Cortison. Hier scheint das PCT am wenigsten beeinflusst zu sein [70].

5.3.4.2 Ausblick: Sekundärinfektionen bei COVID-19

Sekundärinfektionen treten bei etwa 15% beatmeter COVID-19-Patienten auf und waren mit einer starken Steigerung der Letalität assoziiert [71]. Daher ist die Detektion von Superinfektionen bei COVID-19 eine wichtige klinische Aufgabe. Hierbei zeigt eine schwere COVID-19-Infektion primär eine übermäßige Ausschüttung von IL6. In diesem Zusammenhang könnte der in unserer Arbeit beschriebene Weg einer Beobachtung der Kinetik der Inflammationsparameter einen Beitrag zur Identifikation von Superinfektionen leisten. Diesbezüglich könnte es erforderlich sein, neue Grenzwerte zur Detektion einer sekundären Sepsis festzulegen. Neben der Detektion der COVID-19-Pneumonie können auch therapeutische Maßnahmen bzw. Prognosen abgeleitet werden. So konnte festgestellt werden, dass diejenigen Patienten, die den höchsten Wert an IL6 vor Intubation zeigten, am meisten von einer mechanischen Ventilation profitierten [72]. Bereits lange diskutierte Biomarker wie beispielsweise das Ferritin werden zur Detektion und Verlaufsbeobachtung einer Coronainfektion ebenfalls neu diskutiert und sollten dabei nicht nur hinsichtlich starrer Grenzwerte analysiert werden [73].

6 Zusammenfassung

Labormedizinische Inflammationsparameter werden oft wie selbstverständlich zur Unterstützung klinischer Entscheidungen im intensivmedizinischen Verlauf herangezogen. Diese Bedeutung ist aber wissenschaftlich schlecht belegt. Entsprechend ist die Diagnosestellung sekundärer Septitiden, die während einer Intensivtherapie als Komplikation nosokomialer Infektionen auftreten, wenig strukturiert und zudem unzureichend untersucht. Zur Klärung, inwiefern die Kinetik labormedizinischer Inflammationsparameter (CRP, IL6, PCT, Leukozytenzahl) eine frühzeitige Detektion derartiger sekundärer Septitiden unterstützen kann, wurden 73 Intensivpatienten mit einer intensiv-Liegedauer von mindestens 5 Tagen untersucht. 12 von ihnen entwickelten eine sekundäre Sepsis und konnten mit insgesamt 365 Behandlungstagen ausgewertet werden.

Eine Diagnose nach den traditionellen Sepsis-2-Kriterien erwies sich als zu unspezifisch und daher klinisch nicht brauchbar (4.3.2). Folglich lässt sich auch für die genannten Inflammationsparameter keine Aussagekraft in Bezug auf eine Sepsis nach der Sepsis-2-Definition nachweisen.

Die folgenden Aussagen beziehen sich daher auf die seit 2016 gültige Definition der Sepsis anhand der Sepsis-3-Kriterien:

- Die Diagnosestellung anhand der Sepsis-3-Kriterien ist auch für sekundäre Infektionsereignisse im Verlauf einer Intensivtherapie nutzbar und sinnvoll (5.3.1).
- Die SIRS-Kriterien sind bei Intensivpatienten zu unspezifisch und damit ist eine Diagnosestellung anhand der (veralteten) Sepsis-2-Kriterien nicht sinnvoll (5.3.1, siehe auch oben).
- Anstiege labormedizinischer Inflammationsparameter weisen – mit allerdings kleinen, buchstäblich schwer erkennbaren Differenzen – im Vorfeld auf sich anbahnende sekundäre Septitiden bei Intensivpatienten hin (5.3.2).
- Ein Anstieg von CRP im dreitägigen Vorlauf um 1,7 mg/dl und Interleukin 6 im zweitägigen Vorlauf um 67 pg/ml weisen auf eine am Ende dieser Vorlaufphase neu auftretende Sepsis eines intensivmedizinischen Patienten hin (4.6). Ein fehlender Anstieg deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine andere Ursache einer klinischen Verschlechterung als eine sekundäre Sepsis hin, da die beiden Parameter einen negativen Prädiktionswert von mindestens 0,98 aufweisen.

Die wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit ist die methodisch bedingt limitierte Anzahl der eingeschlossenen Patienten (n = 12, siehe 5.2.2), bedingt namentlich einerseits durch das seltene Auftreten sekundärer Septitiden während einer Intensivtherapie und andererseits durch die überwiegend händische Dokumentation und retrospektive, ebenfalls händische elektronische Datenerfassung, die eine umfassende Untersuchung eines großen Patientenkollektives verhinderte. Dennoch liefert die vorliegende Untersuchung neue

Ergebnisse, die in eine Studienplanung mit größerer Fallzahl einfließen können und sollen, insbesondere im Hinblick auf die prinzipielle Aussagekraft und relevante Grenzwerte in der Kinetik der untersuchten Entzündungsparameter.

In der intensivmedizinischen Praxis sollten auch geringe Anstiege von CRP und IL6 im Verlauf als Hinweis auf eine sich möglicherweise anbahnende Sepsis berücksichtigt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Schorr CA, Dellinger RP: **The Surviving Sepsis Campaign: past, present and future.** *Trends in molecular medicine* 2014, **20**(4):192-194.
2. Schweigkofler U, Flohé S, Hoffmann R, Matthes G, Paffrath T, Wöfl C, Fischer M, Kehrberger E, Marung H, Moecke H *et al*: **[Tracer diagnosis severe injury/polytrauma in key issue paper 2016].** *Der Unfallchirurg* 2016, **119**(11):961-963.
3. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L *et al*: **Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.** *Critical care medicine* 2006, **34**(6):1589-1596.
4. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM: **Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program.** *Critical care medicine* 2014, **42**(8):1749-1755.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM *et al*: **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *Jama* 2016, **315**(8):801-810.
6. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M *et al*: **Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *Jama* 2016, **315**(8):762-774.
7. Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Grundling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A *et al*: **[Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine].** *Der Anaesthetist* 2006, **55** Suppl 1:43-56.
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021.** *Critical care medicine* 2021, **49**(11):e1063-e1143.
9. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y *et al*: **International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.** *Jama* 2009, **302**(21):2323-2329.
10. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van der Eerden M: **Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age.** *The European respiratory journal* 2016, **48**(6):1764-1778.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: **2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference.** *Intensive care medicine* 2003, **29**(4):530-538.
12. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M *et al*: **[S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version].** *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2020, **115**(Suppl 2):37-109.
13. Cobas® F: **Labortest, Interleukin-6, Packungsbeilage.** In.; 2015.

14. Cobas® F: **Labortest, C-Reactive Protein, Packungsbeilage**. 2014.
15. Cobas® F: **Labortest, Procalcitonin, Packungsbeilage**. 2015.
16. Teupser D: **Institut für Laboratoriumsmedizin Klinikum der Universität München, Einsenderhandbuch Verfahrensliste - Campus Großhadern**. 2016, **20.06.2016**.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: **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 medicine* 1996, **22**(7):707-710.
18. Weis S: **Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten**. *Deutsches Ärzteblatt* 2017(114):29-30.
19. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S *et al*: **Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study**. *Lancet (London, England)* 2020, **395**(10219):200-211.
20. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K: **[Sepsis incidence in Germany and worldwide : Current knowledge and limitations of research using health claims data]**. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2022, **117**(4):264-268.
21. Shashikumar SP, Stanley MD, Sadiq I, Li Q, Holder A, Clifford GD, Nemati S: **Early sepsis detection in critical care patients using multiscale blood pressure and heart rate dynamics**. *Journal of electrocardiology* 2017, **50**(6):739-743.
22. Fleischmann C, Thomas–Rueddel DO, Hartmann M, Christiane S. Hartog, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K: **Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus**. *Deutsches Ärzteblatt* 2016, **113**(10):159-166.
23. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R: **Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis**. *The New England journal of medicine* 2015, **372**(17):1629-1638.
24. Richter DC, Heining A, Schmidt K, Schmoch T, Bernhard M, Mayer P, Weigand MA, Brenner T: **[Diagnostic Approaches in Sepsis - Part 1: General Diagnostic Principles, Focus Identification and Source Control]**. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2019, **54**(1):22-36.
25. Castellanos I, Ganslandt T, Prokosch HU, Schüttler J, Bürkle T: **[Implementation of a patient data management system. Effects on intensive care documentation]**. *Der Anaesthetist* 2013, **62**(11):887-890, 892-887.
26. Junger A, Brenck F, Hartmann B, Klasen J, Quinzio L, Benson M, Michel A, Röhrig R, Hempelmann G: **Automatic calculation of the nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS) using a patient data management system**. *Intensive care medicine* 2004, **30**(7):1487-1490.
27. Balloni A, Lari F, Giostra F: **Evaluation and treatment of hyperglycemia in critically ill patients**. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2016, **87**(3):329-333.
28. Huang ST, Ke TY, Chuang YW, Lin CL, Kao CH: **Renal complications and subsequent mortality in acute critically ill patients without pre-existing renal disease**. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2018, **190**(36):E1070-e1080.

29. Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, Kellum JA, Harris TB, Bauer D, Satterfield S *et al*: **The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies.** *Thorax* 2010, **65**(10):870-877.
30. Kanashvili B, Saganelidze K, Ratiani L: **THE ROLE OF PROCALCITONIN AND BLOOD LACTIC ACID VALUES IN PROGNOSIS OF SEPSIS AND SEPTIC SHOCK IN POLYTRAUMA PATIENTS.** *Georgian medical news* 2018(279):102-107.
31. Stanojic M, Vinaik R, Jeschke MG: **Status and Challenges of Predicting and Diagnosing Sepsis in Burn Patients.** *Surgical infections* 2018, **19**(2):168-175.
32. Renz H: **Praktische Labordiagnostik: Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie:** Walter de Gruyter; 2009.
33. Tanaka T, Narazaki M, Masuda K, Kishimoto T: **Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases.** *Advances in experimental medicine and biology* 2016, **941**:79-88.
34. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, Seidel D: **Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever.** *Shock (Augusta, Ga)* 2006, **26**(1):10-12.
35. Gabler-Sandberger E: **Hilfreicher Marker bei Entzündungsreaktionen.** *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN-* 1997, **94**:517-520.
36. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.** *Intensive care medicine* 2013, **39**(2):165-228.
37. Meisner M: **Biomarkers of sepsis: clinically useful?** *Current opinion in critical care* 2005, **11**(5):473-480.
38. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ: **Sepsis definitions: time for change.** *Lancet (London, England)* 2013, **381**(9868):774-775.
39. Balk RA: **Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today?** *Virulence* 2014, **5**(1):20-26.
40. Reuß CJ, Bernhard M, Beynon C, Hecker A, Jungk C, Nussbag C, Weigand MA, Michalski D, Brenner T: **[Intensive care studies from 2017/2018].** *Der Anaesthetist* 2018, **67**(9):679-708.
41. Koch C, Edinger F, Fischer T, Brenck F, Hecker A, Katzer C, Markmann M, Sander M, Schneck E: **Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients.** *World journal of emergency surgery : WJES* 2020, **15**(1):63.
42. Kilinc Toker A, Kose S, Turken M: **Comparison of SOFA Score, SIRS, qSOFA, and qSOFA + L Criteria in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis.** *The Eurasian journal of medicine* 2021, **53**(1):40-47.
43. Khwannimit B, Bhurayanontachai R, Vattanavanit V: **Comparison of the performance of SOFA, qSOFA and SIRS for predicting mortality and organ failure among sepsis patients admitted to the intensive care unit in a middle-income country.** *Journal of critical care* 2018, **44**:156-160.
44. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, Pilcher DV: **Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital**

Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *Jama* 2017, **317**(3):290-300.

45. Oppert M: **[Diagnosis of sepsis and guidance of antibiotic therapy]**. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2019.
46. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, Fowler VG, Cairns CB, Kingsmore SF, Woods CW: **Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis.** *The Journal of emergency medicine* 2012, **43**(1):97-106.
47. Grover V, Pantelidis P, Soni N, Takata M, Shah PL, Wells AU, Henderson DC, Kelleher P, Singh S: **A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study.** *PLoS One* 2014, **9**(10):e109686.
48. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J: **Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001, **164**(3):396-402.
49. AlRawahi AN, AlHinai FA, Doig CJ, Ball CG, Dixon E, Xiao Z, Kirkpatrick AW: **The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review.** *Critical care (London, England)* 2019, **23**(1):390.
50. Poddar B, Gurjar M, Singh S, Aggarwal A, Singh R, Azim A, Baronia A: **Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock.** *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2015, **19**(3):140-146.
51. Faix JD: **Biomarkers of sepsis.** *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 2013, **50**(1):23-36.
52. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L: **The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of cellular biochemistry* 2019, **120**(4):5852-5859.
53. Zhang W, Chen Z, Wang WW, Lu WY, Shang AQ, Hu LQ: **[Diagnostic Value of ROC Curve Evaluating Serum Related Indexes for Bloodstream Infection in Patients with Hematopathy].** *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi* 2020, **28**(5):1746-1749.
54. Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Järvinen A: **Predictive Value of C-Reactive Protein (CRP) in Identifying Fatal Outcome and Deep Infections in Staphylococcus aureus Bacteremia.** *PLoS One* 2016, **11**(5):e0155644.
55. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL: **Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery.** *British journal of anaesthesia* 2005, **94**(6):767-773.
56. Qiu X, Zhang L, Tong Y, Qu Y, Wang H, Mu D: **Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis.** *Medicine* 2018, **97**(47):e13146.
57. Fischer SK, Williams K, Wang L, Capio E, Briman M: **Development of an IL-6 point-of-care assay: utility for real-time monitoring and management of cytokine release syndrome and sepsis.** *Bioanalysis* 2019, **11**(19):1777-1785.

58. Dahaba AA, Metzler H: **Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator?** *Minerva anesthesiologica* 2009, **75**(7-8):447-452.
59. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY: **Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis.** *Critical care medicine* 2006, **34**(7):1996-2003.
60. Oberhoffer M, Russwurm S, Bredle D, Chatzinicolaou K, Reinhart K: **Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points.** *Intensive care medicine* 2000, **26** Suppl 2:S170-174.
61. Oppert M, Reinicke A, Müller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU: **Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation.** *Resuscitation* 2002, **53**(2):167-170.
62. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J: **Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004, **39**(2):206-217.
63. Patout M, Salaun M, Brunel V, Bota S, Cauliez B, Thiberville L: **Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers.** *Clinical biochemistry* 2014, **47**(18):263-267.
64. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilidakos S, Voudris V, Antonatos D, Kelesidis K, Baltopoulos G, Maniatis P, Cokkinos DV: **Procalcitonin in acute myocardial infarction.** *Acute cardiac care* 2008, **10**(1):30-36.
65. Maruna P, Frasko R, Gurlich R: **Plasma procalcitonin in patients with ileus. Relations to other inflammatory parameters.** *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2008, **57**(3):481-486.
66. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K *et al*: **Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis.** *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2005, **11**(3):152-159.
67. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K: **Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis.** *The American journal of emergency medicine* 2020, **38**(3):641-647.
68. Porizka M, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M: **Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery.** *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2019, **28**(6):845-851.
69. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Andreini B, Metelli MR, Giovannini L, Palla R: **The link of biocompatibility to cytokine production.** *Kidney international Supplement* 2000, **76**:S96-103.
70. Schuetz P, Amin DN, Greenwald JL: **Role of procalcitonin in managing adult patients with respiratory tract infections.** *Chest* 2012, **141**(4):1063-1073.
71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X *et al*: **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** *Lancet (London, England)* 2020, **395**(10229):1054-1062.

72. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T: **Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2020, **146**(1):128-136.e124.
73. Institut RK: **Welche Rolle spielt ein mögliches Hyperinflammationssyndrom bei einer schweren COVID-19-Infektion und können hieraus Konsequenzen für die Therapie gezogen werden?** 2020.

8 Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the Curve
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
IL6.....	<i>Interleukin 6</i>
LODS	Logistic Organ Dysfunction System
MAP	Mittlere arterielle Blutdruck
PCT	<i>Procalcitonin</i>
PDMS.....	Patientendatenmanagementsysteme
qSOFA-Kriterien	<i>Quick-Sofa-Kriterien</i>
ROC.....	Receiver-Operating-Characteristic
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
ZVD.....	<i>Zentraler Venendruck</i>

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: qSOFA-Kriterien	5
Tabelle 2: Untersuchte labormedizinische Inflammationsparameter [16].....	10
Tabelle 3: Weitere erfasste Laborparameter [16].....	10
Tabelle 4: Erfasste POC-Diagnostik (min. und max. beziehen sich auf jeden einzelnen Behandlungstag).....	11
Tabelle 5: Klinische Parameter.....	11
Tabelle 6: Sofa-Score modifiziert nach [17].	12
Tabelle 7: SIRS-Kriterien [18]	13
Tabelle 8: Fachgebietszuordnung	17
Tabelle 9: Nebendiagnosen.....	17
Tabelle 10: Auftreten von Sepsiskriterien	18
Tabelle 11: Sepsis-2 versus Sepsis-3.....	19
Tabelle 12: Testcharakteristik CRP	20
Tabelle 13: Testcharakteristik IL6	21
Tabelle 14: Testcharakteristik PCT.....	22
Tabelle 15: Testcharakteristik Leukozytenzahl	23
Tabelle 16: Testcharakteristik CRP im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition.....	24
Tabelle 17: Testcharakteristik IL6 im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition	25
Tabelle 18: Testcharakteristik PCT im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition	26
Tabelle 19: Testcharakteristik Leukozytenzahl im Hinblick auf die überholte Sepsis-2- Definition	27
Tabelle 20: CRP-3 versus Sepsis-3, + = positiv, - = negativ	28
Tabelle 21: IL6-2 versus Sepsis-3, + = positiv, - = negativ	30

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Detektion der Sepsis und des septischen Schocks, modifiziert nach Singer et al. [5].....	5
Abbildung 2: Ermittlung Differenzwerte zum Vortag am Beispiel von CRP	14
Abbildung 3: Fallgruppenerstellung	16
Abbildung 4: ROC-Kurve CRP	21
Abbildung 5: ROC-Kurve IL6.....	22
Abbildung 6: ROC-Kurve PCT	23
Abbildung 7: ROC-Kurve Leukozytenzahl	24
Abbildung 8: ROC-Kurve CRP im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition.....	25
Abbildung 9: ROC-Kurve IL6 im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition	26
Abbildung 10: ROC-Kurve PCT im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition.....	27
Abbildung 11: ROC-Kurve Leukozytenzahl im Hinblick auf die überholte Sepsis-2-Definition	28

11 Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Geduld bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler. Darüber hinaus bei Herrn Dr. med. Ludwig Ney, der mich ebenfalls unermüdlich auf dem Weg zur Promotion begleitet und unterstützt hat. Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne deren enorme Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

12 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Werner, Daniel

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel
**Rationales labormedizinisches Monitoring:
Frühzeitige Detektion sekundär auftretender inflammatorischer Reaktionen während
Intensivtherapie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle
Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich
gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher
Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.08.22

Ort, Datum

Daniel Werner

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Januar 2023

13 Publikationen

- 2020 Oligoanalgesia in Patients With an Initial Glasgow Coma Scale Score ≥ 8 in a Physician-Staffed Helicopter Emergency Medical Service: A Multicentric Secondary Data Analysis of >100,000 Out-of-Hospital Emergency Missions

Helm, Matthias, Hossfeld Bjoern, Braun Benedikt, Werner Daniel, Peter Lena, Kulla Martin; *Anesthesia & Analgesia*, 2020 Jan; 130 (1); 176-186
- 2018 Association between Blood Glucose and cardiac Rhythms during pre-hospital care of Trauma Patients - a retrospective Analysis

Janett Kreutziger, Stefan Schmid, Nikolaus Umlauf, Hanno Ulmer, Maarten W. Nijsten, Daniel Werner, Thomas Schlechtriemen, Wolfgang Lederer; *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 2018 Juli; 26 (1); 26:58
- 2018 Blood glucose concentrations in prehospital trauma patients with traumatic shock - A retrospective analysis

Kreutziger Janett, Lederer Wolfgang, Schmid Stefan, Ulmer Hanno, Wenzel Volker; Nijsten Maarten W, Werner Daniel, Schlechtriemen Thomas; *European Journal of Anesthesiology*, 2018 Jan; 35 (1); 33-42
- 2015 Physiologische Veränderungen des Organismus in der Schwangerschaft in: *Anästhesie in der Geburtshilfe*

Hrsg: Thorsten Anneck, ISBN: 9783437211331
- 2012 Tuberculous encephalitis, Landouzy sepsis and Pott's disease: Complications after surgery for spinal stenosis

Johannes Tschöp, Thorsten Anneck, Daniel Werner, Stefan Grote, Ludwig Ney; *Der Anästhesist*, 2012 Jul; 61 (7); 597-600
- 2010 Posterpräsentation, Rationelles laborchemisches Monitoring: Frühzeitige Detektion sekundär auftretender inflammatorischer Reaktionen während Intensivtherapie

Daniel Werner, Thorsten Anneck, Johannes Tschöp, Ludwig Ney, DIVI, 2010