

Korrelation von Hämoglobinwerten und zirkulierenden Erythrozytenvolumina in der Akutphase einer Sepsis

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Aleksandr Banachewitsch aus Altdöbern

Gießen 2020

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Henrich D. Phil.

Gutachter: Prof. Dr. med. Gregor Bein

Tag der Disputation: 14.07.2022

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie der Sepsis	1
1.2.	Sepsis in der Intensivmedizin	2
1.2.1.	Definition und Leitlinien der Sepsis nach der „International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock 2016 (Sepsis-3)"	2
1.2.2.	Neue klinische Kriterien zur schnellen Identifikation einer Sepsis: SOFA-Score und q (quick) SOFA-Score	4
1.2.3.	Definition Septischer Schock nach „International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)"	5
1.3.	Pathophysiologische Veränderungen in der Sepsis	6
1.3.1.	Auftreten von Multiorganversagen bei Patienten mit Sepsis	6
1.3.2.	Veränderungen an den Endothelzellen in septischen Patienten	7
1.3.3.	Veränderungen der Vasomotorik und -permeabilität in septischen Patienten	8
1.3.4.	Gerinnungsaktivierung in der Sepsis	9
1.3.5.	Pathophysiologie der DIC	10
1.3.6.	Veränderung der Erythrozytenmorphologie in der Sepsis	12
1.3.7.	Veränderung der Hämoglobinkonzentration in der akuten Phase der Sepsis	13
1.3.8.	Methoden zur Bestimmung der zirkulierenden Erythrozytenvolumina.....	15
1.3.9.	Anämie in der Akutphase einer Sepsis	16
1.4.	Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	19

2. Patientenkollektiv und Methoden..... 20

2.1. Untersuchungskollektiv 20

2.1.1. Implikationskriterien 21

2.1.2. Ausschlusskriterien..... 21

2.2. Intervention und Studienaufbau 21

2.3. Patientenspezifische Merkmalausprägungen 24

2.3.1. Bestimmung von Hb-Werten und zEV..... 25

2.3.2. Blutentnahme..... 25

2.3.3. Labortechnische Ermittlung der Hb-Werte 26

2.3.4. Bestimmung der zEV 27

2.4. Statistische Analyse 30

2.4.1. Aufstellung der Hypothese..... 30

2.4.2. Deskriptive Statistik..... 31

2.4.3. Korrelationsberechnungen..... 31

3. Ergebnisse 33

3.1. Patientenspezifische Merkmale 33

3.1.1. Alter des Patientenkollektivs..... 35

3.1.2. Körpergröße des Patientenkollektivs 37

3.1.3. Körpergewicht des Patientenkollektivs 39

3.1.4. Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektiv 41

3.1.5. Mittelwert der SAPS 2-Werte aus Tag 1 und Tag 5. 43

3.1.6. Differenz der SAPS 2-Werte 45

3.2.	Veränderung der Hb-Werte und der zEV in der Akutphase einer Sepsis	47
3.2.1.	Veränderung der Hb-Werte von Tag 1 bis Tag 5	47
3.2.2.	zEV im Verlauf von Tag 1 bis Tag 5	54
3.3.	Korrelation von Hb-Werten und zEV	61
3.3.1.	Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 1	62
3.3.2.	Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 2	63
3.3.3.	Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 3	64
3.3.4.	Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 4	65
3.3.5.	Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 5	66
3.4.	Regressionsanalyse	67
4.	Diskussion.....	68
4.1.	Studienaufbau	68
4.1.1.	Implikationskriterien und Diagnose Sepsis.....	69
4.1.2.	Berechnung des zEV	71
4.1.3.	Veränderung Hkt-Wert im Rahmen einer Sepsis	74
4.1.4.	Veränderung von Hb-Werten im Rahmen einer Sepsis.....	77
4.2.	Anämie und Behandlung der Sepsis.....	79
5.	Zusammenfassung	89
6.	Summary	90
7.	Abkürzungsverzeichnis	91
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	94
8.1.	Abbildungsverzeichnis.....	94
8.2.	Tabellenverzeichnis	97

9.	Literaturverzeichnis.....	99
10.	Anhang	111
11.	Publikationsverzeichnis	112
12.	Ehrenwörtliche Erklärung	113
13.	Danksagung	114
14.	Lebenslauf	115

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie der Sepsis

Bereits die ersten modernen Überlegungen zur Sepsis stammen von Ignaz Semmelweis (1818-1865), der als Gynäkologe in Wien praktizierte. Er bemerkte die hohe Sterblichkeitsrate von Wöchnerinnen, die zu dieser Zeit an seinem Krankenhaus bei zirka 18% lag. Semmelweis bewies in einer Studie, dass die durchgeführte Händedesinfektion der Studenten die Mortalität drastisch senken konnte. Zu jener Zeit arbeiteten Studenten des Wiener Allgemeinkrankenhauses vor der Untersuchung der Wöchnerinnen oftmals in den Präparationssälen. Hygienische Maßnahmen, wie die anschließende Desinfektion, waren zu dieser Zeit nicht üblich.

Sein Werk „*Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*“ aus dem Jahre 1861 bewies durch Tabellenkalkulationen, dass nach der durchgeführten Handlungsempfehlung von Semmelweis keine der 273 Wöchnerinnen im März 1848 verstarb (1).

In der weit angelegten Sepsis Occurance in Acutely Critically Ill Patients (SAOP)-Studie aus dem Jahre 2002 wurden unter Beteiligung von 198 Intensivstationen aus 24 europäischen Ländern insgesamt 3147 intensivpflichtige Patienten untersucht. Mit Hilfe dieser Studie konnte die Bedeutsamkeit des septischen Erkrankungsbildes in der gegenwärtigen Zeit bestätigt werden: Von den behandelten Patienten erfüllten 37,4% die Kriterien einer Sepsis. Die schwere Sepsis und das Multiorganversagen stellen weiterhin in Europa die Haupttodesursache für intensivpflichtige Patienten dar (2).

Es wird geschätzt, dass jedes Jahr etwa 150.000 Patienten in Europa und weit über 200.000 Menschen in den Vereinigten Staaten aufgrund einer Sepsis oder deren Folgen versterben (3). Insgesamt wird dem Krankheitsbild einer Sepsis die Ursache für statistisch jeden dritten bedingten Todesfall im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes, zugeschrieben (4)(5). Die häufigste Ursache der Sepsis wurde dem pulmonalen Fokus (68%), gefolgt vom abdominellen Krankheitsherd (22%), zugeordnet (6).

Patienten mit der Diagnose einer Sepsis haben im Rahmen ihres intensivmedizinischen Aufenthaltes längere Krankenhausaufenthalte, verstärkte Organdysfunktionen und eine höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu nicht septischen Patienten. Dabei waren positive Flüssigkeitsbilanzierungen, der septische Schock, Tumorerkrankungen und die Dauer

bis zur Aufnahme wichtige prognostische Kriterien für die Sterblichkeitsrate septischer Patienten in der Intensivstation (2).

Durch die SOAP-Studie aus dem Jahre 2002 wurde die Bedeutsamkeit der Sepsis bei intensivpflichtigen Patienten verdeutlicht. Die adäquate Behandlung und Forschung auf dem Gebiet der Sepsis ermöglicht die Reduktion der hohen Mortalitätsrate an Sepsis erkrankter Patienten.

1.2. Sepsis in der Intensivmedizin

1.2.1. Definition und Leitlinien der Sepsis nach der „International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock 2016 (Sepsis-3)“

Die letzte Definition der Sepsis wurde im Jahre 2001 überarbeitet (7). Neue diagnostische sowie therapeutische Fortschritte legten nahe, dass eine Aktualisierung der Definition stattfinden musste. Mit der Benennung einer „task force“ durch die „European Society of Intensive Care Medicine“ und der „Society of Intensive Care Medicine“ wurden 19 Experten aus den Fachgebieten Pathobiologie, klinische Studien und Epidemiologie herangezogen.

Die Neudefinition und die Kriterien der Sepsis wurden mit Hilfe von Konferenzen, Delphi-Runden und der Analyse von elektronisch gesicherten Krankenakten aus insgesamt 168 Krankenhäusern durchgeführt. Zusätzlich erfolgte die Abstimmung und Befragung von international tätigen professionellen Gemeinschaften mit der Bitte eines Doppelblindgutachtens (Peer-review). Shankar-Hari et al. stellte eine Metaanalyse und eine systematische Übersicht von 92 Studien auf, um eine neue Definition der Sepsis zu erarbeiten (8). Nach dieser Definition soll die Sepsis als lebensbedrohliches Organversagen betrachtet werden, das durch eine Fehlregulation des Wirtsorganismus aufgrund einer Infektion hervorgerufen wird. Die Organdysfunktionen sollen anhand des „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA)-Score identifiziert werden. Die Neudefinition aus dem Jahre 2016 verdeutlichte, dass die ursprüngliche Sepsisdefinition sich übermäßig auf die Entzündungsreaktion konzentriert hatte. Weiterhin wurde klargestellt, dass der ununterbrochene Zusammenhang von Sepsis und septischem Schock bisher ein irreführendes Modell darstellte.

Es stellte sich in der „International Sepsis Definition Conference“ heraus, dass die verschiedensten Definitionen und verwendeten Terminologien für Sepsis, septischer

Schock und Organdysfunktionen zu Unstimmigkeiten in der Dokumentation von Inzidenz und Mortalität führten. In einer Konsensus-Konferenz im Jahr 2016 einigten sich die Teilnehmer auf die Begriffsbestimmung der Sepsis anhand der Sepsis-3 Definition. In Zukunft sollte im klinischen Alltag nur noch die Zuordnung zu einer Sepsis oder zu einem septischen Schock erfolgen. Der Begriff SIRS wurde in der aktuellen Begriffsbestimmung der Sepsis nicht weiter aufgegriffen. Die Symptome eines SIRS wie Tachypnoe, Tachykardie, Hypothermie oder Hyperthermie treten im Rahmen verschiedenster Krankheitsbilder unabhängig von einer Infektion auf. Damit wurden die Kriterien einer SIRS als zu unspezifisch bewertet, um eine Sepsis zu diagnostizieren. Daraufhin wurden die Kriterien einer SIRS nicht mehr in der aktuellen Sepsisdefinition als diagnostische Kriterien einer Sepsis berücksichtigt (9).

Neben der Neudefinition in der Sepsis-3 Leitlinie erfolgte die Festlegung eines neuen Behandlungsprotokolls. So musste gemäß den Leitlinien der „Surviving Sepsis Campaign 2016“ (SSC 2016) die Abnahme von Blutkulturen bereits in den ersten drei Stunden der Sepsisbehandlung, vor Administration eines Breitspektrumantibiotikums, erfolgen (10). Eine Aktualisierung der Leitlinie erfolgte durch das „Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update“. Wesentliches Merkmal der Erneuerung ist die Zusammenfassung des 3-Stunden- und 6-Stunden-Bündels in ein einziges 1-Stunden-Bündel (11). Dennoch ist anzumerken, dass trotz zeitnaher Blutkulturabnahme bei über 40% der Patienten kein Erregernachweis gelingt (12).

1.2.2. Neue klinische Kriterien zur schnellen Identifikation einer Sepsis: SOFA-Score und q (quick) SOFA-Score

Der SOFA-Score

Für die klinische Bewertung des Patientenzustands anhand von Organdysfunktionen, kann in der Sepsis der SOFA-Score verwendet werden. Der SOFA-Score bewertet anhand bestimmter Kriterien die Funktionen von sechs Organsystemen mit einem Punktesystem von null bis maximal vier Punkten (13). Insgesamt können somit null bis 24 Punkte erreicht werden. Dabei werden die Organsysteme wie in Tabelle 1, anhand der messbaren Parameter beurteilt. Bei einem Anstieg von zwei Punkten in dem SOFA-Score wird bereits von einer Steigerung der Krankenhausmortalität um mehr als 10% ausgegangen (14)(15).

Seymour et al. zeigten in einer Studie, dass der SOFA-Score im Vergleich zum komplexeren Logistic Organ Dysfunction System (LODS)-Score keine wesentlichen Unterschiede in der Vorhersagequalität der Krankenhausmortalität aufwies (16).

Tab. 1: SOFA-Score-Kriterien für Organversagen

Lungenfunktion:	PaO ₂ /FiO ₂ , Beatmung
Nervensystem :	Glasgow-Coma-Scale
Herz-Kreislauf-System:	MAP; Katecholamine
Leberfunktion:	Bilirubin
Nierenfunktion:	Kreatinin oder Urinausscheidung
Gerinnungsstatus:	Thrombozyten

Der qSOFA-Score

Um eine Ersteinschätzung in präklinischen Situationen oder Notaufnahmen bei Infektionsverdacht zu erhalten, kann die Nutzung eines vereinfachten, modifizierten SOFA-Scores, der „quick SOFA-Score“ (qSOFA-Score) vorteilhaft sein. Ziel ist es, mit Anwendung des qSOFA-Scores Patienten mit einer Sepsis schnell zu identifizieren. Erkrankte, bei denen bereits zwei von insgesamt drei möglichen Kriterien des qSOFA-Scores erfüllt werden, haben eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne positive Kriterien (16).

Die drei Punkte des qSOFA-Score werden, wie folgt, beschrieben: Atemfrequenzen von über 22 Atemzügen in einer Minute erfüllen bereits einen Punkt im qSOFA-Score. Patienten mit einem veränderten Bewusstsein, wie beispielsweise Desorientiertheit zu Person, Raum und Zeit erhalten ebenfalls einen Punkt in dem qSOFA-Score. Der gegenwärtigen arteriellen Hypotension, also einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg, wird ebenfalls ein Punkt in den qSOFA-Kriterien zugeschrieben.

Anhand von 800.000 Patientenakten wurde festgestellt, dass ein qSOFA-Score von 2 Punkten mit einer 3-fach höheren Mortalitätsrate assoziiert ist. Ein qSOFA-Score von 3 Punkten ist bereits mit einer 14-fach höheren Mortalitätsrate assoziiert (17).

1.2.3. Definition Septischer Schock nach „International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)“

Der septische Schock wird als Eigenart der Sepsis ausgewiesen. Dabei werden schwerwiegende zirkulatorische, zelluläre und metabolische Anomalitäten mit einem höheren Mortalitätsrisiko im Vergleich zu einer Sepsis assoziiert (18).

Patienten im septischen Schock erfüllen nach Sepsis-3 Konsensus-Definition folgende Kriterien: Trotz vorangegangener Infusionstherapie werden Vasopressoren benötigt, um einen MAP > 65 mmHg zu erhalten. Weiterhin ist ein gemessener Serum-Laktat-Wert von > 2 mMol/L (18 mg/dl) hinweisgebend auf ein Schockgeschehen mit deutlich eingeschränkter Mikrozirkulation (19). Die Diagnose eines septischen Schocks mit den Kriterien eines MAP > 65 mmHg und eines Serum Laktat > 2 mMol/L wird mit einer Krankenhausmortalität von mehr als 40% angegeben (16). Beide Parameter haben somit nicht nur diagnostische Bedeutung, sondern lassen eine Aussage zur Prognose des individuellen Patienten zu.

1.3. Pathophysiologische Veränderungen in der Sepsis

In septischen Patienten treten eine Reihe von verschiedensten pathophysiologischen Veränderungen auf. Diese Veränderungen und Reaktionen tragen zum Krankheitsbild der Sepsis bei und begünstigen den Krankheitsverlauf.

1.3.1. Auftreten von Multiorganversagen bei Patienten mit Sepsis

Als Multiorganversagen, aus dem Englischen „multi organ dysfunction syndrome“ (MODS), wird die gleichzeitig vorliegende eingeschränkte Funktion oder das Versagen mehrerer Organe bei akut erkrankten Personen bezeichnet. Allgemein kann im Rahmen eines MODS, ohne intensivmedizinische Intervention, eine adäquate Regulation der Homöostase nicht mehr gewährleistet werden (20).

Die Kriterien eines MODS werden erfüllt, wenn mindestens zwei Organsysteme zur selben Zeit oder auch sequentiell in ihrer Funktion massiv eingeschränkt sind. Bone et al. beschreiben, dass bei Patienten mit der Diagnose einer Sepsis, das resultierende Organversagen als Folge von Veränderungen in der Makro- als auch Mikrozirkulation verursacht wird. Sowohl regional unterschiedliche als auch zum Teil gegensätzlich ausgeprägte Pathophysiologien im Gefäß- und Gerinnungssystem führen schlussendlich zur Minderperfusion entsprechender Organe und deren Funktionsverlust (21). Weiterhin ist bei septischem Erkrankungsbild die Gewebeoxygenierung indirekt durch die massive Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) stark eingeschränkt. NO führt sowohl zur Fehlverteilung von oxygeniertem Blut, als auch zur Inhibition von Enzymen in der mitochondrialen Atmungskette. Die Freisetzung von NO bewirkt eine ausgeprägte Vasodilatation, welche ein schnelles und nachhaltiges Absinken des arteriellen Blutdrucks verursacht. Der abnehmende Perfusionsdruck führt zur Verminderung des Sauerstoffangebots in Gewebe und Organen. Die daraufhin folgende Gewebehypoxie trägt zur Funktionseinschränkung und schlussendlich zum Organversagen bei (22). Dass die Schwere des MODS mit der Prognose des septischen Patienten in Zusammenhang steht, wurde durch eine prospektive Kohortenstudie im Jahre 1995 belegt: Zunächst fand eine retrospektive Bewertung und Schweregradeinteilung von insgesamt sechs Organsystemen an der ersten Hälfte des Patientenkollektivs mit der Diagnose MODS statt. Anschließend wurde die zweite Hälfte des Kollektivs bezüglich der Korrelation zwischen Sterblichkeit auf einer Intensivstation und den neu

identifizierten Kriterien aus der ersten Hälfte des Untersuchungskollektivs geprüft. Die Bewertung der einzelnen Organsysteme anhand der neu festgesetzten Kriterien aus der ersten Hälfte des Patientenkollektivs korrelierten stark mit der Mortalität in der zweiten Hälfte des untersuchten Patientenkollektivs (23).

Um die Schwere des MODS bei septischen Patienten zu klassifizieren, wurden die neu festgesetzten Parameter mit deren Schweregraden angewendet. Diese „Multi Organ Dysfunction Score“ (MODS) finden seither Verwendung in der Beurteilung des MODS bei intensivmedizinischen Behandlungen (24).

1.3.2. Veränderungen an den Endothelzellen in septischen Patienten

Im Rahmen einer Sepsis treten vielfältige Endothelveränderungen auf, welche sich durch mikroskopische Strukturumgestaltung am Endothel, sowie erhöhtem Serummarker für Endothelverletzungen manifestieren können (25).

Ein endotoxinbedingter Einfluss auf das Gefäßsystem kann durch die Wirkung von Lipopolysacchariden (LPS) beschrieben werden. LPS sind Bestandteile der Membranstruktur von gramnegativen Bakterien. Kommt es zu einer Auflösung der bakteriellen Membran, werden LPS freigesetzt. In einer randomisierten Interventionsstudie wurden LPS in Einzeldosen im Tierversuch appliziert. Es konnte festgestellt werden, dass die einmalige Injektion von LPS zu einer Verringerung der Endotheloberfläche von etwa 25% führen (26).

Veränderungen der Endothelzellen können durch proinflammatorische Zytokine, wie beispielsweise Interleukin-8 (IL-8) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), ausgelöst werden. Proinflammatorische Zytokine bewirken eine erhöhte Permeabilität des Endothels und sind für den transendothelialen Einstrom von aktivierten neutrophilen Leukozyten verantwortlich. Darüber hinaus kommt es zu mikrovaskulären Schäden (27).

Zu den proinflammatorischen Markern, die eine Störung des Endotheliums bekräftigen, zählen beispielsweise Thrombomodulin, E-Selektin und der von-Willebrand-Faktor. Diese Marker werden sowohl in erhöhter Konzentration im Erkrankungsbild der Sepsis, als auch bei akuten Lungenerkrankungen festgestellt (28)(29).

1.3.3. Veränderungen der Vasomotorik und -permeabilität in septischen Patienten

Das Endothelium, welches das Gefäßsystem von innen auskleidet, ist unter anderem für die Produktion von vasoaktiven Substanzen zuständig. Durch die Wirkung auf den Gefäßtonus beeinflussen die synthetisierten Botenstoffe den systemischen Blutdruck. Zu den Vertretern der vasodilatierenden Botenstoffe gehören beispielsweise das NO und das Prostazyklin (30). Die Vasodilatation des Gefäßsystems wird durch NO hervorgebracht, das in der Zielzelle eine Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) zu cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirkt. Das gebildete cGMP wirkt nun als Second Messenger, welches zur Relaxierung der glatten Muskulatur in den Arteriolen führt.

Die übermäßige NO-Produktion durch induzierbare NO-Synthase (iNOS) wird durch proinflammatorische Cytokine und Endotoxine stimuliert. Die iNOS-Enzyme sind dabei in den Mikroglia und Makrophagen vorhanden und dienen zur Immunabwehr (31). Im Krankheitsbild der Sepsis wird die überschüssige NO-Synthese im Endothel und den Makrophagen für die erhöhte Gefäßpermeabilität verantwortlich gemacht. Insbesondere wird die Permeabilität in den Organen wie Herz, Niere, Leber, sowie in den viszerale Gefäßgebieten erhöht (32).

Vasokonstriktische Botenstoffe sind das Thromboxan A₂, Endothelin und der Platelet Activating Factor (PAF). Im Rahmen des septischen Erkrankungsbilds kommt es durch den Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen, neben der vermehrten NO-Produktion, zur massiven Synthese und Freisetzung vasokonstriktischer Botenstoffe. Dabei erfolgte die pathophysiologisch gesteigerte Exkretion der vasokonstriktischen Botenstoffe aus Endothelium, Epithelzellen und parenchymalen Zellen (33).

Eine Störung in der Vasomotorik stellt auch die „vaskuläre Hyporeaktivität“ auf freigesetzte Katecholamine dar. Sowohl die erniedrigte Katecholaminfreisetzung aus dem funktionsgestörten Nebennierenmark, als auch die überschüssige NO-Synthese, führen zur „Vasoplegie“ mit führender Hypotension des Gefäßsystems (34).

Während in großen Kapazitätsgefäßen wie beispielsweise der Aorta, die vasodilatierende Komponente des septischen Schocks überwiegt, kommt es in peripheren präkapillären Gefäßgebieten zur massiven Wirkung der vasokonstriktischen Botenstoffe mit anschließenden Mikrozirkulationsstörungen (35). Es entsteht ein gestörtes Gleichgewicht zwischen gegensätzlicher Vasokonstriktion und

Vasodilatation im Mikro- und Makrozirkulationsstromgebiet. Zusätzlich kommt es durch die endotoxinbedingte Steigerung der Gefäßpermeabilität zu konsekutivem Volumenverlust in das Interstitium. Die Störungen im Bereich der Zirkulation und der erhöhten Gefäßpermeabilität sind die Grundmechanismen, welche zum lebensbedrohlichen septischen Schock führen (36). Therapeutische Konsequenz ist neben der Infusionstherapie auch die Anwendung von vasokonstriktorisches Substanzen, um die vasomotorische Pathophysiologie des septischen Schocks zu behandeln.

1.3.4. Gerinnungsaktivierung in der Sepsis

Die Aktivierung von Monozyten führt durch die gesteigerte Freisetzung von Gewebethromboplastin und der erhöhten Produktion von PAI-1 zu einem hyperkoagulatorischen Zustand. Das Vorliegen einer Hyperkoagulabilität, bei zeitgleich thrombotisch induzierter Hyperfibrinolyse, führt zum Erkrankungsbild einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC).

Das Gewebethromboplastin („tissue factor“) bewirkt den Start in der Gerinnungskaskade über die Aktivierung von Faktor VII. Ein Beispiel für die übermäßige Aktivierung der Gerinnungskaskade ist das Erkrankungsbild einer Meningokokkensepsis: Im Falle einer Erkrankung an einer Meningokokkensepsis findet durch die freigesetzten Endotoxine die Rekrutierung von Monozyten und Thrombozyten-Monozyten-Komplexen statt. Im Blut sind nun vermehrt Phospholipidmikropartikel nachweisbar, die den Gewebefaktor enthalten. Gewebefaktoren bewirken nun die überschießende Aktivierung des Faktor VII der extrinsischen Gerinnungskaskade (37).

Die Aktivierung von Thrombin bewirkt an den Endothelzellen eine Veränderung des Zellaufbaus, der Zellpermeabilität, des Zellwachstums und eine erhöhte Leukozytenadhäsion. Innerhalb der Gerinnungskaskade erfolgt durch die Mitwirkung von Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Unter physiologischen Bedingungen wird das Thrombin durch das Anti-Thrombin inaktiviert. Während einer Sepsis ist jedoch die Konzentration an Anti-Thrombin stark verringert, sodass es zu einer verstärkten Wirkung von Thrombin kommt. Folgen sind sowohl die strukturellen und funktionellen Veränderungen an den Endothelzellen, als auch die verstärkte Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Dies trägt zur Aufrechterhaltung und weiterem Fortschreiten der Verbrauchskoagulopathie bei (38) (39).

Weiterhin wird in der Sepsis eine verringerte Konzentration an Thrombomodulin an den Oberflächen der Endothelzellen festgestellt. Thrombomodulin stellt einen Rezeptor dar, welcher den Effekt der Aktivierung von aktiviertem Protein C (APC) um etwa den Faktor tausend verstärkt. APC bewirkt eine Deaktivierung der Faktoren V und VIII in der Gerinnungskaskade (40). Darüber hinaus scheint APC eine antiinflammatorische Eigenschaft zu besitzen, welche der Hemmung der Fibrinolyse entgegenwirkt. Die durch APC fördernde Fibrinolyse führt somit zu einem hyperfibrinolytischen Zustand im physiologischen Gefäßsystem (41). Diese Mechanismen stellen normalerweise sicher, dass es in gesunden Gefäßarealen nicht zu Koagulationen kommt.

Geringe Konzentrationen des Thrombomodulins ziehen eine fehlende Aktivierung des Protein-C-Systems nach sich. Die fehlende Hemmung der Gerinnungsfaktoren V und VIII bewirken eine Störung in der Gerinnungsfunktion mit anhaltender Hyperkoagulabilität (42). APC wird physiologisch durch Proteaseinhibitoren wie beispielsweise durch das Akut-Phase-Protein Antitrypsin oder α_2 -Macroglobulin gehemmt und hat eine durchschnittliche Halbwertszeit von etwa 20 Minuten. Die erhöhte Konzentration an Akut-Phase-Proteinen trägt damit zum hyperkoagulatorischen Zustand in einer Sepsis bei (43). Die verringerte Konzentration an Protein-C während einer Sepsis ist mit einem schlechteren Resultat assoziiert (44).

1.3.5. Pathophysiologie der DIC

Die DIC kann verschiedenen Ursachen und Krankheitsbildern zugeschrieben werden. Die Gemeinsamkeit des Pathomechanismus ist eine Gerinnungsaktivierung durch das ganze Gefäßsystem hinweg (45). Während im gesunden Gefäßsystem eine Thrombomodulin vermittelnde Hemmung der Gerinnungsfaktoren V und VIII stattfindet, kommt es in der Pathophysiologie einer Sepsis zur Internalisierung des Thrombomodulins in die Endothelzellen. Thrombomodulin steht somit nicht zur Aktivierung von Protein C zur Verfügung (46).

Im Verlauf einer Sepsis erfolgt aufgrund eines APC-Mangels ebenfalls eine geringere Inaktivierung des pathologisch erhöhten PAI-1. Das PAI-1 kann somit verstärkt wirken, sodass es schlussendlich zu keiner Auflösung der Fibringerinnsel kommt. Die Folgen des beeinträchtigten Regulationsverhaltens sind mikro- und makrovaskuläre Thrombosen. Folgen der DIC sind Organdysfunktionen sowie spontan einsetzende Blutungen aufgrund des hohen Verlustes an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten.

Eine typische Eigenschaft der disseminierten intravasalen Gerinnung ist somit die Kombination aus erhöhter Thrombinaktivierung und Synthese bei gleichzeitig stark erhöhter Fibrinolyse (47).

Im Vergleich zu anderen Formen der DIC, wird bei der Sepsis assoziierten intravasalen Gerinnung aufgrund der ausgeprägten Akutphasenreaktion eine hohe Konzentration an Fibrinogen, trotz einem erhöhten Verbrauch von Fibrinogen, gemessen. Die Eigenschaften der Sepsis assoziierten DIC können unter folgenden Grundeigenschaften zusammengefasst werden: Es findet eine massive Aktivierung der Gerinnung statt, wodurch es zu einem hohen Verbrauch an Gerinnungsfaktoren kommt. Durch verminderte fibrinolytische Eigenschaften kommt es vermehrt zu Mikro- und Makrothromben im gesamten Gefäßsystem und den Organen. Die entstehenden mikrovaskulären Thromben können zu Dysfunktionen und im fortschreitenden Stadium zum Organversagen der betroffenen Organe führen. Trotz des erhöhten Verbrauchs an Gerinnungsfaktoren ist ein normaler oder erhöhter Fibrinogenspiegel messbar. Der vermehrte Verlust von Gerinnungsfaktoren, sowie der massive Verbrauch an Thrombozyten, führen in der Sepsis neben der Hyperkoagulabilität zu regional unterschiedlich vermehrten Einblutungen (45).

Die Purpura fulminans stellt eine besondere Form der disseminierten intravasalen Gerinnung in der Sepsis dar. Dabei findet eine Inaktivierung des Protein-C-Systems statt, welches beim physiologisch gesunden Gefäßsystem, nach der Aktivierung durch Thrombomodulin, eine Hemmung der Gerinnungsfaktoren V und VIII bewirkt. Das APC verhindert bei Endothelverletzungen, dass in den nicht betroffenen Arealen die Gerinnungskaskade stattfinden kann und in den verletzten Arealen eine Regulation der Hämostase besteht. Bei Versagen des Protein-C-Systems kann es nun in allen Gefäßgebieten zu erhöhter Thrombenbildung kommen, da eine Hemmung der Gerinnungsfaktoren V und VIII nicht stattfindet (48).

1.3.6. Veränderung der Erythrozytenmorphologie in der Sepsis

Die Aufrechterhaltung der Gewebeoxygenierung stellt in der Sepsis eine bedeutende Problematik dar. Da Sauerstoff in ungelöster Form praktisch nicht existiert, ist der Oxygenierungsgrad stark von der Verfügbarkeit der Erythrozyten abhängig. Die adäquate Sauerstoffversorgung der Gewebe und Organsysteme ist abhängig von einer funktionierenden Zirkulation, der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2), sowie der Dissoziationsfähigkeit des oxygenierten Hämoglobins. Erythrozyten reagieren empfindlich auf Veränderungen der Osmolarität. Die bikonkave Struktur nimmt in hypoosmolaren Lösungen eine sphärozytische Form an. Nachfolgende Störungen der Mikrozirkulation sind durch die weniger elastischen Sphärozyten zu erklären (49).

Die im Rahmen einer Sepsis erhöhte Konzentration an NO wirkt sich ebenfalls auf die Verformbarkeit der Erythrozyten aus. Es konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, dass mit erhöhter Konzentration an NO die Verformbarkeit der Erythrozyten stark abnimmt (50). Weiterhin konnte in Tierexperimenten belegt werden, dass Erythrozyten während einer Sepsis Aggregationen durchführen können. Dabei bewirken die entstehenden Erythrozytenaggregate massive Störungen der nachgeschalteten Mikrozirkulation (51).

Neben Strukturveränderungen der Erythrozyten finden auch funktionelle Veränderungen statt. Das Auftreten von azidotischen pH-Werten bewirkt eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach rechts. Gebundene Sauerstoffmoleküle dissoziieren schneller im Gewebe. Ebenfalls beeinflusst sowohl die Konzentration an vermehrt gebildetem und damit vorhandenem 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG), als auch die veränderte Körpertemperatur die Sauerstoffbindungskurve (52).

Neben veränderten Konzentrationen an H^+ -Ionen, Körpertemperaturen oder Enzymaktivitäten beeinflussen auch freigesetzte Endotoxine aus Bakterien die Struktureigenschaften der Erythrozytenmorphologie. Beispielsweise können die freigesetzten Endotoxine bei einer Infektion mit Haemophilus Influenza Typ B (HiB) zu intravaskulären Hämolysen führen. Bestandteile der Polysaccharide, welche durch die Membran der Bakterien freigesetzt werden, interagieren als Endotoxin mit der Zelloberfläche der Erythrozyten. Die Polyribosylribitolphosphate (PRP) der Endotoxine bewirken durch Auflagerung auf die Erythrozyten eine mögliche Antikörperproduktion durch das Immunsystem. Eine daraufhin folgende Komplementaktivierung mit Antigen-Antikörperreaktion führt zur Hämolyse der betroffenen Erythrozyten (53).

Verschiedenste Mechanismen können zur Denaturierung von Hämoglobin in Erythrozyten führen. Die denaturierten Hämoglobinmoleküle sind dann als Heinz-Ehrlich-Körper innerhalb der Erythrozyten mikroskopisch nachweisbar. Die Behandlung einer Infektion mit der Antibiotikagruppe der Sulfonamide kann beispielsweise ebenfalls zur Denaturierung von Hämoglobinmolekülen und somit auch zur Entstehung von Heinz-Ehrlich-Körpern führen (54). Die nun entstandenen Heinz-Ehrlich-Körper, welche sich an die Innenseite der Erythrozytenmembran anlagern, führen zu einer Strukturänderung der Membran. In Folge dieser veränderten Membranstruktur wird die Lebenszeit der Erythrozyten durch ihre frühzeitige Elimination in der Milz verkürzt (55).

1.3.7. Veränderung der Hämoglobinkonzentration in der akuten Phase der Sepsis

Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration beträgt bei gesunden Frauen 11,5-16 g/dl, wohingegen sie bei gesunden Männern mit 13,5-18 g/dl angegeben wird. Dabei enthält ein Erythrozyt etwa 200-300 Millionen Hämoglobinmoleküle (56).

Hämoglobinhaltige Erythrozyten werden im Erwachsenenalter durch das Knochenmark gebildet, welches sich in langen Röhrenknochen (Femur, Humerusknochen) und den platten Knochen (Rippen, Sternum) befindet. Dabei ist die Entwicklung der Erythrozyten hauptsächlich unter Kontrolle des Hormons Erythropoetin, welches in der Niere als Antwort auf zelluläre Hypoxie freigesetzt wird (56). Das Hormon Erythropoetin, welches die Entwicklung der Erythrozyten kontrolliert, wird sowohl von der Niere (90% der Gesamtsynthese) als auch von der Leber (10% der Gesamtsynthese) synthetisiert. Die Ausschüttung dieses Glykoproteins erfolgt als Reaktion auf Sauerstoffmangel. Höhentherapie oder Bergsteigen regt die Produktion von Erythropoetin an, da in höheren Lagen ein geringerer Sauerstoffpartialdruck besteht. Wie entscheidend die Erythropoetinsynthese durch die Niere ist, wird bei einer Niereninsuffizienz deutlich: Es kommt zu einem deutlichen Erythropoetinabfall, was nachfolgend die eingeschränkte Blutbildung verursacht, die in eine beginnende Anämie mündet (57). Weiterhin kann eine Anämie im Rahmen von chronischen Erkrankungen und akuten Entzündungsprozessen durch verschiedene Mechanismen hervorgerufen werden. Das Akut-Phase Protein Hepcidin hindert den Eisentransporter Ferroportin an der Eisenaufnahme aus dem Darm und dem Retikuloendothelialen System (RES). Weiterhin bewirken Zytokine eine Suppression der Erythropoese, sowie die Verkürzung der Lebenszeitspanne von Erythrozyten (58).

Während der akuten Phase der Sepsis ist eine Veränderung der Hämoglobinkonzentration feststellbar. So wurde in einer retrospektiven Studie festgestellt, dass eine starke Differenz der Hämoglobinkonzentration von Sepsispatienten, im Gegensatz zu nicht-septischen Patienten, bei Behandlung auf der Intensivstation vorliegt (59).

Neben der geringeren Konzentration an Hämoglobin im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung, wurde auch das freie Hämoglobin im Rahmen der Sepsis untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass das freie Hämoglobin einen wichtigen prädiktiven Faktor für das Überleben einer Sepsis darstellt. In an Sepsis Erkrankten und letztendlich verstorbenen Patienten war die Konzentration an freiem Hämoglobin doppelt so hoch, wie im Vergleich zu überlebenden Patienten (60).

Zu der erhöhten Konzentration an freiem Hämoglobin können verschiedene Mechanismen beitragen: So wird beispielsweise die erhöhte Hämolyse und der verminderte Abbau durch endogene Radikalfänger, wie Hämoglobin-Stabilisation-Protein, Haptoglobin, Heme-oxygenase-1, Hämopexin und CD-163 als Ursachen für eine erhöhte Konzentration freien Hämoglobins aufgeführt (61).

In der Sepsis kommt es endotoxinbedingt sowohl zu einer Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade, als auch zu einer endothelialen Destruktion. Beide Mechanismen führen konsekutiv zu mikrothrombotischen Ereignissen mit nachfolgender Störung der Organperfusion (62). Die intravasale Koagulation bewirkt darüber hinaus eine mechanische Zerstörung von Erythrozyten, welche anschließend ebenfalls zu einem Abfall von verfügbaren Erythrozyten führt (63). Weiterhin konnte bei septisch erkrankten Patienten belegt werden, dass ein erhöhter Abbau von Erythrozyten durch das Retikuloendotheliale System (RES) (insbesondere durch die Milz) stattfindet (64). Nicht zu vernachlässigen sind die regelmäßigen Blutentnahmen bei intensivpflichtigen Patienten: Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten durch die regelmäßige Blutabnahme eine messbare Reduktion des Hämoglobinwertes aufwiesen (65). Sowohl die Synthesestörung der Erythrozyten, die verstärkte Hämolyse von Erythrozyten, als auch der vermehrte Abbau von Erythrozyten durch das RES führen zu einer Senkung des messbaren Hämoglobinwertes (66)

Aktuell definiert die WHO eine Anämie, unabhängig von der Ursache, durch die verminderte Hämoglobinkonzentration. Die Anämie wird anhand der Kriterien der WHO, bei einem Hämoglobingrenzwert von weniger als 13 Gramm/100 ml bei erwachsenen Männern und von weniger als 12 Gramm/100 ml bei erwachsenen Frauen, definiert. Die

aktuelle WHO-Definition der Grenzwerte zur Anämie stammt aus dem Jahre 1968 und diente ursprünglich zur Festlegung ernährungsbedingter Anämien (67). Es erfolgte seither keine Aktualisierung der Hämoglobingrenzwerte durch die WHO. Der ermittelte Hb-Wert wird in der klinischen Praxis herangezogen, um die Verfügbarkeit von Erythrozyten zu bewerten. Eine separate labortechnische Messung des zirkulierenden Erythrozytenvolumens erfolgt hierbei nicht.

1.3.8. Methoden zur Bestimmung der zirkulierenden Erythrozytenvolumina

Tracerdilutionsmethode

Erste Messungen des zEV wurden bereits 1882 durchgeführt. Hierbei fand die Verwendung von Kohlenmonoxid als Markierungsstoff statt. Aufgrund der Ungenauigkeit in der Karboxyhämoglobinbestimmung erwies sich diese Methode bei großer Variabilität in den Ergebnissen als zu ungenau (68).

Die genaue volumetrische Bestimmung der im Intravasalraum zur Verfügung stehenden Erythrozyten kann mit Hilfe einer Messung des zirkulierenden Erythrozytenvolumens (zEV) stattfinden. Grundprinzip der modernen Technik zur Bestimmung des zEV stellt die Tracerdilutionsmethode dar: Dabei wird ein Tracer (Markierungsstoff) genutzt, welcher sich aufgrund seiner physiochemischen Eigenschaften an die zirkulierenden Erythrozyten bindet. Es wird anschließend das Verhältnis von markierten zu unmarkierten Erythrozyten ermittelt, um den Verteilungsraum der zirkulierenden Erythrozyten zu bestimmen (69).

In der weiteren Methodenentwicklung zur Bestimmung des zEV fand die Anwendung von radioaktiven und nichtradioaktiven Markern statt. Die Dilutionsmethode mit dem radioaktiven Marker Chrom (^{51}Cr) stellt gegenwärtig den Goldstandard zur Messung des zEV dar (70). Bei der Verwendung von nichtradioaktiven Markern erwies sich Natrium-Fluorescein aufgrund der geringen Halbwertszeit, der schnellen Messung des zEV und des gesundheitlich unbedenklichen Einsatzes als vorteilhaft. Nichtsdestotrotz erfordert die Methode mit Natrium-Fluorescein eine stabile klinische Situation zur Bestimmung des zEV, da ein Ergebnis von Injektion bis zur Auswertung zirka 60 Minuten in Anspruch nimmt (71). Diese stabile klinische Situation ist im Rahmen der akuten Sepsis nicht vorhanden. Folglich eignet sich aufgrund der klinisch instabilen Situation nur die rechnerische Bestimmung des zEV.

Rechnerische Bestimmung der zirkulierenden Erythrozytenvolumina

Eine Möglichkeit zur rechnerischen Bestimmung der zirkulierenden Blutvolumina stellt die Verwendung des Mercuriali-Algorithmus dar. Hierzu erfolgt unter Anwendung der Nadler-Formel die initiale geschlechterspezifische Berechnung des Blutvolumens anhand von Körpergröße (KGr) in Metern und Körpergewicht (KGw) in Kilogramm (72) (73). Der für die Formel benötigte Körperhämatokrit wird auf Grundlage des labortechnisch ermittelten venösen Hämatokrits berechnet. Hierzu erfolgt die Multiplikation mit dem Korrekturfaktor 0,91. Dieser Korrekturfaktor wird verwendet, da der messbare Hkt in der Laborapparatur falsch hoch gemessen wird: Ein Teil des Plasmas wird bei der Zentrifugation in der Messsäule zurückgehalten. Diese Hämokonzentration bewirkt falsch hohe Hkt-Werte. Eine Korrektur mit dem Faktor 0,91 ermittelt den tatsächlichen Körperhämatokrit (74).

Die Anwendung der Nadler-Formel behält in der wissenschaftlichen Literatur weiterhin ihre Aktualität. So findet die Nadler-Formel ihre Anwendung in neuzeitlich wissenschaftlichen Studien, in welcher eine Berechnung der Blutvolumina erfolgt (75)(76)(77)(78).

1.3.9. Anämie in der Akutphase einer Sepsis

Eine Anämie stellt ein signifikantes Problem bei intensivpflichtigen Patienten dar (79). Insgesamt 95% der intensivpflichtigen Patienten, die sich zur Behandlung von mindestens 72-Stunden oder länger auf der Intensivstation befinden, werden definitionsgemäß als anämisch betrachtet.

Im Rahmen der Behandlung einer Sepsis erfolgt in der Akutphase eine bedarfsgerechte Infusionstherapie (11). Rein physiologisch betrachtet, stellt der Hämoglobinwert eine Konzentrationsangabe des gelösten Hämoglobins in Gramm pro 100 Milliliter Blut dar. Kommt es nun zur Therapie der Sepsis mit aggressiver Flüssigkeitssubstitution durch Vollelektrolytlösungen, so wird die Konzentration des Hämoglobins durch das zugeführte Volumen verringert (80).

Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfolgt auf Grundlage des Hämoglobinwertes des Patienten. Wie bereits zuvor beschrieben, sind die Grenzwerte

für eine Anämie durch die WHO im Jahre 1968 erstellt worden. Damals erfolgte die Festlegung der Werte mit einem Fokus auf die ernährungsbedingten Anämien (67).

Sollte der Patient laut Definition anämisch sein, wird nun eine Überlegung zur Transfusion von Blutkonzentraten gestellt, obwohl in der akuten Phase der Sepsis womöglich kein tatsächlich hoher Verlust von Hämoglobin stattfindet.

Nachfolgende Transfusionen könnten gegebenenfalls zu transfusionsassoziierten Komplikationen führen. Dazu zählt die Transfusion-related acute Lung injury (TRALI) und die Transfusion associated Cardiac overload (TACO). Bei der TRALI kommt es zur Schädigung von Lungengewebe mit nachfolgender Oxygenierungsstörung (81). Ursache der TACO ist eine kardio-zirkulatorische Überbelastung aufgrund der Transfusionsbehandlung (82).

Es konnte darüber hinaus beobachtet werden, dass eine Assoziation bezüglich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und dem Auftreten von nosokomialen Infektionen bei kritisch Erkrankten besteht (83).

In den vergangenen Jahren erwiesen prospektive Studien, dass die restriktive Vorgehensweise gegenüber der liberalen Transfusionsstrategie bei septischen Patienten nicht unterlegen sei. Dabei setzt die restriktive Strategie die Indikation zu einer Transfusion bei einem Hb-Wert von 7 mg/dl. Sowohl Patienten der restriktiven Behandlungsgruppe, als auch der Kontrollgruppe mit liberal festgesetzten Grenze von Hb-Werten mit 9 mg/dl hatten annähernd ähnliche Raten an ischämischen Zwischenereignissen und 90-Tagen-Sterblichkeitsraten. Weiterhin konnte die Transfusion Requirement in Septic Shock (TRISS)-Studie belegen, dass die Verwendung der restriktiven Vorgehensweise eine Reduktion der absoluten Gesamtzahl an Transfusionen bewirken konnte (84).

Bei den durchgeführten Studien zur Überlegung von Transfusionsindikationen findet die Bewertung der aktuellen Transfusionsgrenzen anhand der ermittelten Hb-Werte statt. Sowohl repräsentative Studien aus den USA als auch Europa stellten jedoch fest, dass trotz nationaler Empfehlungen wie beispielsweise der amerikanischen Food and Drug Administration, in den beobachteten Kliniken sehr unterschiedliche Transfusionskriterien angewandt wurden: Beispielsweise wurden bei herzchirurgischen Patientenkollektiven in einer Klinik durchschnittlich 1,3 Erythrozytenkonzentrate transfundiert, während bei identischen Transfusionskriterien in einer anderen Klinik keine Transfusion durchgeführt worden ist (85).

Neben der unterschiedlich klinischen Handhabung der Transfusionskriterien ist darüber hinaus bei septischen Patienten mit einer Verzerrung des wahrheitsgemäßen Hb-Wertes zu rechnen: Kommt es zu einer Volumentherapie in der Akutphase einer Sepsis, ist aufgrund einer Hämodilution die Abnahme der Hb-Werte zu beobachten (86).

Die therapiebedingte Hämodilution durch eine adäquate Volumentherapie in der Akutphase einer Sepsis führt jedoch initial zu keiner Veränderung der tatsächlich intravasal verfügbaren Erythrozyten. Die tatsächlich verfügbaren Erythrozyten können anhand des zirkulierenden Erythrozytenvolumens abgebildet werden. Hierzu findet nach Berechnung des Blutvolumens (BV), eine separate Berechnung des zEV durch Multiplikation des BV mit dem aktuellen Hämatokrit-Wert (Hkt-Wert) des Patienten statt (73). Die Berechnung des zEV findet allerdings zum heutigen Zeitpunkt im klinischen Alltag nicht statt. Bei normalem Plasmavolumen wird durch die Interpretation des Hb-Werts indirekt auf die Verfügbarkeit der Erythrozyten geschlossen. Jedoch ist aufgrund der zuvor beschriebenen Hämodilution, sowie den pathophysiologischen Mechanismen die zur Verringerung des Hb-Wertes im Rahmen einer Sepsis führen, die Annahme, dass der Hb-Wert eine tatsächliche Aussage zur Verfügbarkeit der Erythrozyten trifft, kritisch in Frage zu stellen. Stellt der Hb-Wert weiterhin einen verlässlichen Parameter zur Beurteilung der tatsächlich verfügbaren Erythrozyten in der Akutphase einer Sepsis dar?

1.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Anämie wird als eine Verminderung der Erythrozytenzahl oder der Hämoglobinkonzentration definiert. Folge der verminderten Erythrozytenzahl ist die verminderte Sauerstofftransportkapazität. Mit Hilfe der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wird eine Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität angestrebt, um rasch die Organversorgung mit Sauerstoff zu verbessern (87).

Im Rahmen der akuten Phase einer Sepsis führt auch die durchgeführte Volumensubstitution zu einer Hämodilution, welche respektive eine Abnahme des messbaren Hb-Wertes bedingt (80). Bei nun therapieassoziiert verminderten Hb-Werten wird gleichzeitig angenommen, dass eine Verminderung der tatsächlichen zEV stattfindet.

Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse soll anhand von 247 Intensivtherapiepflichtigen Patienten ein möglicher Zusammenhang zwischen Hb- und zEV-Werten in der Akutphase einer Sepsis untersucht werden. Anhand dieser Überlegungen soll in dieser Arbeit folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

1. Findet in der Frühphase der Sepsis bei sinkendem Hb-Wert auch eine Verminderung des zEV statt?
2. Kann in der Frühphase der Sepsis eine Korrelation zwischen Hb-Werten und dem zEV nachgewiesen werden?
3. Stellt das zEV in der Sepsis möglicherweise einen geeigneten Parameter zur Indikation einer Bluttransfusion dar?

2. Patientenkollektiv und Methoden

2.1. Untersuchungskollektiv

Vor Beginn der retrospektiven Datenanalyse erfolgte durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg eine berufsrechtliche Beratung.

Der geplanten Datenanalyse stehen laut Beschluss der Ethik-Kommission vom 10.01.2017 keine Einwände entgegen. Die Ergebnisse werden zum Ende der Studie der Landesärztekammer auf Wunsch vorgelegt. Das interne Aktenzeichen mit dem Antrag vom 01.12.2016 lautet F-2016-124.

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie. In dieser retrospektiven Studie wurden ausschließlich in der Routine erhobene Daten der Operativen Intensivstation der St. Vincentius ViDia Kliniken Karlsruhe ausgewertet. Zum Zwecke der Studie wurden keine zusätzlichen Laborwerte erhoben. Ein Einfluss auf die durchgeführte Behandlung ist ausgeschlossen. Die Analyse der Laborparameter erfolgte nach abgeschlossener Patientenbehandlung.

Insgesamt konnten 4650 elektronische Patienten-Fallnummern für den Zeitraum von 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2018 extrahiert werden. Die Fallnummern wurden mit Hilfe der Krankenhausinformationssysteme (KIS) Orbis und IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) der Firma Philips identifiziert und eingesehen. Duplikate an Patienten konnten mit Hilfe einer Filtrationsfunktion in Excel beseitigt werden.

Die Dokumentation und Auflistung erfolgte durch Fallnummern, an welchen die benötigten Daten herausgearbeitet werden konnten. Vor der Auswertung wurden die Patienten vollständig anonymisiert und für die spätere statistische Auswertung anhand der Fallnummern in einer Excel- Datei eingepflegt.

Sämtliche Daten wurden aus dem KIS ausgelesen. Die zur Auswertung herangezogenen Parameter umfassen Laborparameter (u. a. Hämoglobin und Hämatokrit), sowie patientenspezifische Merkmalausprägungen (Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße und SAPS 2). Während der retrospektiven Datenanalyse erfolgte keine Änderung der Methode oder Änderung der Fragestellung.

2.1.1. Implikationskriterien

Die Implikationskriterien wurden auf die Patienten der Operativen Intensivstation (OPI) der ViDia Kliniken Karlsruhe angewendet. Hierbei handelt es sich meist um postoperative Patienten, die aufgrund ihres Zustands eine intensivmedizinische Behandlung benötigten.

Dabei handelt es sich um Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2018 intensivmedizinisch behandelt worden sind. Ein Einschluss der Patienten in diese retrospektive Analyse fand nur dann statt, wenn einer der folgenden ICD-Codes im Rahmen des Aufenthaltes auf der Operativen Intensivstation dokumentiert worden ist:

A40 (Streptokokkensepsis)

A41 (Sonstige Sepsis)

R57.2 (Septischer Schock)

R65.0 (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom)

In dieser retrospektiven Datenanalyse erfolgte die Diagnose der Sepsis durch positiven qSOFA-Score oder die Diagnose eines septischen Schocks anhand der Kriterien der Sepsis Konsensus Konferenz 2016.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterium der hospitalisierten Patienten wurde die akute Blutung vor oder während des stationären Aufenthalts definiert. Weiterhin wurden Patienten aus der Datenanalyse ausgeschlossen, bei welchen zum Zeitpunkt der Datenextraktion aus dem KIS, ein stationärer Aufenthalt von weniger als fünf Tagen auf der OPI vorlag.

2.2. Intervention und Studienaufbau

Insgesamt konnte im Zeitraum vom 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2018 eine Einsicht in insgesamt 4650 Patientenakten mit den benötigten Daten erfolgen. Es erfolgte zur Prüfung der Eignungskriterien eine Durchsicht, ob in den extrahierten Fallnummern eine Kodierung mit folgenden ICD-Codes vorlag: A40, A41, R57.2, R65.

Von den 4650 Patienten, die im benannten Zeitraum auf der Operativen Intensivstation behandelt worden sind, konnten insgesamt 368 Patientenfälle gesichtet werden, an welchen die zuvor bestimmten ICD-Codes tatsächlich dokumentiert worden sind. Anschließend wurde geprüft, ob Ausschlusskriterien vorlagen, die zum Ausschließen des Patienten aus dieser retrospektiven Studie führten.

Von insgesamt 368 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend 121 Patienten aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Datenanalyse eingeschlossen.

Summarisch konnten, wie in Abbildung 1 ersichtlich, nach Überprüfung der Ausschlusskriterien insgesamt 247 Patienten zur bevorstehenden Datenanalyse eingeschlossen werden.

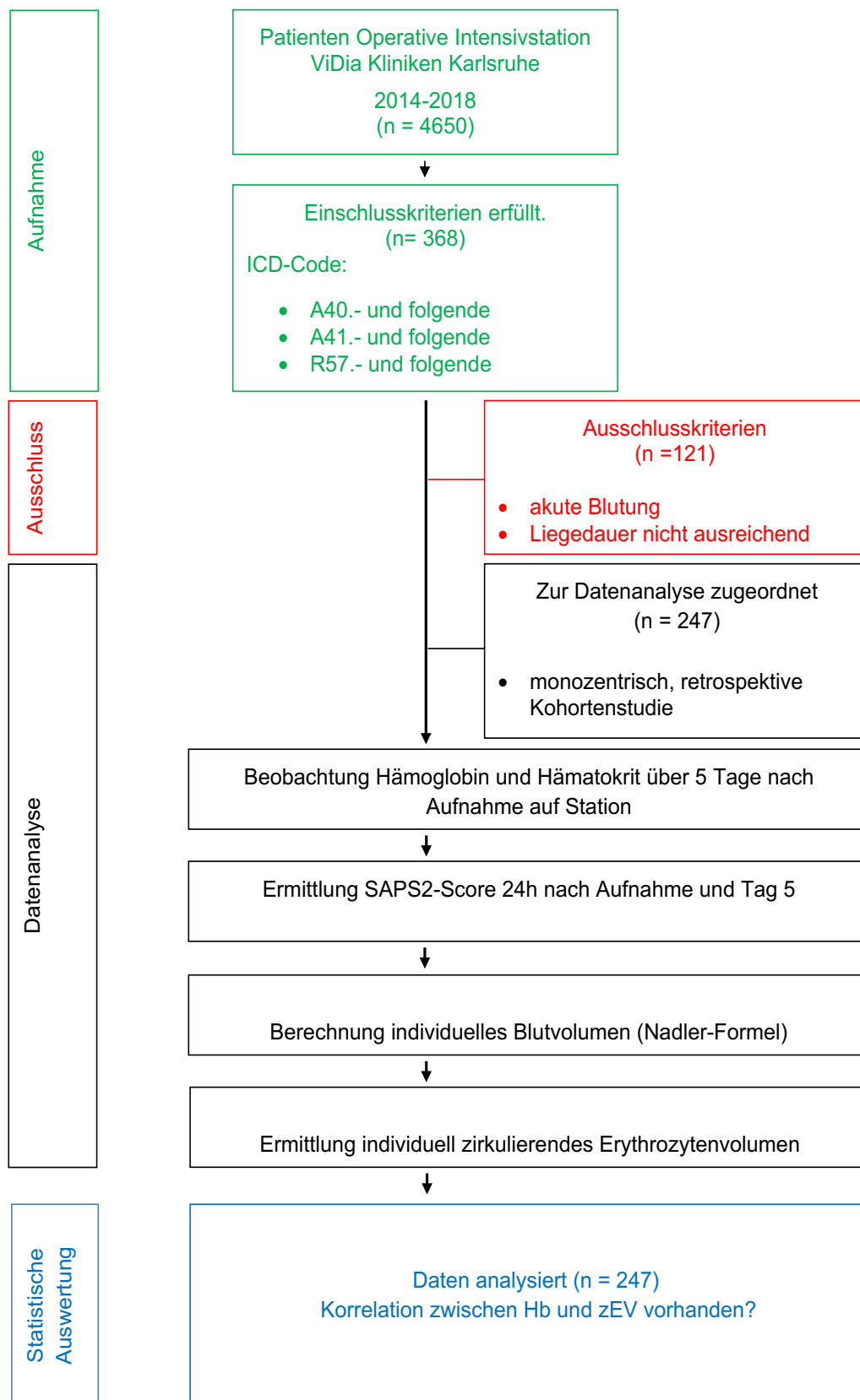


Abb. 1: Studienaufbau der retrospektiven Datenanalyse. Insgesamt konnten 247 Patienten in die Auswertung einbezogen werden.

2.3. Patientenspezifische Merkmalausprägungen

Um das Patientenkollektiv mit anderen Studien vergleichbar zu gestalten, erfolgte die Dokumentation der routinemäßig erhobenen Daten. Neben Alter und Geschlecht wurde das initiale Gewicht in Kilogramm, sowie die Körpergröße in Meter ermittelt.

Die Berechnung des BMI erfolgte anhand von Körpergewicht und Körpergröße mithilfe der Formel: $(\text{Körpergewicht in Kilogramm})/(\text{Körpergröße in Meter})^2$.

Körpergewicht und Körpergröße werden zur Berechnung des Blutvolumens benötigt. Eine Erhebung des Körpergewichts erfolgt nur einmalig, da nur von geringer Abnahme des Körpergewichts innerhalb des Beobachtungszeitraums von 5 Tagen ausgegangen werden kann.

Neben Dokumentation von Geburtsjahr, Geschlecht und Gewicht wurde ebenfalls der SAPS 2 ermittelt, der zur Klassifizierung des Schweregrades eines Erkrankten dient.

Der zu ermittelnde SAPS 2 beruht auf 17 Variablen, welche die Funktion der einzelnen Organsysteme, sowie den Aufnahmezustand (geplant chirurgisch/notfallmäßig chirurgisch/nicht chirurgisch) bewertet. Der ermittelte Wert aus dem SAPS 2 dient dazu, die Krankheitsschwere unterschiedlicher Patientenkollektive vergleichen zu können. Eine tabellarische Zusammenfassung der SAPS 2-Wertung ist im Anhang auf Seite 115 dargestellt. In der folgenden Tabelle sind die Mortalitätswahrscheinlichkeiten bei entsprechender Punktzahl im SAPS 2 dargestellt.

Tab. 2: Mortalitätswahrscheinlichkeit bei entsprechender Punktzahl in SAPS 2-Wertung

Mortalitätswahrscheinlichkeit	Punktzahl
10%	29
25%	40
50%	52
75%	64
90%	77

2.3.1. Bestimmung von Hb-Werten und zEV

In der retrospektiven Datenanalyse erfolgte die Bestimmung der Hb-Werte vom Aufnahmetag bis zum Tag fünf. Weiterhin erfolgt die Berechnung des zEV. Neben der labortechnischen Messung des Hämoglobin- und Hämatokritwerts, erfolgt die Berechnung des zEV anhand der Nadler Formel (72).

2.3.2. Blutentnahme

Die Bestimmung des Routinelabors erfolgte täglich jeweils um 08:00 Uhr und 20:00 Uhr. Morgens erfolgt auf der Intensivstation eine labortechnische Untersuchung mit dem klinikintern bezeichneten B-Profil. Am selbigen Abend erfolgt eine Untersuchung mit dem A-Profil.

Das A-Profil enthält hierbei die folgenden Parameter: Kleines Blutbild, Elektrolyte, Glucose, Kreatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Harnstoff sowie Quick und partielle Thromboplastinzeit (pTT).

Das B-Profil enthält zusätzlich zu den Werten vom A-Profil: Bilirubin gesamt, Alanin-Aminotransferase (ALAT), alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Lipase, C-reaktives Protein (CRP) und die Cholinesterase (ChE).

Das Laborblut wurde aus einem arteriell gelegten Zugang entnommen. Falls kein arterieller Zugang verfügbar war, wurde Blut aus einem Venenkatheter entnommen. Mögliche venöse Entnahmeorte waren, neben der Vena jugularis interna, die Vena subclavia oder periphere Venen am Handrücken.

Für die Blutentnahme wurden Blutentnahmeröhrchen der Firma Sarstedt Monovette verwendet. Dabei wurden im Rahmen der Laboruntersuchung insgesamt drei unterschiedliche Blutentnahmeröhrchen verwendet:

Bei Citrat-Blut handelte es sich um eine grüne Monovette zur Bestimmung von INR, Quick, PTT, D-Dimer. Das Füllvolumen betrug circa 5 ml.

Das EDTA-Blut wurde mit einer roten Monovette verwendet und diente zur Bestimmung von Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit), HbA1c und Blutgruppenbestimmung. Das Füllvolumen betrug circa 2,7 ml.

Bei der Verwendung des Serum-Bluts handelte es sich um eine braune Monovette zur Bestimmung von klinischer Chemie (Elektrolyte, Proteine, Lipide und mögliche Verwendung zur Polymerase Kettenreaktion (PCR)) und Serologie. Das gesamte Füllvolumen der braunen Monovette betrug circa 7,5 ml. Die Gesamtblutmenge, die im Rahmen einer routinemäßigen Laboruntersuchung entnommen wurde, ergab sich aus der Summe der einzelnen Volumina der verwendeten Blutentnahmeröhrchen:

$\text{Citrat (5 ml)} + \text{EDTA (2,7 ml)} + \text{Serum-Gel (7,5 ml)} = 15,2 \text{ ml}$

In dieser retrospektiven Datenanalyse enthielt das kleine Blutbild die zu untersuchenden Primärpunkte. Neben Hämoglobin und Hämatokritwert wurden im kleinen Blutbild ebenfalls die Erythrozyten-Indizes (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), mittleres korpuskuläres Hämoglobin und mittleres korpuskuläres Erythrozytenvolumen (MCV)) bestimmt. Weiterhin erfolgte im kleinen Blutbild die Bestimmung der Thrombozyten- und Leukozytenzahl pro μl .

2.3.3. Labortechnische Ermittlung der Hb-Werte

Die Messung des Hb-Werts erfolgte durch die Untersuchung des EDTA-Blutentnahmeröhrchens. Die Untersuchung erfolgte hierbei durch das Messgerät Advia 2120i der Firma Siemens im Zentrallabor der ViDia Klinken Karlsruhe.

Bei der Vorgehensweise handelte es sich um eine photometrische Methode. Die Messung des Hämoglobingehaltes erfolgte hierbei durch eine cyanidfreie chemische Reaktion. Dabei wurde die Probe und das herstellereigene „ADVIA 120 CN-free HGB“-Reagenz in einer Reaktionskammer des Messgerätes Advia 2120i gemischt.

Im ersten Schritt erfolgte eine Lyse der Erythrozyten, wobei Zellrückstände und Lipide durch das anwesende Reagenz emulgierten. Dabei wurde das Hämoglobin der Erythrozyten freigesetzt. Im zweiten Schritt erfolgte die Oxidierung der Häm-Anteile (Fe^{2+}) durch anwesende Luft. Die nun oxidierten Häm-Anteile (Fe^{3+}) reagierten mit Hydroxidionen und Wasser zu einem Reaktionsprodukt. Dieses neu entstandene Reaktionsprodukt wurde nun bei einer Wellenlänge von 546 nm photometrisch vermessen, um die jeweilige Konzentration der Lösung in Milligramm pro Deziliter zu bestimmen (88).

2.3.4. Bestimmung der zEV

Es erfolgte eine separate Berechnung des zEV von Tag 1 bis Tag 5. Zur Berechnung des zEV wurde der tägliche Wert des Hämatokrits (%) benötigt.

Das individuelle zEV wurde aus separat berechnetem Blutvolumen (Liter) und messbarem Körperhämatokrit (KHkt in %) anhand folgender Formel ermittelt (73):
$$\text{zEV} = \text{Blutvolumen (Liter)} \times \text{KHkt (\%)}$$

Berechnung Blutvolumen

Zunächst erfolgte die Berechnung des Blutvolumens. Die Formel zur Berechnung des Blutvolumens unterscheidet sich bei Männern und Frauen. Diese erfolgte geschlechtsspezifisch aus Körpergröße (KGr) und Körpergewicht (KGw) mit Hilfe der Nadler-Formel (72):

Männer:

$$\text{Blutvolumen} = 0,3669 \times \text{KGr}^3 + 0,03219 \times \text{KGw} + 0,6041$$

Frauen:

$$\text{Blutvolumen} = 0,3561 \times \text{KGr}^3 + 0,03308 \times \text{KGw} + 0,1833$$

KGr = Körpergröße in Meter (m)

KGw = Körpergewicht in Kilogramm (kg)

Für die Berechnung des Blutvolumens eines Patienten wurde dabei obenstehende Formel angewendet: Blutvolumen (Mann) = $0,3669 \times \text{KGr (Meter)}^3 + 0,03219 \times \text{Körpergewicht (Kilogramm)} + 0,6041$. Blutvolumen (Frau) = $0,3561 \times \text{Körpergröße (Meter)}^3 + 0,03308 \times \text{Körpergewicht (Kilogramm)} + 0,1833$. Nach Berechnung des Blutvolumens konnte die rechnerische Bestimmung der zirkulierenden Erythrozytenvolumina anhand der Gleichung von Mercuriali et al. erfolgen:

$$\text{zEV} = \text{Blutvolumen (Liter)} \times \text{Körperhämatokrit (\%)} \quad (73)$$

Hierbei musste zunächst der Hämatokrit-Wert ermittelt werden.

Messung Hämatokrit

Die Messung des venösen Hämatokrits (Hkt) erfolgte ebenfalls im Zentrallabor der ViDia Kliniken Karlsruhe unter Verwendung des Messgerätes Advia 2120i der Firma Siemens. Hierbei erfolgte vor Berechnung eine zytochemische Reaktion in zwei Phasen.

Im ersten Schritt erfolgte die Aufkuglung der Erythrozyten mit Hilfe des im Reagens enthaltenen Natriumdodecylsulfat (SDS) und Glutaraldehyd. Im zweiten Schritt erfolgte eine Laserbestrahlung der neu entstandenen Probe. Das entstandene Streulicht, welches durch die aufgekugelten Erythrozyten entstanden ist, wurde durch zwei Winkel (Groß- und Kleinwinkel) mit jeweils 2-3° und 5-15° gemessen.

Es folgte anhand der Theorie zur Lichtstreuung homogener Sphären (Mie-Theorie) eine computergestützte Umrechnung der eingehenden Streulichtsignale im Hochwinkel (entspricht der Hämoglobinkonzentration) und Niedrigwinkel (entspricht dem Volumen) (89).

Eine anschließende graphische Anordnung der Niedrigwinkel-Messwerte (Volumen) und der Hochwinkel-Werte (Hämoglobinkonzentration) dienen zur Veranschaulichung der Erythrozytenmorphologie (siehe Abb. 2).

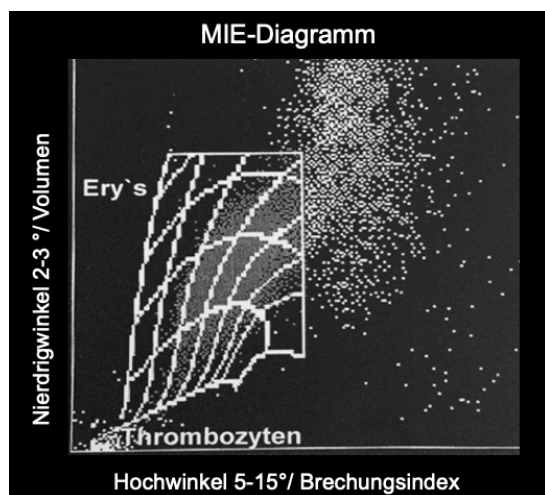


Abb. 2: Modifiziertes MIE-Diagramm aus dem Betriebshandbuch Advia 120 Hämatologie System. Niedrigwinkel-Messwerte zur Darstellung von Volumen (Y- Achse). Hochwinkel-Messwerte zur Darstellung von Hämoglobinkonzentration (X- Achse). Mit freundlicher Genehmigung durch ©Siemens Healthcare GmbH, 2020.

Nach Auswertung der erhaltenen Messwerte konnte der Hämatokrit (Hkt) nach folgender Formel berechnet werden:

$$Hkt = \frac{MCV \times RBC}{10^{15}}$$

MCV (mean corpuscular volume) = Mittleres korpuskuläres Volumen

RBC (red blood cell count) = Erythrozytenzahl

Der primär errechnete Hkt stellte den venösen Hämatokrit (vHkt) dar. Der Körperhämatokrit (KHkt) wurde berechnet, indem man den vHkt mit dem Korrekturwert 0,91 multiplizierte (74).

$$\mathbf{KHkt = Hkt \times 0,91}$$

Die Berechnung des zEV wird nun aus dem berechneten Blutvolumen und dem messbaren KHkt ermittelt:

$$\mathbf{zEV = Blutvolumen \times KHkt}$$

2.4. Statistische Analyse

Zur Dokumentation und Berechnung der benötigten Merkmale wurde Excel (Version 16.22, 2019 Microsoft®) und IBM Statistics SPSS Version 25 verwendet. Vor der Datenerhebung erfolgte eine berufsrechtliche Beratung durch die zuständige Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg, siehe oben. Die Fallzahlschätzung und Besprechung der Methoden erfolgte im Rahmen einer statistischen Beratung am 17.02.2017 im Institut für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg.

2.4.1. Aufstellung der Hypothese

Es erfolgte die Formulierung von Nullhypothese und Alternativhypothese. Die Nullhypothese legt dar, dass eine statistisch relevante Korrelation zwischen zEV und Hb-Wert besteht ($p\text{-Wert} < 0,05$). Die Alternativhypothese lautet, dass keine statistisch relevante Korrelation zwischen zEV und Hb-Wert besteht ($p\text{-Wert} > 0,05$).

Die Auswahl für den geeigneten Test, zur Bestimmung von Korrelation zwischen zEV und Hb-Wert, erfolgte nach Bestätigung oder Ablehnung der Normalverteilung.

Eine Kontrolle der Normalverteilung erfolgte hierbei sowohl mit der graphischen Auswertung, als auch mit dem Kolmogorov-Smirnov Test. Der Kolmogorov-Smirnov Test wertet eine Stichprobe auf Normalverteilung aus. Ergab der p-Wert des Kolmogorov-Smirnov-Tests ein Ergebnis $< 0,05$, wurde die Nullhypothese (Normalverteilung) abgelehnt und die Alternativhypothese (keine Normalverteilung) angenommen.

Sollte eine Normalverteilung vorliegen, erfolgte die statistische Relationsanalyse nach Pearson. Nicht normalverteilte Werte wurden mit dem Spearmans-Test auf Korrelation analysiert.

Um die Signifikanz der durchgeführten Datenanalyse zu bekräftigen, fand die Durchführung einer Regressionsanalyse statt.

2.4.2. Deskriptive Statistik

Die Normalverteilung wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Test bewertet. Es erfolgte neben dem rechnerischen Ausdruck eine graphische Darstellung mittels Histogramm und Normalverteilungskurve, sowie den QQ-Diagrammen.

Die ermittelten deskriptiven Parameter wurden auf Mittelwert $\pm$ Standardabweichungen analysiert. Das Konfidenzintervall der Darstellungen wurde auf 95% gelegt. Bei einem p-Wert $< 0,05$ geht man von einer statistischen Signifikanz aus.

Weiterhin erfolgte die graphische, sowie eine tabellarische Darstellung von zusätzlichem Lagemaß (Median) und Streuungsmaß (Spannweite, 25%- und 75%-Interquartilabstand).

2.4.3. Korrelationsberechnungen

Es wurde eine Möglichkeit herausgearbeitet, eine Korrelation zwischen Hb-Werten und zEV zu bestätigen oder diese zu widerlegen. Korrelationen sollten bei Normalverteilung mit Hilfe der Pearson-Korrelation berechnet werden. Bei Nicht- Normalverteilung erfolgt die Berechnung eines Korrelationskoeffizienten ($\rho = \text{rho}$) mit Hilfe der Spearman-Rangkorrelation.

Kalkulationen des Instituts für Medizinische Biometrie und Informatik der Universität Heidelberg berechneten die Größenordnung der benötigten Anzahl der ausgewerteten Patientenakten, um Korrelationsaussagen gewinnen zu können. Um hypothetische angenommene Korrelationen bestätigen zu können, wurde die Fallzahlschätzung in Tabelle 3 festgehalten.

Tab. 3: Erforderliche Mindestanzahl an Patienten, um Korrelationskoeffizienten hypothetisch zu bestätigen.

Korrelationskoeffizient (ρ)	Anzahl an benötigten Patienten
0,1	783 Patienten
0,2	194 Patienten
0,3	85 Patienten

Bei der Verwendung des Korrelationskoeffizienten ρ wird zur Bestimmung einer Korrelation die Einteilung von Cohen verwendet. Hierbei wird der Korrelationskoeffizient als Maß für die Effektstärke betrachtet. Bei einem $\rho \leq 0,3$ wird von einem schwachen statistischen Zusammenhang gesprochen (90). Ein ρ von $\leq 0,3$ bringt somit zum Ausdruck, dass statistisch keine signifikante Korrelation zwischen Hb-Werten und zEV vorhanden ist.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, die Signifikanz der verwendeten statistischen Analyse zu untersuchen. ANOVA liefert hierbei einen Signifikanzwert. Dieser sagt aus, wie stark die Irrtumswahrscheinlichkeit wäre, von einem möglichen Zusammenhang zwischen einer erklärenden und einer abhängigen Variablen auszugehen.

Die zusätzlich durchgeführte Regressionsanalyse ermöglichte die Bestätigung oder Ablehnung einer möglichen Korrelation. Es erfolgte die Bestimmung eines Bestimmtheitsmaßes R^2 . R^2 -Werte nahe 0 legen dar, dass keine Relation zwischen den beiden Variablen Hb-Wert und zEV besteht. Zur Regressionsanalyse wurden die abhängige Variable zEV von Tag 1 bis Tag 5, zur erklärenden Variable Hb-Wert von Tag 1 bis Tag 5, anhand der Regressionsanalyse beurteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenspezifische Merkmale

Es konnten insgesamt 4650 Patientenakten aus dem Krankenhausinformationssystem ermittelt werden, welche zu einem Behandlungsprozess im Zeitraum 01.01.2014 bis 31.12.2018 zugeordnet werden konnten. Insgesamt 368 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, um zur Auswertung in der retrospektiven Datenanalyse herangezogen werden zu können. Nach Prüfung auf Ausschlusskriterien verblieben zum Schluss 247 auswertbare Patientenakten. Insgesamt waren 147 Patienten männlich und 100 Patienten weiblich.

Die 247 Personen wiesen ein Durchschnittsalter von 72,19 Jahren $\pm$ 11,67 Jahre auf. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 1,69 Meter $\pm$ 0,09 Meter. Frauen hatten eine Durchschnittsgröße von 1,61 Meter $\pm$ 0,05 Meter. Männer hatten eine Durchschnittsgröße von 1,74 Meter $\pm$ 0,07 Meter.

Das Körpergewicht lag im Durchschnitt bei 74,10 Kilogramm $\pm$ 16,39 Kilogramm. Frauen hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 67 Kilogramm $\pm$ 15,70 Kilogramm. Männer hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,8 Kilogramm $\pm$ 17,12 Kilogramm.

Der BMI betrug im Durchschnitt 25,79 kg/m² $\pm$ 5,22 kg/m². Frauen hatten einen durchschnittlichen BMI von 25,52 kg/m² $\pm$ 5,73 kg/m². Männer hatten einen durchschnittlichen BMI von 25,61 kg/m² $\pm$ 5,36 kg/m².

Der Mittelwert des SAPS 2 hatte im Durchschnitt 42,20 Punkte $\pm$ 11,41 Punkte. Frauen hatten einen durchschnittlichen SAPS 2 von 42,63 Punkten $\pm$ 12,39 Punkten. Männer hatten einen durchschnittlichen SAPS 2 von 41,92 Punkten $\pm$ 10,74 Punkten.

Die durchschnittliche Differenz aus den SAPS 2-Punkten zwischen Tag 1 zu Tag 5 betrug 9,87 Punkten $\pm$ 8,44 Punkten. Frauen hatten eine durchschnittliche Änderung von 10,29 Punkten $\pm$ 8,99 Punkten. Männer hatten eine durchschnittliche Änderung von 9,59 Punkten $\pm$ 8,06 Punkten. Eine tabellarische Übersicht der patientenspezifischen Merkmale findet sich in der Tabelle 4.

Tab. 4: Übersicht der patientenspezifischen Merkmale des untersuchten Patientenkollektives.

Merkmal	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	72,19 Jahre	11,67 Jahre
Körpergröße	1,69 Meter	0,09 Meter
Körpergewicht	73,46 Kilogramm	17,34 Kilogramm
BMI	25,79 kg/m ²	5,22 kg/m ²
Mittelwert SAPS 2 Score	42,20 Punkte	11,41 Punkte
Differenz SAPS 2 Score*	9,87 Punkte	8,44 Punkte

*Differenz des SAPS 2 Score zwischen Tag 1 und Tag 5 als absolute Zahl.

Im Zusammenhang des intensivmedizinischen Aufenthaltes erfolgte nach initialer Flüssigkeitstherapie eine genaue Bilanzierung der Patienten. Diese Bilanzierung ist aus Tab. 5 zu entnehmen. Insgesamt kam es über den Zeitraum von 5 Tagen zu einer Flüssigkeitsbilanz von $+ 68 \pm 6$ ml/kgKG. Dies hat zu einer theoretischen Gewichtsveränderung von $6,5 \pm 0,5\%$ geführt.

Tab. 5: Flüssigkeitsbilanz (ml/kgKG) von Patienten mit Sepsis von Tag 1 bis Tag 5.

	Flüssigkeitszufuhr ml/kgKG.	Flüssigkeitsverlust ml/kgKG.	Flüssigkeitsbilanz ml/kgKG	Gewichtsveränderung [%]
Tag 1	45,8 $\pm$ 1,3	16,3 $\pm$ 1,3	29,5 $\pm$ 2,2	3,0 $\pm$ 0,4
Tag 2	59,5 $\pm$ 2	33,8 $\pm$ 1,8	25,7 $\pm$ 3,4	2,4 $\pm$ 0,5
Tag 3	37,3 $\pm$ 2,2	28 $\pm$ 2,2	9,2 $\pm$ 1,8	0,8 $\pm$ 0,3
Tag 4	35 $\pm$ 3	32 $\pm$ 2,7	3,6 $\pm$ 2	0,26 $\pm$ 0,23
Tag 5	31 $\pm$ 3,5	30,4 $\pm$ 3,3	1 $\pm$ 2	0,01 $\pm$ 0,27
Insgesamt	209 $\pm$ 9,2	140,7 $\pm$ 8	68 $\pm$ 6	6,5 $\pm$ 0,5

3.1.1. Alter des Patientenkollektivs

Das Alter der Patienten im Untersuchungskollektiv betrug im Mittelwert 72,19 Jahre $\pm$ 11,67 Jahre. Der Kolmogorov-Smirnov-Test (Test auf Normalverteilung) ergab einen Signifikanzwert von $p < 0,05$. Die Nullhypothese (Normalverteilung) wurde abgelehnt. Es lag keine Normalverteilung vor. Die grafische Altersverteilung erfolgte in Abbildung 3 und 4.

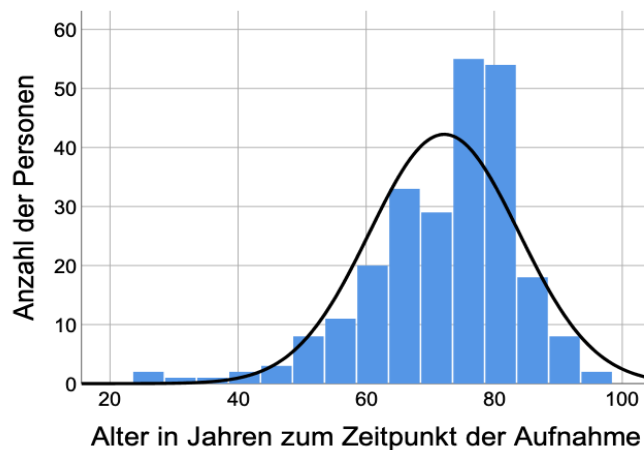


Abb. 3: Altersverteilung der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die Häufigkeitsverteilung bezog sich auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation. Die Abbildung lässt einen Gipfel des Patientenalters zwischen 70 und 80 Jahren erkennen.

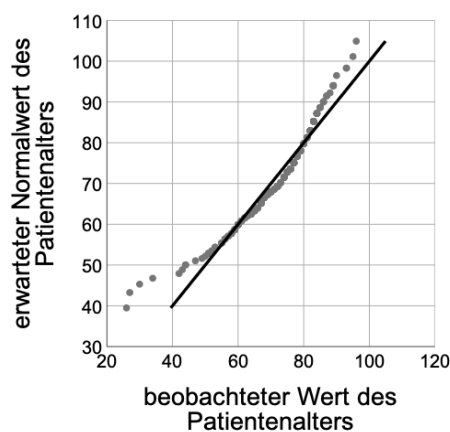


Abb. 4: Quartil-Quartil-Diagramm (Q-Q-Diagramm) zur grafischen Darstellung der Verteilung des Alters der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlichen Werten des Alters im Untersuchungskollektiv.

Lagemaß, Quartile (0,25 und 0,75 Quartile) sowie Streuungsmaß des Alters sind in der Abb. 5 und Tab. 5 abzulesen.

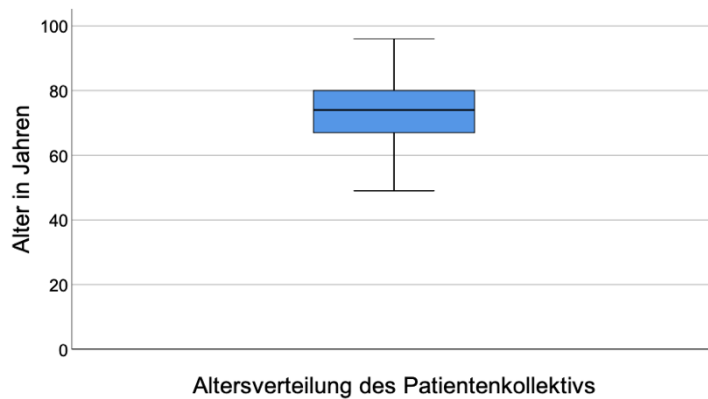


Abb. 5: Grafische Darstellung der Altersverteilung des Patientenkollektivs mit Boxplot. Die Spannweite betrug 70 Jahre. Das untere Quartil bei 25% und das obere Quartil bei 75% wurden mit 67 Jahren und 80 Jahren dargestellt. Der Median entsprach einem Alter von 74 Jahren.

Tab. 6: Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß des Patientenalters

Median	74 Jahre
0,25 Quartile	67 Jahre
0,75 Quartile	80 Jahre
Spannweite	70 Jahre

3.1.2. Körpergröße des Patientenkollektivs

Die Körpergröße der Patienten im Untersuchungskollektiv betrug im Mittelwert 1,69 Meter $\pm$ 0,09 Meter. Der Kolmogorov-Smirnov-Test (Test auf Normalverteilung) ergab einen Signifikanzwert von $p < 0,05$. Die Nullhypothese (Normalverteilung) wurde abgelehnt. Es lag keine Normalverteilung vor. Die grafische Darstellung erfolgte in Abbildung 6 und 7.

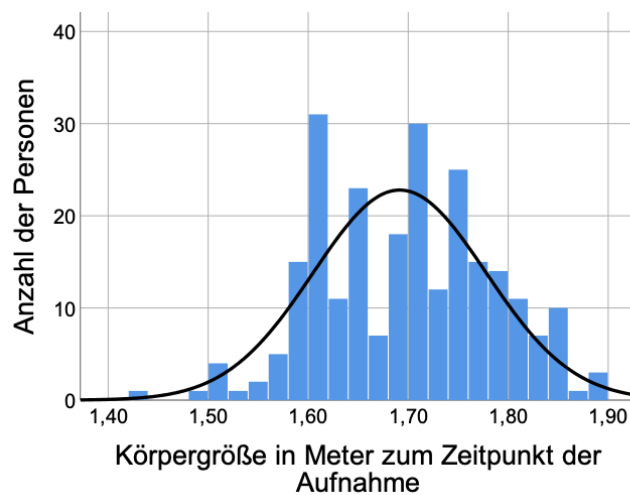


Abb. 6: Größenverteilung der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die Häufigkeitsverteilung bezog sich auf die Körpergröße der Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme.

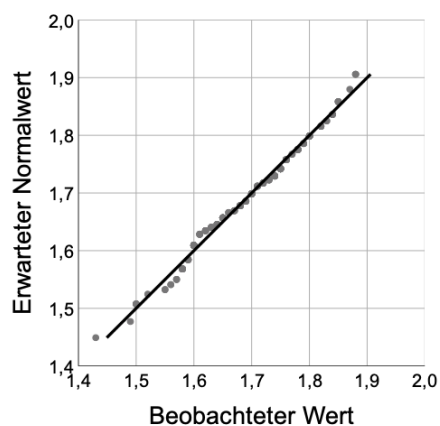


Abb. 7: Q-Q-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung der Körpergröße der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlichen Werten der Körpergröße des Untersuchungskollektives.

Lagemaß, Quartile (0,25 und 0,75 Quartile) sowie Streuungsmaß der Körpergröße sind aus Abb. 8 und Tab. 6 abzulesen.

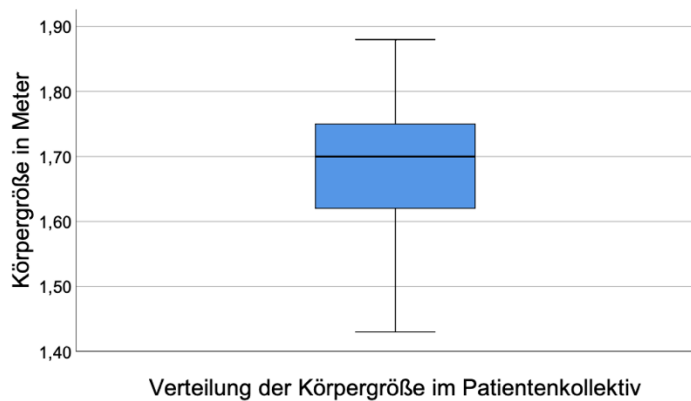


Abb. 8: Grafische Darstellung der Körpergröße des Patientenkollektivs mit Boxplot. Die Spannweite betrug 0,45 Meter. Das untere Quartil bei 25% und das obere Quartil bei 75% wurden mit 1,62 Meter und 1,75 Meter dargestellt. Der Median entsprach einer Körpergröße von 1,69 Meter.

Tab. 7: Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß der Körpergröße

Median	1,69 Meter
0,25 Quartile	1,62 Meter
0,75 Quartile	1,75 Meter
Spannweite	0,45 Meter

3.1.3. Körpergewicht des Patientenkollektivs

Das initiale Körpergewicht der Patienten im Untersuchungskollektiv betrug im Mittelwert 74,10 Kilogramm $\pm$ 16,39 Kilogramm. Der Kolmogorov-Smirnov-Test (Test auf Normalverteilung) ergab einen Signifikanzwert von $p < 0,05$. Die Nullhypothese (Normalverteilung) wurde abgelehnt. Es lag keine Normalverteilung vor. Die grafische Darstellung erfolgte in Abbildung 9 und 10.

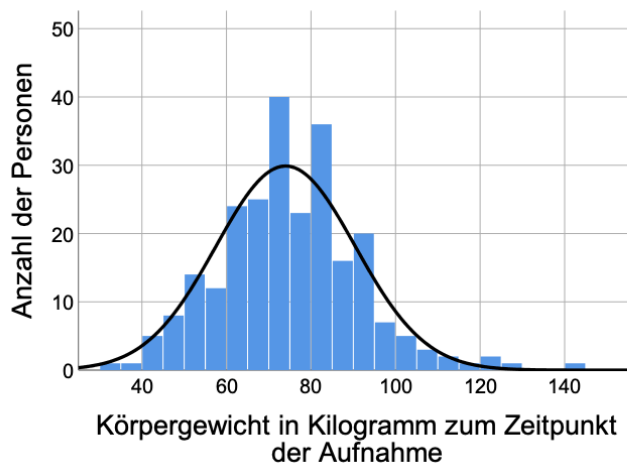


Abb. 9: Gewichtsverteilung der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die Häufigkeitsverteilung bezog sich auf das Körpergewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme.

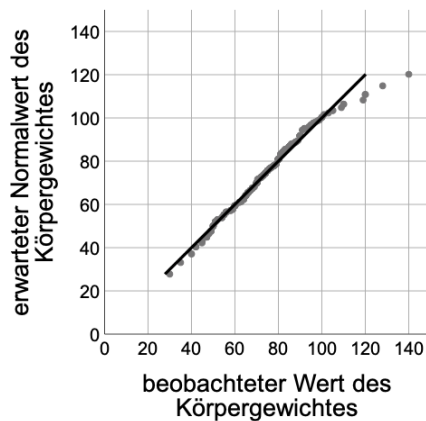


Abb. 10: Q-Q-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung des Körpergewichtes der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlichen Werten der Körpergewichte des Untersuchungskollektives.

Lagemaß, Quartile (0,25 und 0,75 Quartile) sowie Streuungsmaß des Körpergewichtes sind aus Abb. 11 und Tab. 7 abzulesen.

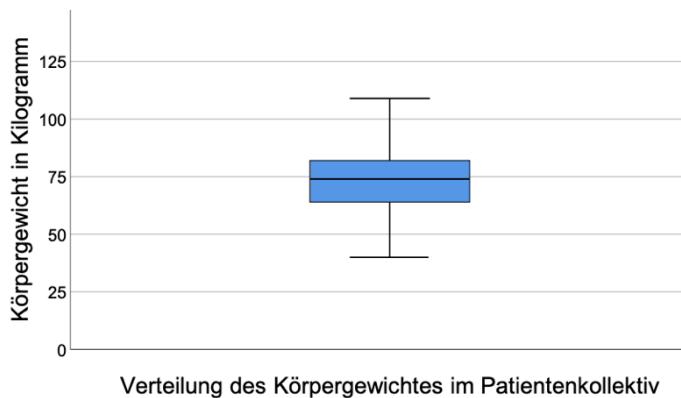


Abb. 11: Grafische Darstellung der Körpergewichte des Patientenkollektivs mit Boxplot. Die Spannweite betrug 133 Kilogramm. Das untere Quartil bei 25% und das obere Quartil bei 75% wurden mit 64 Kilogramm und 83 Kilogramm dargestellt. Der Median entsprach einem Körpergewicht von 74 Kilogramm.

Tab. 8: Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß des Gewichtes.

Median	73,46 Kilogramm
0,25 Quartile	64 Kilogramm
0,75 Quartile	83 Kilogramm
Spannweite	110 Kilogramm

3.1.4. Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektiv

Der durchschnittliche BMI der Patienten im Untersuchungskollektiv betrug im Mittelwert $25,79 \text{ kg/m}^2 \pm 5,22 \text{ kg/m}^2$. Der Kolmogorov-Smirnov-Test (Test auf Normalverteilung) ergab einen Signifikanzwert von $p < 0,05$. Die Nullhypothese (Normalverteilung) wurde abgelehnt. Es lag keine Normalverteilung vor. Die grafische Darstellung erfolgte in Abbildung 12 und 13.

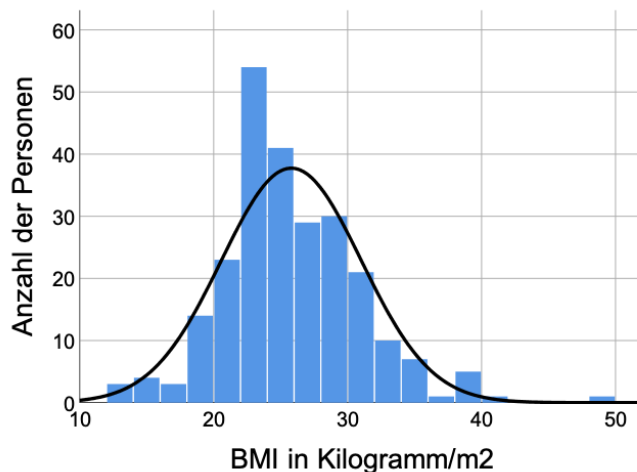


Abb. 12: BMI-Wert Verteilung im Untersuchungskollektiv. Die Häufigkeitsverteilung bezieht sich auf den BMI-Wert der Patienten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme. Eine Häufigkeitsinkliniation ist bei einem BMI von 22,5 bis 25 kg/m^2 zu erkennen.

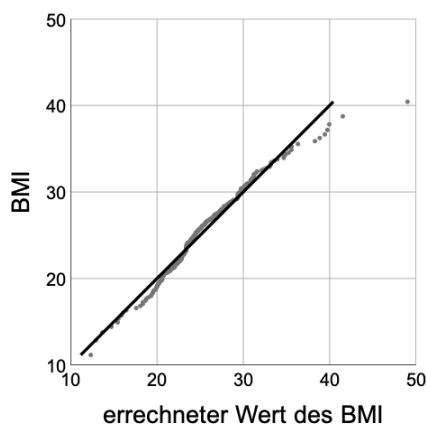


Abb. 13: Q-Q-Diagramm zur grafischen Darstellung der Normalverteilung der BMI-Werte der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlichen Werten des BMI des Untersuchungskollektivs.

Lagemaß, Quartile (0,25 und 0,75 Quartile) sowie Streuungsmaß der BMI-Werte sind aus Abb. 14 und Tab. 8 abzulesen.

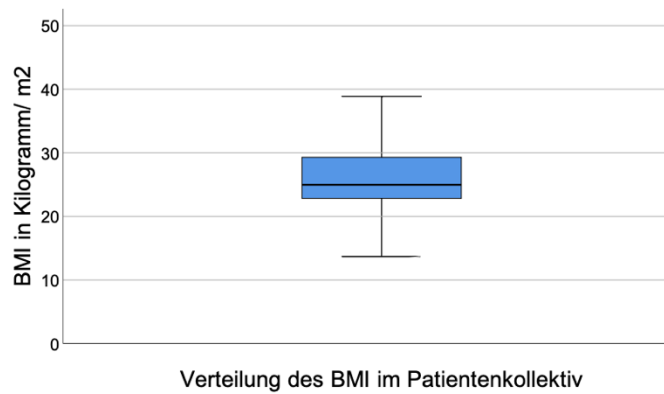


Abb. 14: Grafische Darstellung der BMI-Werte des Patientenkollektivs mit Boxplot. Die Spannweite betrug 46,29 kg/m². Das untere Quartil bei 25% und das obere Quartil bei 75% wurden mit 22,86 kg/m² und 29,30 kg/m² dargestellt. Der Median entsprach einem BMI-Wert von 25,08 kg/m².

Tab. 9: Lagemaß, Quantile und Streuungsmaß der BMI-Werte.

Median	25,08 kg/m ²
0,25 Quartile	22,86 kg/m ²
0,75 Quartile	29,30 kg/m ²
Spannweite	36,69 kg/m ²

3.1.5. Mittelwert der SAPS 2-Werte aus Tag 1 und Tag 5.

Der SAPS 2-Mittelwert aus Tag 1 und Tag 5 der Patienten im Untersuchungskollektiv betrug $42,21 \pm 11,41$ Punkte. Der Kolmogorov-Smirnov-Test (Test auf Normalverteilung) ergab einen Signifikanzwert von 0,2. Die Nullhypothese musste angenommen werden. Es lag eine Normalverteilung vor. Die grafische Darstellung erfolgte in Abbildung 15 und 16.

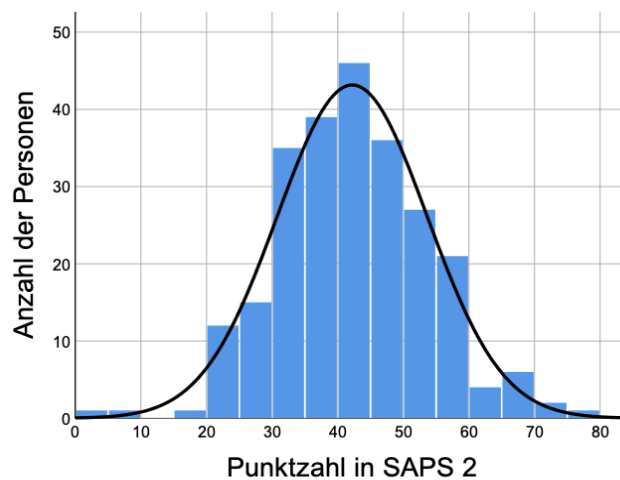


Abb. 15: Verteilung SAPS 2-Mittelwert aus Tag 1 und Tag 5 im Untersuchungskollektiv. Die Häufigkeitsverteilung bezieht sich auf den errechneten Mittelwert des SAPS 2 aus Tag 1 und Tag 5.

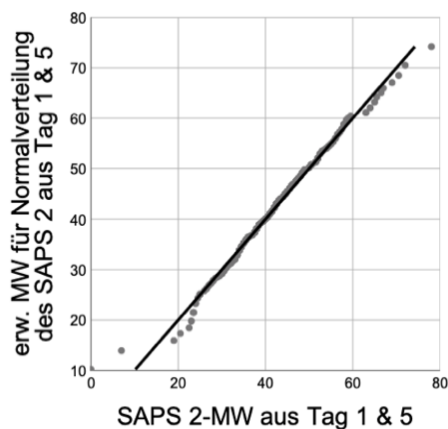


Abb. 16: Q-Q-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung des Mittelwertes des SAPS 2 aus Tag 1 und Tag 5 der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die

Punkte entsprechen den tatsächlichen SAPS 2-Mittelwerten aus Tag 1 und Tag 5 des Untersuchungskollektivs.

Lagemaß, Quartile (0,25 und 0,75 Quartile) sowie Streuungsmaß des SAPS 2 aus Tag 1 und Tag 5, sind aus Abb. 17 und Tab. 9 abzulesen.

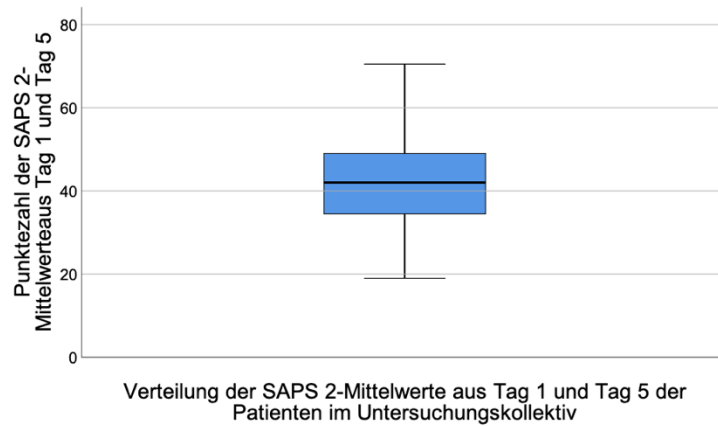


Abb. 17: Grafische Darstellung der SAPS 2-Mittelwerte aus Tag 1 und Tag 5 des Patientenkollektiv mit Boxplot. Die Spannweite betrug 78 Punkte. Das untere Quartil bei 25% und das obere Quartil bei 75% wurden mit 34,5 Punkten und 49 Punkten dargestellt. Der Median entsprach einem Wert von 42 Punkten.

Tab. 10: Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß der SAPS2-Mittelwerte.

Median	42 Punkte
0,25 Quartile	34,5 Punkte
0,75 Quartile	49 Punkte
Spannweite	78 Punkte

3.1.6. Differenz der SAPS 2-Werte

Die durchschnittliche Differenz der SAPS 2-Werte aus Tag 1 und Tag 5 betrug im Mittelwert $9,87 \text{ Punkte} \pm 8,84 \text{ Punkte}$. Der Kolmogorov-Smirnov-Test (Test auf Normalverteilung) ergab einen Signifikanzwert von $p < 0,05$. Die Nullhypothese (Normalverteilung) musste abgelehnt werden. Es lag keine Normalverteilung vor. Die grafischen Darstellungen der SAPS 2-Differenzen wurden in Abbildung 18 und 19 dargestellt.

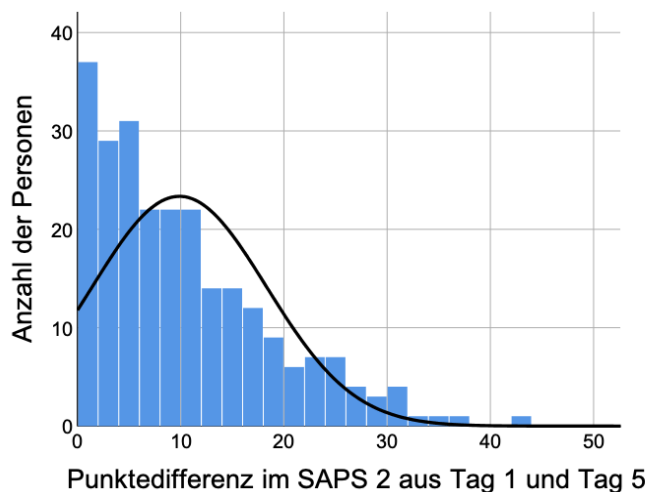


Abb. 18: Verteilung der Punktedifferenz des SAPS 2 zwischen Tag 1 und Tag 5 im Untersuchungskollektiv. Die Abbildung lässt eine Linksverschiebung erkennen.

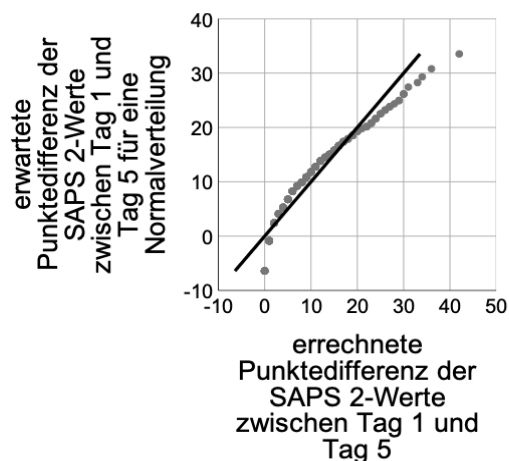


Abb. 19: Q-Q-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung der Punktedifferenz der SAPS 2-Werte zwischen Tag 1 und Tag 5 der Patienten im Untersuchungskollektiv. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen

Normalverteilung. Die Punkte entsprechen der tatsächlichen Differenz der SAPS 2-Werte zwischen Tag 1 und Tag 5 der Patienten im Untersuchungskollektiv.

Lagemaß, Quantile (0,25 und 0,75 Quartile) sowie Streuungsmaß der Differenz des SAPS 2 Punktzahl zwischen Tag 1 und Tag 5 sind aus Abb. 20 und Tab. 10 abzulesen.

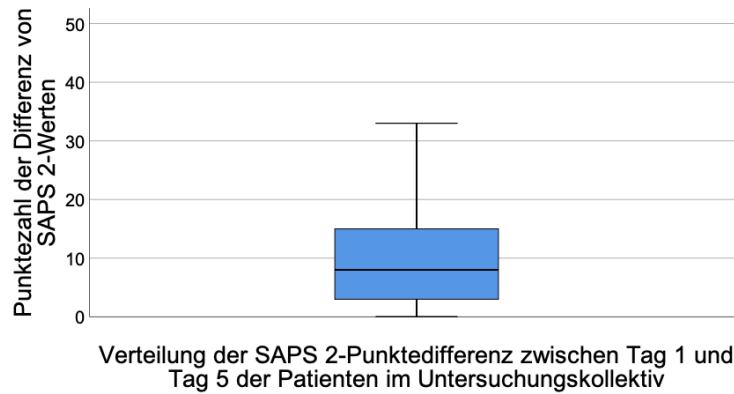


Abb. 20: Grafische Darstellung der SAPS 2-Punktedifferenz zwischen Tag 1 und Tag 5 des Patientenkollektivs mit Boxplot. Die Spannweite betrug 42 Punkte. Das untere Quartil bei 25% und das obere Quartil bei 75% werden mit 3 Punkten und 15 Punkten dargestellt. Der Median entsprach einem Wert von 8 Punkten.

Tab. 11: Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß der Punktedifferenz des SAPS 2 zwischen Tag 1 und Tag 5.

Median	8,00 Punkte
0,25 Quartile	3,00 Punkte
0,75 Quartile	15,00 Punkte
Spannweite	42,00 Punkte

3.2. Veränderung der Hb-Werte und der zEV in der Akutphase einer Sepsis

Im Folgenden wurden die Veränderungen der Hb-Werte und zEV zunächst deskriptiv anhand von Mittelwert, Standardabweichung und der 25% und 75% Interquartile dargestellt.

Es erfolgte eine Testung auf Normalverteilung beider Parameter mit Hilfe des Kolomogorov-Smirnov-Tests.

Weiterhin erfolgte eine grafische Darstellung der Werte anhand von Histogrammen und einer darübergelegten Normalverteilungskurve, sowie QQ-Diagrammen.

3.2.1. Veränderung der Hb-Werte von Tag 1 bis Tag 5

Im Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 5 ist die graduelle Abnahme der Hb-Werte zu verzeichnen, diese ist in Tabelle 11 und in Abbildung 21 mit Boxplots für den Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 5 dargestellt worden.

Tab. 12: Lagemaß, Standardabweichung und Interquartile der ermittelten Hb-Werte von Tag 1 bis Tag 5.

	Anzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	25% Interquartil	75% Interquartil
Hb-Wert Tag 1 (mg/dl)	247	10,75 (mg/dl)	2,20 (mg/dl)	9,1 (mg/dl)	12,10 (mg/dl)
Hb-Wert Tag 2 (mg/dl)	247	10,09 (mg/dl)	1,62 (mg/dl)	8,9 (mg/dl)	11,00 (mg/dl)
Hb-Wert Tag 3 (mg/dl)	247	9,60 (mg/dl)	1,58 (mg/dl)	8,6 (mg/dl)	10,40 (mg/dl)
Hb-Wert Tag 4 (mg/dl)	247	9,54 (mg/dl)	1,35 (mg/dl)	8,6 (mg/dl)	10,30 (mg/dl)
Hb-Wert Tag 5 (mg/dl)	247	9,59 (mg/dl)	1,40 (mg/dl)	8,7 (mg/dl)	10,30 (mg/dl)

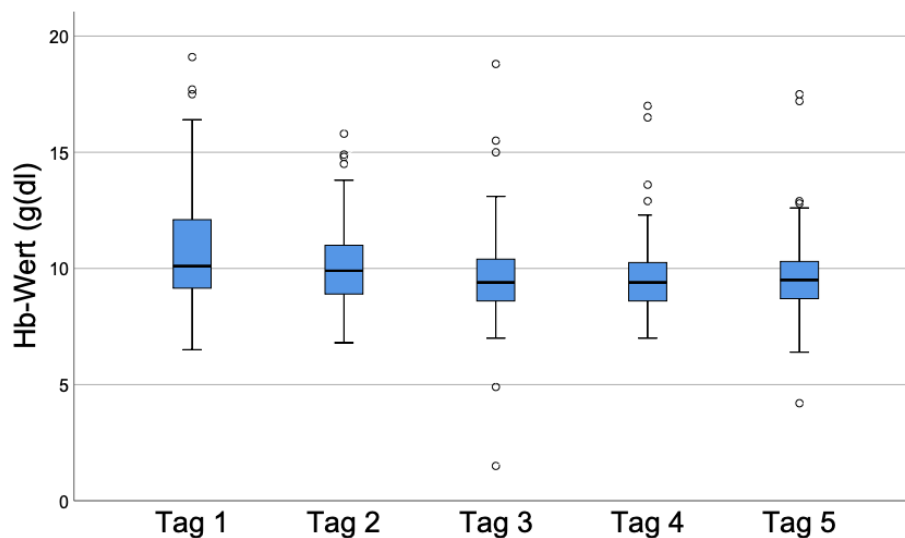


Abb. 21: Grafische Darstellung der Abnahme von Hb-Werten (g/dl) in der Akutphase einer Sepsis von Tag 1 bis Tag 5. Die Boxplots zeigen die Spannweite, das erste und dritte Interquartil (25%, 75%), den Median, sowie die Ausreißer der Datenreihe (jeweils $n = 247$).

Die Signifikanzwerte des Kolmogorov-Smirnov-Tests entsprachen nicht einer Normalverteilung der Hämoglobinwerte. Die Signifikanzwerte des Kolmogorov-Smirnov-Tests der Hb-Werte von Tag 1 bis Tag 5 ergaben alle einen alpha-Wert $< 0,05$. Bei einem $\alpha < 0,05$ erfolgt die Ablehnung der Nullhypothese (Normalverteilung). In der Schlussfolgerung waren somit die Hb-Werte im Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 5 nicht normalverteilt. Im Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 4 sank der Hb-Wert zunächst ab. An Tag 5 kam es zu einem Anstieg (Mittelwert = 9,59 mg/dl).

Die Hb-Werte im Beobachtungszeitraum von Tag 1 zu Tag 5 waren signifikant abnehmend (Mittelwert Tag 5 = 9,59 mg/dl, Mittelwert Tag 1 = 10,75 mg/dl; Wilcoxon-Test: $z = -7,59$, $p < 0,05$, $n = 247$). Die Effektstärke kann anhand Cohen (1992) in drei Kategorien eingeteilt werden: Schwacher Effekt bei r -Wert $> 0,1$, mittlerer Effekt bei r -Wert $> 0,25$, starker Effekt bei r -Wert $> 0,4$. Die Effektstärke der Hb-Werte Abnahme liegt bei $r = 0,34$ und entspricht einem mittleren Effekt der Abnahme.

Eine grafische Darstellung von Hb-Werten der Tage 1 bis 5 werden mit Hilfe von Histogrammen und darüber liegender Normalverteilungskurve, sowie QQ-Diagrammen in den Abbildungen 22 bis 31 dargestellt.

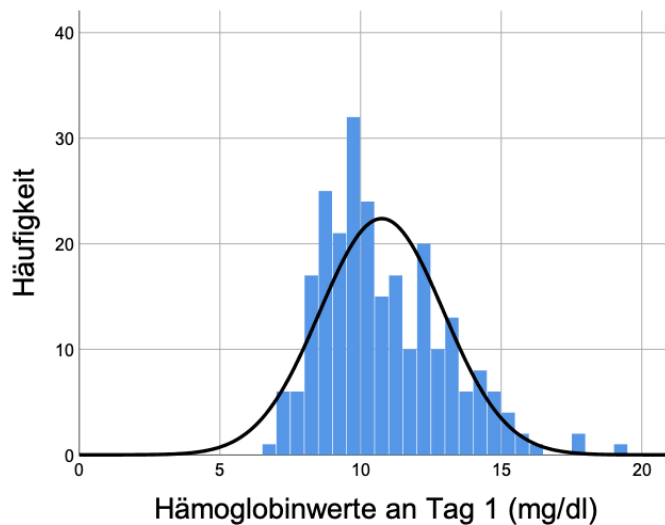


Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der Hb-Werte der Patienten an Tag 1. Es zeigte sich an Tag 1 eine Häufigkeitsverteilung der beobachteten Hb-Werte hin zu Werten zwischen 8 und 10,5 mg/dl.

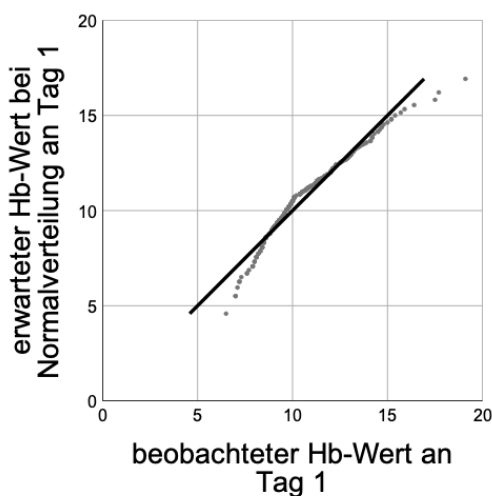


Abb. 23: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von Hb-Werten der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 1. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlich beobachteten Hb-Werten an Tag 1 (n=247). Die y-Achse stellt die theoretischen Quartile einer Normalverteilung dar.

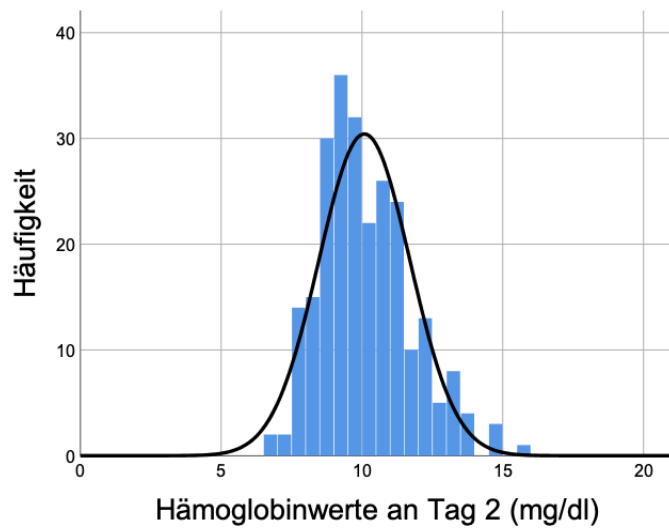


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der Hb-Werte der Patienten an Tag 2. Es zeigte sich an Tag 2 eine Häufigkeitsverteilung der beobachteten Hb-Werte hin zu kleineren Werten zwischen 8,5 und 10 mg/dl.

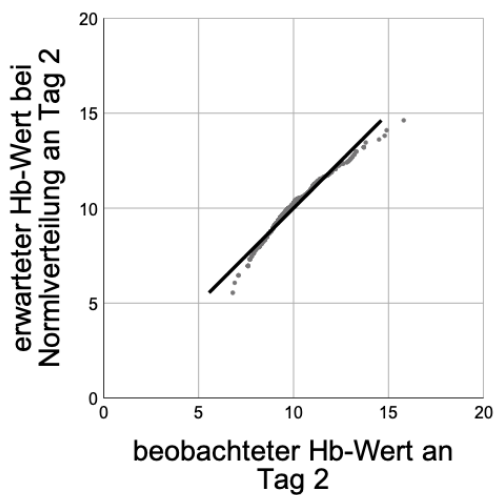


Abb. 25: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von Hb-Werten der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 2. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlich beobachteten Hb-Werten an Tag 2 ($n=247$). Die y-Achse stellt die theoretischen Quartile einer Normalverteilung dar.

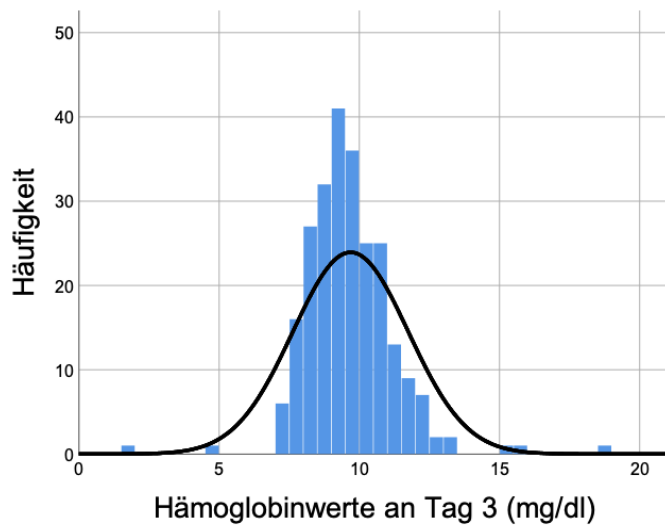


Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der Hb-Werte der Patienten an Tag 3. Es zeigte sich an Tag 3 eine Häufigkeitsverteilung der beobachteten Hb-Werte hin zu weiter reduzierten Werten zwischen 8 und 10 mg/dl.

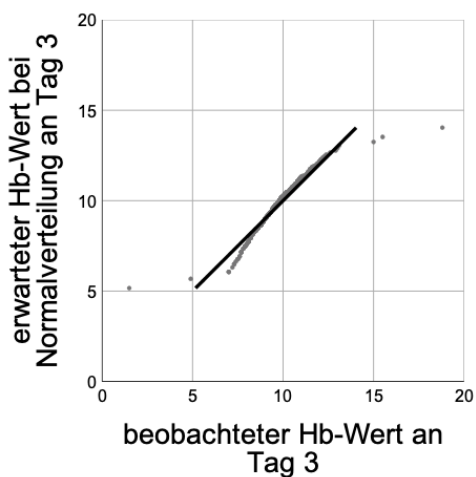


Abb. 27: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von Hb-Werten der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 3. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlich beobachteten Hb-Werten an Tag 3 ($n=247$). Die y-Achse stellt die theoretischen Quartile einer Normalverteilung dar.

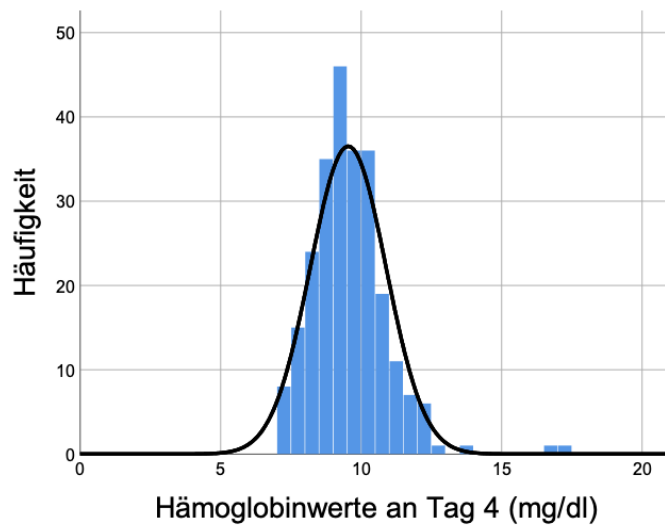


Abb. 28: Häufigkeitsverteilung der Hb-Werte der Patienten an Tag 4. Es zeigte sich an Tag 4 eine Häufigkeitsverteilung der beobachteten Hb-Werte hin zu Werten zwischen 8,5 und 10,5 mg/dl.

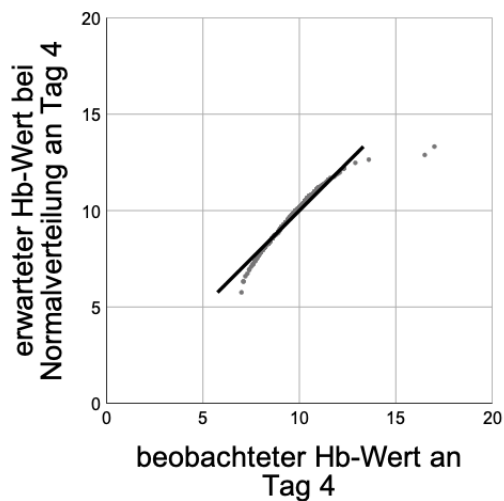


Abb. 29: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von Hb-Werten der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 4. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlich beobachteten Hb-Werten an Tag 4 ($n=247$). Die y-Achse stellt die theoretischen Quartile einer Normalverteilung dar.

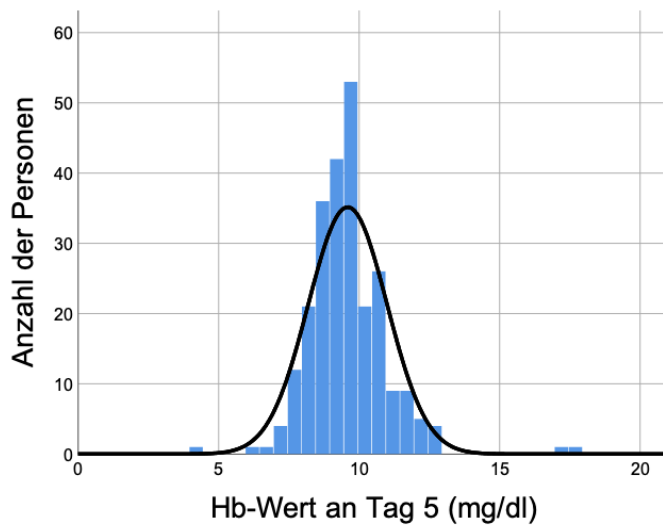


Abb. 30: Häufigkeitsverteilung der Hb-Werte der Patienten an Tag 5. Es zeigte sich an Tag 5 eine Häufigkeitsverteilung der beobachteten Hb-Werte hin zu Werten zwischen 8,5 und 10 mg/dl.

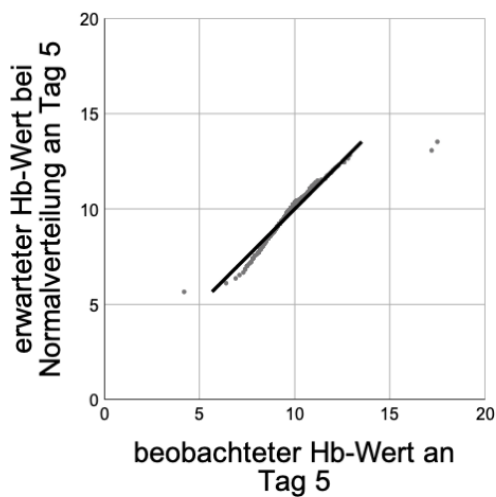


Abb. 31: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von Hb-Werten der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 5. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen den tatsächlich beobachteten Hb-Werten an Tag 5 (n=247). Die y-Achse stellt die theoretischen Quartile einer Normalverteilung dar.

3.2.2. zEV im Verlauf von Tag 1 bis Tag 5

Im Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis 3 war eine Abnahme der errechneten Mittelwerte der zEV feststellbar. An Tag 4 war lediglich eine Abnahme von 10 ml des errechneten Mittelwerts feststellbar. An Tag 5 war bereits wieder ein Anstieg des errechneten Mittelwerts der zEV erkennbar (s. Tab.12). Ein Vergleich der zEV von Tag 1 bis Tag 5 ist in Abbildung 32 dargestellt.

Tab. 13: Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Interquartilabständen 25% und 75% der zEV von Tag 1 bis zum Tag 5.

	Anzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	25% Interquartile	75% Interquartile
zEV Tag 1 (Liter)	247	1,30 Liter	0,37 Liter	1,02 Liter	1,48 Liter
zEV Tag 2 (Liter)	247	1,21 Liter	0,32 Liter	0,99 Liter	1,40 Liter
zEV Tag 3 (Liter)	247	1,15 Liter	0,28 Liter	0,96 Liter	1,32 Liter
zEV Tag 4 (Liter)	247	1,14 Liter	0,26 Liter	0,98 Liter	1,27 Liter
zEV Tag 5 (Liter)	247	1,15 Liter	0,26 Liter	0,98 Liter	1,29 Liter

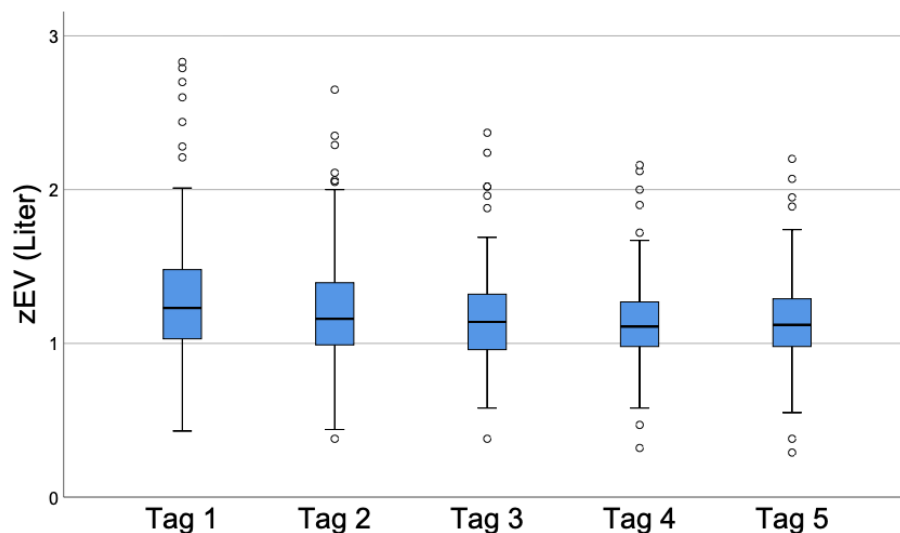


Abb. 32: Grafische Darstellung der zEV (Liter) von Tag 1 bis Tag 5 anhand von Boxplots. Es werden die Spannweite, 1. Interquartil (25%), Median, 3. Interquartil (75%), sowie die Ausreißer der Datenreihe dargestellt (jeweils $n = 247$). Insgesamt ist ein Trend mit Abnahme des zEV von Tag 1 bis Tag 5 zu verzeichnen.

Die erhobenen Werte des zEV entsprachen nur am 3. Behandlungstag einer Normalverteilung, an den übrigen Tagen waren die Werte nicht parametrisch verteilt. Anhand der Darstellung der Quartile ist erkennbar, dass bei einigen Patienten das zEV unter einen Liter absinken konnte. Weiterhin ist ersichtlich, dass es bei allen Patienten zu einem Absinken des zEV kam. Die zEV-Werte im Beobachtungszeitraum von Tag 1 zu Tag 5 waren signifikant abnehmend (Mittelwert Tag 5 = 1,14, Mittelwert Tag 1 = 1,30; Wilcoxon-Test: $z = -8,48$, $p < 0,05$, $n = 247$). Die Effektstärke kann anhand Cohen (1992) in drei Kategorien eingeteilt werden: Schwacher Effekt bei r -Wert $> 0,1$, mittlerer Effekt bei r -Wert $> 0,25$, starker Effekt bei r -Wert $> 0,4$. Die Effektstärke der zEV-Werte Abnahme liegt bei $r = 0,38$ und entspricht einem mittleren Effekt der Abnahme.

Ebenfalls wird deutlich, dass im Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 5, das zEV zunehmend in der Spannweite abnahm. Darüber hinaus kam es zu einer Konzentration der zEV-Mittelwerte von 1,30 Liter (Tag 1) hin zu 1,15 Liter (Tag 5). Die Darstellung des zEV für jeden individuellen Beobachtungs- bzw. Behandlungstag, als Histogramm mit darüber gelegter Normalverteilungskurve, verdeutlicht die Verschiebung des zEV hin zu kleineren Volumina. Das zEV zeigte eine kumulative Häufigkeit bei zirka 1,15 Liter. Diese Verteilung verschob sich kaum während des Beobachtungszeitraums.

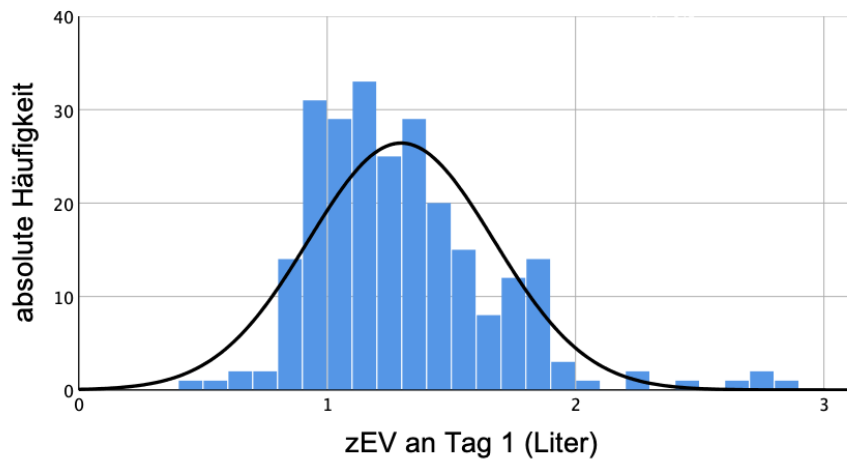


Abb. 33: Häufigkeitsverteilung der zEV der Patienten an Tag 1. Es zeigte sich an Tag 1 eine Kumulation um die Werte von 0,9 Liter bis 1,2 Liter.

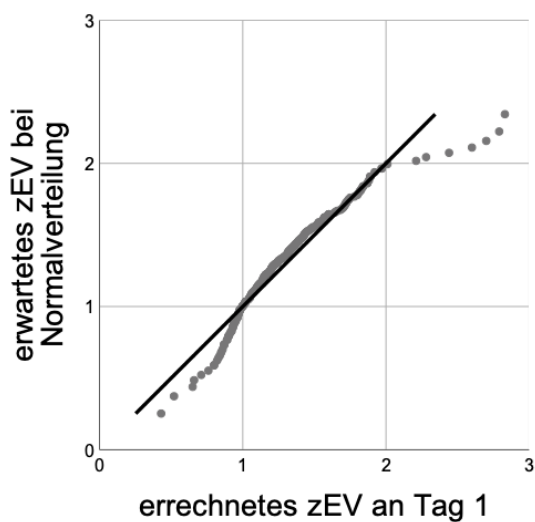


Abb. 34: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von zEV der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 1. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen dem tatsächlich errechneten zEV an Tag 1 für jeden individuellen Patienten (n=247).

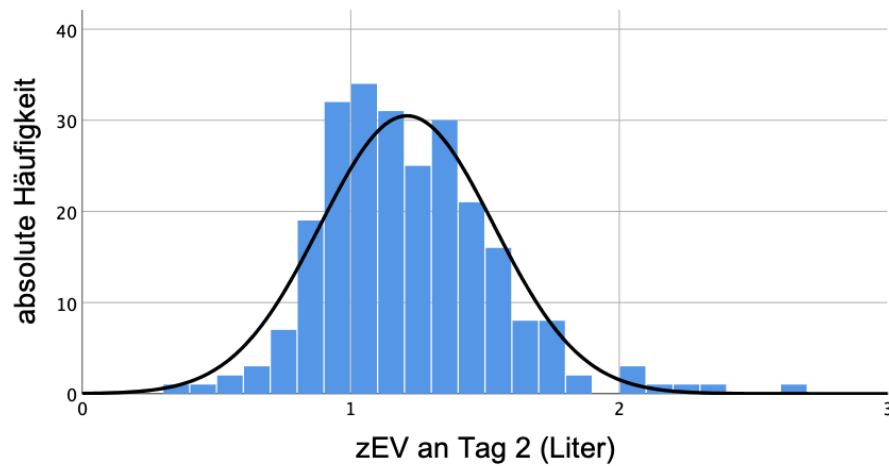


Abb. 35: Häufigkeitsverteilung der zEV der Patienten an Tag 2. Es zeigte sich an Tag 2 eine Kumulation um die Werte von 0,9 Liter bis 1,2 Liter.

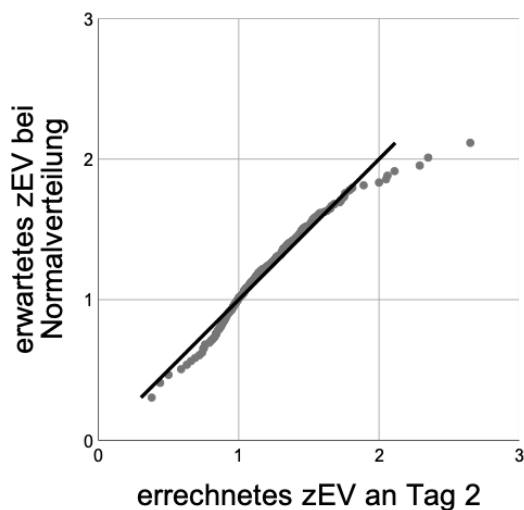


Abb. 36: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von zEV der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 2. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen dem tatsächlich errechneten zEV an Tag 2 für jeden individuellen Patienten (n=247).

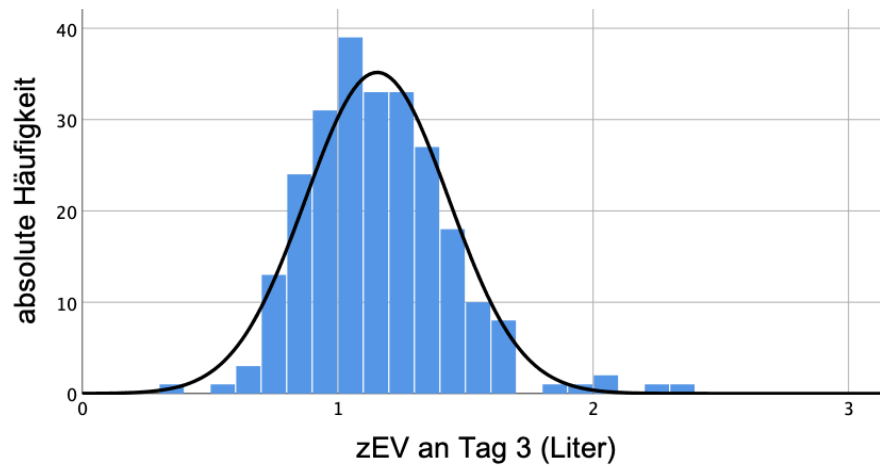


Abb. 37: Häufigkeitsverteilung der zEV der Patienten an Tag 3. Es zeigte sich an Tag 3 eine Kumulation um die Werte von 0,9 Liter bis 1,2 Liter.

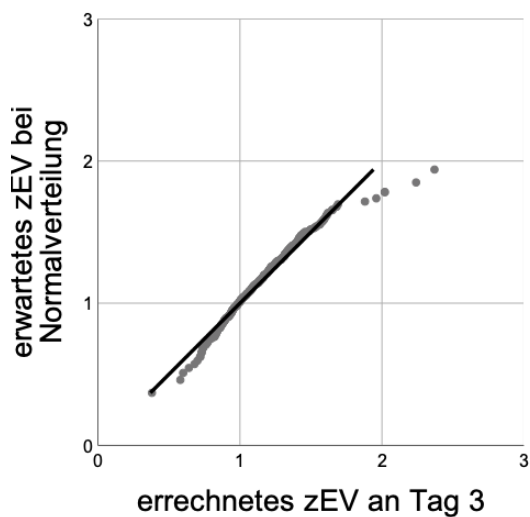


Abb. 38: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von zEV der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 3. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen dem tatsächlich errechneten zEV an Tag 3 für jeden individuellen Patienten (n=247).

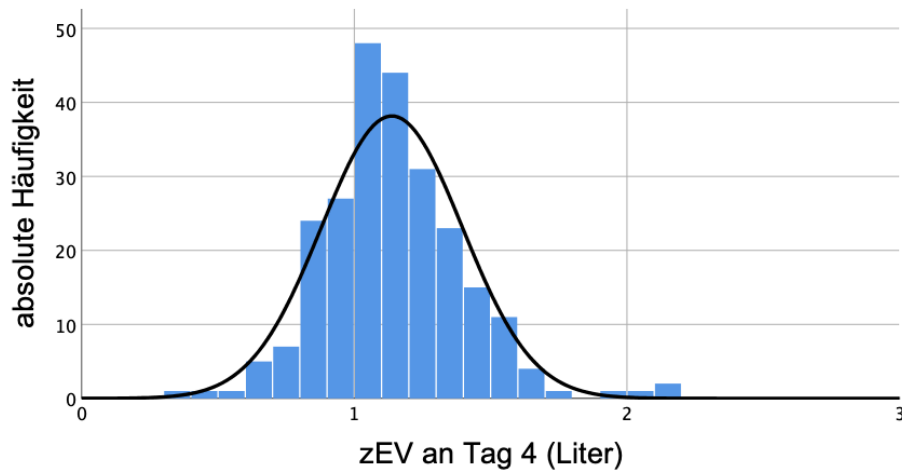


Abb. 39: Häufigkeitsverteilung der zEV der Patienten an Tag 4. Es zeigte sich an Tag 4 eine Kumulation um die Werte von 1 Liter bis 1,2 Liter.

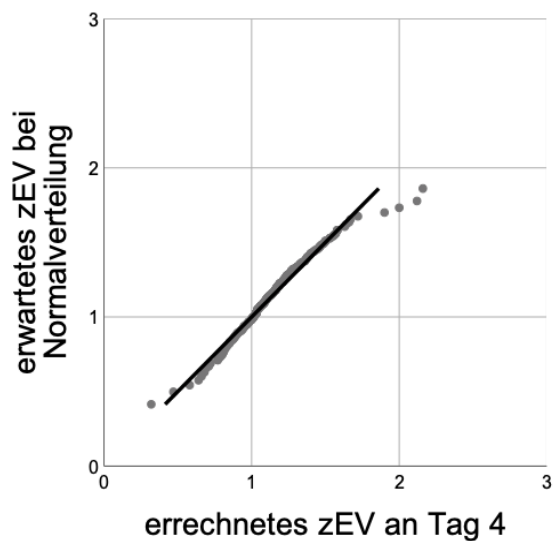


Abb. 40: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von zEV der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 4. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen dem tatsächlich errechneten zEV an Tag 4 für jeden individuellen Patienten (n=247).

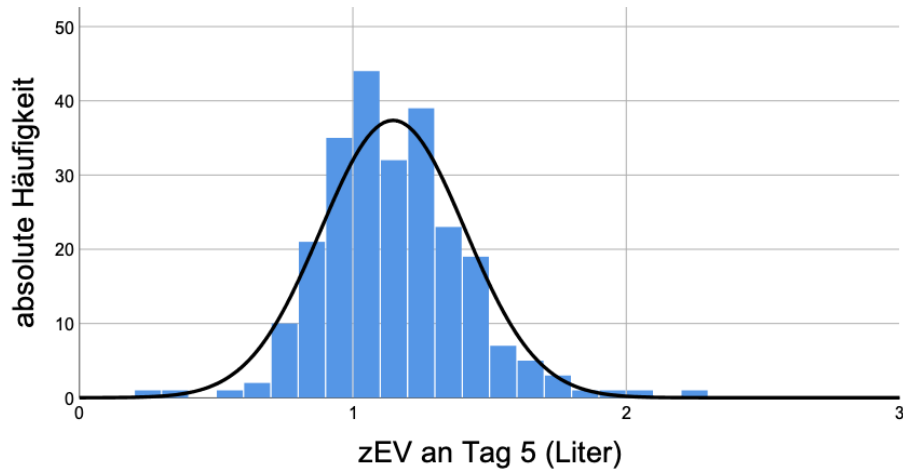


Abb. 41: Häufigkeitsverteilung der zEV der Patienten an Tag 5. Es zeigte sich an Tag 5 eine Kumulation um die Werte von 0,9 Liter bis 1,3 Liter.

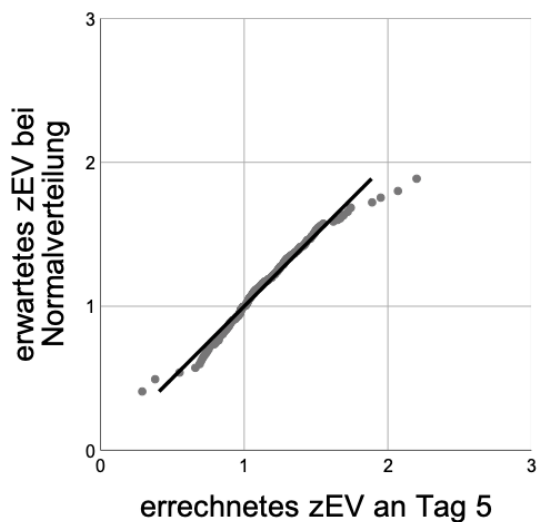


Abb. 42: QQ-Diagramm zur grafischen Darstellung der Verteilung von zEV der Patienten im Untersuchungskollektiv an Tag 5. Die aufgetragene Gerade entspricht den berechneten Werten einer möglichen Normalverteilung. Die Punkte entsprechen dem tatsächlich errechneten zEV an Tag 5 für jeden individuellen Patienten (n=247).

3.3. Korrelation von Hb-Werten und zEV

Die gemessenen Werte für Hb- und zEV waren für Patienten mit der Diagnose einer Sepsis im Behandlungsraum von Tag 1 bis Tag 5 nicht normalverteilt. Eine Korrelationsanalyse erfolgte für diese beiden Parameter mit Hilfe des Spearman Tests unter Berechnung des Korrelationskoeffizienten.

Die grafische Darstellung der zEV-Werte gegen die Hb-Werte mittels Streudiagrammen, zeigte die für jeden Patienten ermittelte Verteilung dieser Werte. Es ist für alle Beobachtungstage eine Häufigkeitskumulation zu beobachten. Jedoch wird deutlich, dass keine Korrelation zwischen beiden Parametern besteht (Abb. 43-47).

Zusätzlich wurde bei der möglichen Überlegung einer hypothetischen Abnahme des Körpergewichtes der Patienten, von 4% an Tag 2 und 8% an Tag 3, keine mögliche Korrelation bestätigt ($p = 0,124$ (Tag 2), $p = 0,044$ (Tag 3)).

3.3.1. Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 1

Tab. 14: Analyse der Korrelation von Hb-Werten und zEV an Tag 1.

Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 1			Hb 1 (mg/dl)	zEV 1 (Liter)
Spearman-ρ	Hb 1 (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,107
		Sig. (2-seitig)	.	0,092
		N	247	247
	zEV 1 (Liter)	Korrelationskoeffizient	0,107	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,092	.
		N	247	247

An Tag 1 konnte bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt waren, keine Korrelation zwischen ihren Hb-Werten und den individuellen zEV ermittelt werden ($p = 0,092$, $r = 0,107$, Spearman). Das Streudiagramm macht diese Häufigkeitsverteilung der beiden Parameter deutlich. Es bestand eine Kumulation im Bereich von zEV (0,9-1,6 Liter) und Hb 8-11 g/dl, jedoch kein linearer Zusammenhang.

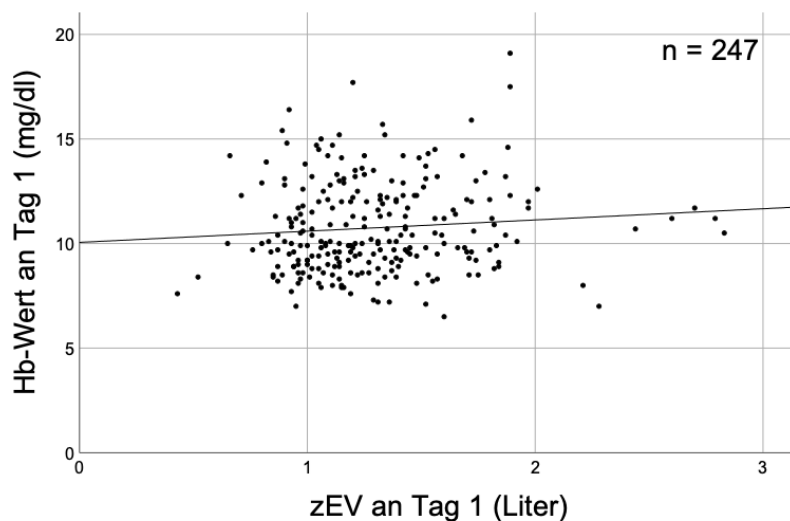


Abb. 43: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der patientenindividuellen Verteilung von Hb-Wert und zEV. Jeder Punkt entspricht dem Wert eines Patienten für zEV und Hb-Wert ($n=247$).

3.3.2. Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 2

Tab. 15: Analyse der Korrelation von Hb-Werten und zEV an Tag 2.

Korrelationen der Hb-Werte und zEV an Tag 2			Hb 2 (mg/dl)	zEV 2 (Liter)
Spearman-ρ	Hb 2 (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,026
		Sig. (2-seitig)	.	0,686
		N	247	247
	zEV 2 (Liter)	Korrelationskoeffizient	-0,026	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,686	.
		N	247	247

An Tag 2 konnte bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt waren, keine Korrelation zwischen ihren Hb-Werten und den individuellen zEV ermittelt werden ($p = 0,686$, $r = -0,026$, Spearman). Das Streudiagramm macht diese Häufigkeitsverteilung der beiden Parameter deutlich. Es bestand eine Kumulation im Bereich von zEV (0,9-1,6 Liter) und Hb 8-11 g/dl, jedoch kein linearer Zusammenhang.

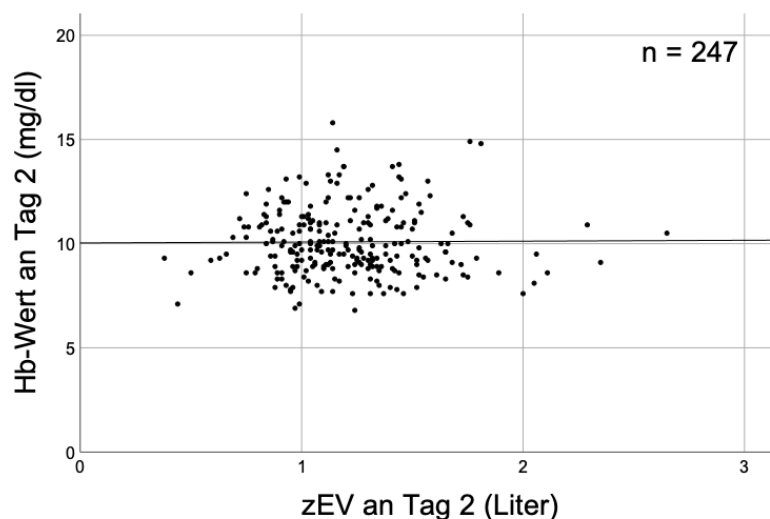


Abb. 44: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der patientenindividuellen Verteilung von Hb-Wert und zEV. Jeder Punkt entspricht dem Wert eines Patienten für zEV und Hb-Wert ($n=247$).

3.3.3. Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 3

Tab. 16: Analyse der Korrelation von Hb-Werten und zEV an Tag 3.

Korrelationen der Hb-Werte und zEV an Tag 3			Hb 3 (mg/dl)	zEV 3 (Liter)
Spearman-p	Hb 3 (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	1,000	0,066
		Sig. (2-seitig)	.	0,302
		N	247	247
	zEV 3 (Liter)	Korrelationskoeffizient	0,066	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,302	.
		N	247	247

An Tag 3 konnte bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt waren, keine Korrelation zwischen ihren Hb-Werten und den individuellen zEV ermittelt werden ($p = 0,302$, $r = 0,066$, Spearman). Das Streudiagramm machte diese Häufigkeitsverteilung der beiden Parameter deutlich. Es bestand eine Kumulation im Bereich von zEV (0,9-1,6 Liter) und Hb 8-11 g/dl, jedoch kein linearer Zusammenhang.

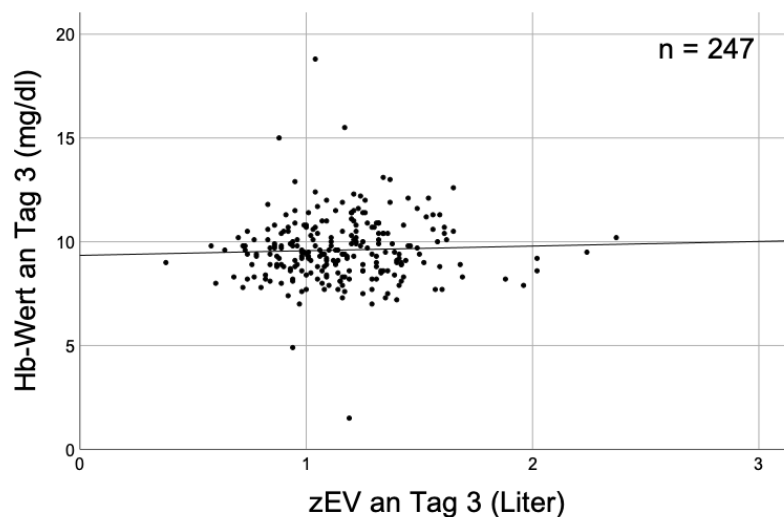


Abb. 45: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der patientenindividuellen Verteilung von Hb-Wert und zEV. Jeder Punkt entspricht dem Wert eines Patienten für zEV und Hb-Wert ($n=247$).

3.3.4. Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 4

Tab. 17: Analyse der Korrelation von Hb-Werten und zEV an Tag 4.

Korrelationen der Hb-Werte und zEV an Tag 4			Hb 4 (mg/dl)	zEV 4 (Liter)
Spearman-ρ	Hb 4 (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,037
		Sig. (2-seitig)	.	0,565
		N	247	247
	zEV 4 (Liter)	Korrelationskoeffizient	-0,037	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,565	.
		N	247	247

An Tag 4 konnte bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt waren, keine Korrelation zwischen ihren Hb-Werten und den individuellen zEV ermittelt werden ($p = 0,565$, $r = -0,037$, Spearman). Das Streudiagramm machte diese Häufigkeitsverteilung der beiden Parameter deutlich. Es bestand eine Kumulation im Bereich von zEV (0,9-1,6 Liter) und Hb 8-11 g/dl, jedoch kein linearer Zusammenhang.

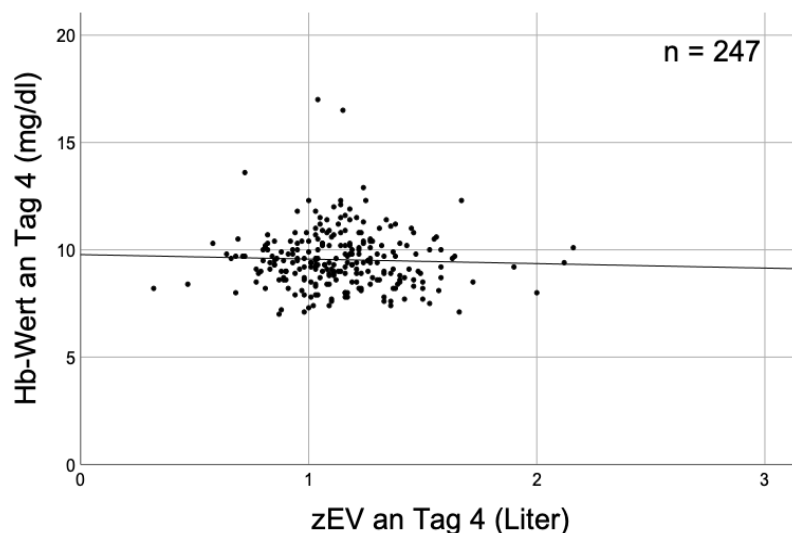


Abb. 46: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der patientenindividuellen Verteilung von Hb-Wert und zEV. Jeder Punkt entspricht dem Wert eines Patienten für zEV und Hb-Wert ($n=247$).

3.3.5. Korrelation der Hb-Werte und zEV an Tag 5

Tab. 18: Analyse der Korrelation von Hb-Werten und zEV an Tag 5.

Korrelationen der Hb-Werte und zEV an Tag 5			Hb 5 (mg/dl)	zEV 5 (Liter)
Spearman-ρ	Hb 5 (mg/dl)	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,084
		Sig. (2-seitig)	.	0,188
		N	247	247
	zEV 5 (Liter)	Korrelationskoeffizient	-0,084	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,188	.
		N	247	247

An Tag 5 konnte bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt waren, keine Korrelation zwischen ihren Hb-Werten und den individuellen zEV ermittelt werden ($p = 0,188$, $r = -0,084$, Spearman). Das Streudiagramm machte diese Häufigkeitsverteilung der beiden Parameter deutlich. Es bestand eine Kumulation im Bereich von zEV (0,9-1,6 Liter) und Hb 8-11 g/dl, jedoch kein linearer Zusammenhang.

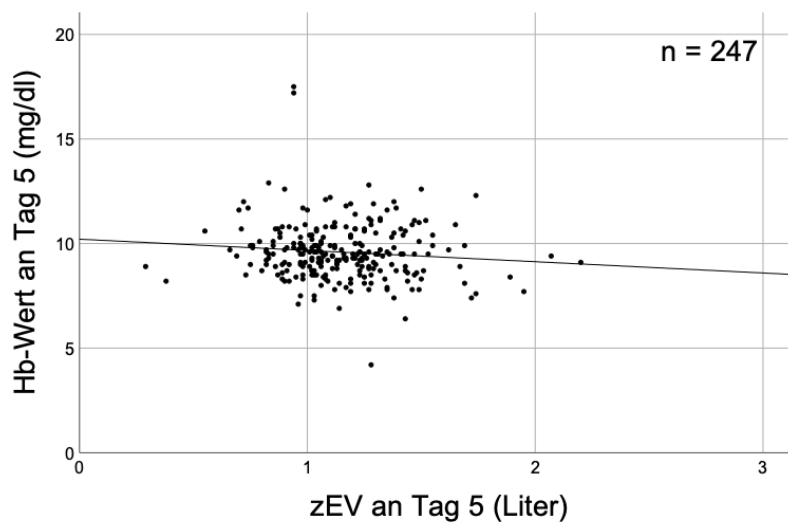


Abb. 47: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Darstellung der patientenindividuellen Verteilung von Hb-Wert und zEV. Jeder Punkt entspricht dem Wert eines Patienten für zEV und Hb-Wert.

3.4. Regressionsanalyse

Die in Tab. 20 angegebenen Bestimmtheitsmaße R^2 stellen dar, dass die abhängige Variabel zEV nicht aus der erklärenden Variablen Hb-Wert hergeleitet werden kann.

Darüber hinaus wurde die Signifikanz der verwendeten statistischen Analysen untersucht, welche mögliche Zusammenhänge oder Unterschiede erkennen lässt. Die Signifikanzwerte aus Tab. 20 verdeutlichen, dass bezüglich zEV und Hb-Wert kein statistischer Zusammenhang bestand.

Tab. 19: Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanzwerte zwischen zEV und Hb-Werten von Tag 1 bis Tag 5. Für jeden individuellen Beobachtungstag erfolgte eine Regressionsanalyse für Hb-Wert und zEV. Eingeschlossen wurden für jeden Tag alle 247 Patienten.

Regressionsanalyse zwischen Hb-Wert und zEV	Bestimmtheitsmaß (R^2)	Signifikanzwert	n
Tag 1	0,008	0,154	247
Tag 2	0,00007	0,896	247
Tag 3	0,002	0,536	247
Tag 4	0,002	0,530	247
Tag 5	0,010	0,112	247

Sowohl die Korrelationsanalyse mit Hilfe des Spearman Tests, als auch die Regressionsanalyse ergaben keinen Zusammenhang zwischen zEV und Hb-Werten. An keinem der fünf Beobachtungstage konnte eine Korrelation zwischen den gemessenen Hb-Werten und den errechneten zEV ermittelt werden (Spearman Test $p \leq 0,3$). Es bestand kein linearer Zusammenhang zwischen Hb-Werten und zEV.

4. Diskussion

4.1. Studienaufbau

Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse sollte anhand von 247 Patienten der Zusammenhang von Hb-Werten und zEV untersucht werden. In dieser Studie sollte geprüft werden, ob in der akuten Phase einer Sepsis eine Korrelation zwischen den Hb-Werten und zEV bestand.

Bei dem angewandten Studienaufbau handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von routinemäßig erhobenen Laborparametern und Patientencharakteristika. Die Zuordnung einer Sepsis mit den Unterkategorien Streptokokkensepsis, sonstige Sepsis, septischer Schock und Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) konnte im Zeitraum 01.01.2014 bis zum 31.12.2018, aus insgesamt 4650 Patienten der operativen Intensivstation der ViDia Kliniken Karlsruhe erfolgen.

Insgesamt erfüllten nach Einschlusskriterien und Überprüfung der Ausschlusskriterien, 147 Männer und 100 Frauen mit dem durchschnittlichen Alter von 72,19 Jahre $\pm$ 11,67 Jahre und einem Body-Mass-Index von durchschnittlich 25,79 kg/m² $\pm$ 5,22 kg/m² die nötigen Voraussetzungen, um im Rahmen einer Sepsis oder eines septischen Schocks in der retrospektiven Datenanalyse analysiert zu werden. Die Krankheitsschwere des Patientenkollektivs kann mit einem SAPS 2 von 42,21 Punkte $\pm$ 11,41 Punkte angegeben werden.

Durch die Auswahl des retrospektiven Studientyps konnte auf einheitlich dokumentierte Patientendatensätze zugegriffen werden. Da es sich bei dieser Studienart um eine nicht-interventionelle Studienform handelt, sind sowohl Eingriffe in die leitlinienkonforme Behandlung von Patienten als auch ethische Bedenken ausgeschlossen.

4.1.1. Implikationskriterien und Diagnose Sepsis

Die Implikationskriterien wurden erfüllt, wenn eine Verschlüsselung der ICD-10 Codes mit A40 (Streptokokkensepsis), A41 (Sonstige Sepsis), R57.2 (Septischer Schock) oder R65.0 (inflammatorisches Response-Syndrom Systemisches) vorlag. Zwar sind die Kriterien einer Sepsis anhand einer Infektion und einer Organdysfunktion erfüllt, doch sollten diese auch nachvollziehbar anhand von Merkmalen festgehalten werden. Dazu wurde unter anderem 2016 in der Sepsis-3 Leitlinie die Empfehlung gegeben, das Krankheitsbild der Sepsis anhand des SOFA-score und des qSOFA-Scores zu erkennen (8). Die Auswahl zur retrospektiven Datenanalyse erfolgte zusätzlich neben dem Vorliegen des ICD-Codes, nach Prüfung der Plausibilität anhand der qSOFA-Score-Kriterien. Die SOFA-Scores wurden im Auswertungszeitraum nicht dokumentiert und waren nur teilweise rückwirkend berechenbar, sodass hier eine Kompromisslösung aus dokumentierter Sepsis und zusätzlich erfüllten qSOFA-Kriterien gefunden wurde.

Kreislaufdynamische Folgen, die im Rahmen einer Sepsis auftreten, können zeitnah festgestellt und auch dokumentiert werden. In der durchgeführten Studie erfolgten regelmäßige diagnostische Verfahren wie die routinemäßigen Blutentnahmen. Die Dokumentation erfolgte dabei mit dem KISS. Da die Auswertung im Zeitraum von fünf Tagen nach Diagnose Sepsis oder septischer Schock erfolgte, wird ein expliziter zeitlicher Beginn benötigt. Dieser genaue Beginn einer Sepsis lässt sich auch in einem intensivmedizinischen Umfeld nur schwer definieren. Momentane Biomarker und Auswertungen werden zur Beurteilung der Krankheitsschwere und zur Berechnung des Mortalitätsrisikos verwendet. So wird beispielsweise eine erhöhte Konzentration von Serum-Laktat $> 2 \text{ mMol/Liter}$ mit einer erhöhten 90-Tage-Sterblichkeitsrate im Gegensatz zu Serum-Laktat-Konzentrationen $< 2 \text{ mMol/Liter}$ angegeben (43.4% vs. 22.6%) (91). Ein klinisch häufig verwendeter Parameter ist die Konzentration von vorhandenem Procalcitonin (PCT). Ein innerhalb von vier Tagen therapieresistenter Wert mit $> 20\%$ des initialen PCT-Werts, wird mit einer doppelt so häufigen 28-Tage-Mortalität angegeben (20% vs. 10%) (92). Serum-Laktat sowie PCT wurden auch in dieser Studie in der klinischen Routine bestimmt.

Eine Auswertung der Werte wurde nicht durchgeführt, da man sich an die Empfehlung zur Diagnostik einer Sepsis an der Sepsis-3 Leitlinie aus dem Jahr 2016 orientierte. Hier wird klar die Verwendung von SOFA-Score und qSOFA-Score angeregt. Auf der Suche nach weiteren Sepsismarkern untersuchte man in durchgeführten Studien pro- und antiinflammatorische Zytokine bei insgesamt 65 Patienten mit der Diagnose Sepsis.

Proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-10 und TNF-alpha wurden in erhöhter Konzentration gemessen. Dabei wurde festgestellt, dass die IL-10 Produktion stark mit Krankheitsschwere und Mortalität korrelierte (93).

Alle benannten Biomarker besitzen nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Es ist anzumerken, dass relevante Erhöhungen sowohl in verschiedenen Krankheitsbildern als auch bei postoperativen Patienten vorzufinden sind. Beispielsweise sind erhöhte PCT-Werte und IL-6 Konzentrationen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ zu erwarten (94). Die Patienten der OPI der St. Vincentius Kliniken befanden sich ebenfalls in postoperativen Phasen. Eine Differenzierung und Zuordnung des Krankheitsbildes Sepsis anhand von Biomarkern gestaltet sich deshalb bei postoperativen Patienten schwierig. Um die Diagnose einer Sepsis in Zukunft noch sicherer und schneller bestätigen zu können, sind weitere Forschungen im Bereich der Identifikation weiterer Biomarker und deren Anwendungen nötig.

Neue Grundlagen zeichnen sich auch durch die Entwicklungen im Bereich des Bioengineerings aus: Im Rahmen eines Reviews wurde die Bedeutung von neutrophilen Granulozyten in einer Sepsis untersucht. Im septischen Erkrankungsbild verlieren neutrophile Granulozyten die Fähigkeit, auf Signalmoleküle zu reagieren (95). Mit Hilfe einer auf künstlicher Intelligenz basierenden Wertung der reduzierten Motilität von neutrophilen Granulozyten, konnten bereits prospektive Kohortenstudien durchgeführt werden: Zur Diagnose einer Sepsis anhand der reduzierten Motilität, konnte durch die Anwendung der künstlichen Intelligenz eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 98% erzielt werden (96). Die schnelle Diagnose einer Sepsis würde nicht nur zum Behandlungserfolg, sondern auch zur Genauigkeit von weiteren Studien beitragen: Es könnten definitive Zeitpunkte festgesetzt werden, die den Beginn einer Sepsis und somit auch den Beginn einer möglichen Intervention festlegen könnten.

4.1.2. Berechnung des zEV

Den Goldstandard zur Bestimmung des zEV stellt die Tracerdilutionsmethode dar (70). Die genaue Bestimmung des zEV mit Hilfe der Tracer-Verdünnungsanalyse hat sich bei vorliegendem hohen materiellem und zeitlichem Aufwand im klinischen Alltag nicht etabliert. Von einer Messung des zEV mit Hilfe der Anwendung einer radioaktiven Dilutionsmethode sollte abgesehen werden: Die Verwendung von radioaktiven Markern birgt nicht nur die Gefahr der gesundheitlichen Schädigung, sondern gestaltet sich ebenfalls als personalaufwendig, zeit- und kostenintensiv (97). Durch die Anwendung der Nadler-Formel wird eine weniger-invasive und somit praktikable Bestimmung des zEV bei septisch erkrankten Patienten ermöglicht.

Bei der rechnerischen Bestimmung anhand der Nadler-Formel gehen Körpergewicht und Körperlänge in die Berechnung des zEV ein. Die Bestimmung der beiden Patientencharakteristika erfolgte bei elektiver Aufnahme durch ein Anamnesegespräch im Rahmen eines anästhesiologischen Aufklärungsgesprächs. Hierbei ist zu vermerken, dass ein möglicher Fehler in Unter- oder Überschätzung des Körpergewichts vorliegen könnte. Eine Studie aus Australien stellte fest, dass trotz spezieller Personalfortbildung zur Gewichtsschätzung die Varianz einer Schätzung weiterhin zwischen 0,8 Kilogramm und 25 Kilogramm bestehen würde (98). Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass sich im Rahmen der operativen Behandlung das Gewicht erneut geändert haben könnte.

Im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse wird das Körpergewicht nur zu Beginn des stationären Aufenthaltes ermittelt. Studien haben jedoch festgestellt, dass Patienten in intensivmedizinischer Behandlung bereits innerhalb kürzester Zeit durch eine Inaktivitätsatrophie an Muskelmasse verlieren. Anhand von Ultraschallmessungen des musculus rectus femoris konnte belegt werden, dass insbesondere bei Patienten mit Multiorganversagen (MOV) eine Abnahme der Muskelmasse innerhalb von drei Tagen um 8,7% stattfinden würde (99). Mögliche prospektive Studien, die eine Berechnung von zEV einbeziehen, sollten die Tatsache der abnehmenden Muskelmasse beachten. Tägliche Messungen des Körpergewichtes könnten noch genauere Berechnungen des zEV ermöglichen.

Jedoch sollte die Fehleranfälligkeit von Körpergewicht und Körperlänge in dieser Studie nicht überschätzt werden. Eine zusätzliche Berechnung mit hypothetischer Abnahme von 4% des Körpergewichtes an Tag 2 und einer Abnahme von 8% des Körpergewichtes

an Tag 3 ergibt ebenfalls keine Korrelation nach Spearman zwischen Hb-Werten und zEV-Werten. An Tag 2 ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,124 und an Tag 3 ein Korrelationskoeffizient von 0,044. Somit ändert sich auch bei hypothetisch berechneter Abnahme des Körpergewichtes nicht die grundlegende Aussage, dass keine vorhandene Korrelation zwischen Hb-Werten und zEV-Werten besteht. Die neu berechneten Korrelationskoeffizienten zwischen Hb-Werten und zEV-Werten sind nun sogar geringer als in der Berechnung mit dem Initialgewicht.

Im Rahmen der Behandlung einer akuten Sepsis wird leitliniengerecht eine kristalloide Infusionslösung von 30 ml pro Kilogramm in den ersten drei Stunden infundiert. Diese initiale Volumentherapie dient zur Verbesserung der hämodynamischen Situation des Patienten (100). Die Stabilisierung der hämodynamischen Kreislauftsituation der Patienten erfolgte dabei unter den Leitlinien der modernen Sepsistherapie. Die Therapie richtet sich neben dem mittleren arteriellen Blutdruck (mindestens 65 mmHg), nach der Laktatclearance mit einer Halbierung des Serumlaktatwertes (bzw. Ziel von < 4 mMol/l) innerhalb der ersten 24 Stunden, der arteriell-venösen CO_2 Differenz (Ziel $\Delta\text{CO}_2 < 6$ mmHg), dem extravaskulären Lungenwasserindex (< 7 ml/Kilogramm Körpergewicht (kgKG)), der stündlichen Urinausscheidung (mind. 0,5 ml/Std.) und dem peripheren Gefäßwiderstand (800-1200 dyn) (101)(102)(103)(104). Bei der Zuführung von Volumen kommt es nun theoretisch auch zur Zunahme des Körpergewichts. Sollte die komplette Nierenfunktion beeinträchtigt sein und die Urinausscheidung versagen, so würde hypothetisch eine Zunahme des Körpergewichtes von 3% in der akuten Phase durch die erwähnte Flüssigkeitstherapie stattfinden. Alte Therapieregime führten zu Hyperinfusionen von über 10 Litern, welche mit massiven Nebenwirkungen belastet waren: Lungenödem, Elektrolyt- und pH-Wertverschiebung. Durch massive Volumendilutionen kommt es zu Extravasation mit verlängerter Diffusionsstrecke für Sauerstoffmoleküle, Metaboliten und lebenswichtigen Substraten, welche schlussendlich eine Hypoxie der Organsysteme mit anschließendem Organversagen nach sich ziehen. Diese Pathomechanismen wurden bereits in den Studien der „Early Goal-directed Therapy“ bestätigt (105).

Das untersuchte Patientenkollektiv in dieser Arbeit wurde anhand der gültigen Sepsis Leitlinien behandelt. Die Zunahme des Gewichtes ab Tag 2 war sehr gering. Nach initialer leitliniengerechter Flüssigkeitstherapie folgt bei intensivmedizinischem

Aufenthalt eine genaue Bilanzierung mit dem Ziel eines ausgeglichenen Flüssigkeitshaushaltes.

Im Beobachtungszeitraum von 5 Tagen erfolgte anhand der Auswertung der Patienten mit der Diagnose einer Sepsis eine durchschnittliche gesamte Einfuhr von $209 \pm 9,2$ ml/kg (Tab.19). Die Ausfuhr im selbigen Beobachtungszeitraum betrug insgesamt $140,7 \pm 8$ ml. Somit ergibt sich eine Gesamtbilanzierung von $+68 \pm 6$ ml. Diese Bilanzierung entspricht einer Gewichtszunahme von insgesamt $6,5 \pm 0,5$ % über einen Zeitraum von 5 Tagen. Wie bereits aufgeführt, findet bei intensivmedizinischem Aufenthalt auch eine Abnahme von Muskelmasse statt (99). Die Gewichtszunahme durch eine leichtgradig positive Flüssigkeitsbilanzierung ($+6,5 \pm 0,5\%$ innerhalb von 5 Tagen), als auch die Gewichtsabnahme bei MOV ($-8,7\%$ innerhalb von drei Tagen) führten hypothetisch zu einem Gewichtsverlust von insgesamt $-2,2$ %.

Bereits die Nachberechnung des zEV mit einem hypothetisch angenommenen Gewichtsverlust von -4% konnte keine Korrelation zwischen Hb-Werten und abnehmenden zEV in den ersten 5 Tagen einer Sepsis nachweisen ($r = -0,084$, Spearman). Bei einem neu berechneten, flüssigkeitsadaptierten Gewichtsverlust von nur $-2,2\%$ ist ebenfalls von keiner Korrelation zwischen abnehmenden Hb-Wert und zEV auszugehen.

Bei der Berechnung des zEV fand die Verwendung der Nadler-Formel statt. Die Verwendung der Nadler-Formel wird in der Arbeit von Holme et al. (2008) kritisch diskutiert, da laut vorliegender Studie über die letzten Jahrzehnte eine durchschnittliche Zunahme des BMI von einem Wert von 25 kg/m^2 auf 28 kg/m^2 stattfand (106). Die Verwendung der Formel würde im heutigen Patientenkollektiv dahingehend falsch sein, da die damalige Entwicklung der Nadler-Formel auf Patienten mit einem leichteren Körpergewicht basierte. Jedoch wies die Studienpopulation dieser hier vorliegenden retrospektiven Datenanalyse weiterhin einen durchschnittlichen BMI von $25,61 \text{ kg/m}^2$ bei Männern und $25,52 \text{ kg/m}^2$ bei Frauen auf. Damit konnte in dieser retrospektiven Datenanalyse weiterhin eine Berechnung des zEV anhand der bekannten Nadler-Formel erfolgen.

Die retrospektive Datenanalyse ist dahingehend begrenzt, dass Unklarheit bezüglich der Lokalisation des infundierten Volumens herrschte: Wie genau fand die Umverteilung des intravasal applizierten Volumens statt? Wie sehr bewirkte die endotheliale Dysfunktion

eine Umverteilung des applizierten Volumens ins benachbarte Interstitium? Es konnte jedoch anhand von fünf Tagen dargestellt werden, dass zunehmend eine Konzentration des zEV stattfand (siehe Tab. 12). Bei den gemessenen Hb-Werten kam es an Tag 5 sogar zu einer Zunahme des Hb-Wertes (siehe Tab. 11). Diese Veränderungen der untersuchten Parameter beschrieben einen möglichen Effekt der initialen Hämodilution mit nachfolgender Hämokonzentration. Ein Verlust von zirkulierenden Erythrozyten, bei nicht blutenden Patienten, ist bei der zunehmenden Konzentration des zEV von Tag 1 bis Tag 5 als ungewiss zu betrachten. Dennoch ist weiterhin der vermehrte Abbau, sowie eine Thrombenbildung in der Mikrozirkulation als mögliche Ursache eines Verlustes von zirkulierenden Erythrozyten anzunehmen.

4.1.3. Veränderung Hkt-Wert im Rahmen einer Sepsis

Neben Körpergewicht und Körperlänge geht auch der labortechnisch ermittelte Körperhämatokrit in die Berechnung des zEV mit ein. Tatsächlich lassen sich auch bei dem labortechnisch ermittelten Parameter anwenderspezifische Abweichungen feststellen. Das Phänomen der posturalen Pseudoanämie beschreibt die physiologische Eigenschaft, dass das intravaskuläre Plasma gravitationsbedingt aus dem Gefäßsystem übertritt. Durch die Extravasation wird eine Hämokonzentration erzeugt, welche einen höheren messbaren KHkt bewirkt. Es konnte nach Lageänderung des Patienten nachgewiesen werden, dass Hämatokritmessungen um bis zu 4% abweichen können. So wurde im Rahmen einer Studie festgestellt, dass die aufrechte Körperposition eine durchschnittliche Veränderung des Körperhämatokrits von 37,7% auf 41,8% bewirkt. Dieser Anstieg auf 41,8% stellt einen relativen Anstieg des messbaren Hämatokritwertes von insgesamt 11% dar. Dementsprechend können die Hämatokritwerte bei hospitalisierten und liegenden Patienten durch eine posturale Pseudoanämie beeinflusst sein (107). Bei initialer Hospitalisierung und nach Aufnahme auf Station könnte ein falsch hoher Hämatokritwert durch die Extravasation gemessen werden. Die Korrelationsanalyse wäre entsprechend eines initial falsch hohen zEV-Wert beeinflusst worden. Die darauffolgende Volumentherapie könnte eine zu starke Abnahme des zEV-Werts in den ersten Tagen suggerieren. Da der Hb-Wert ebenfalls richtungsgleich beeinflusst wäre, sollte dies die berechnete Korrelation nicht beeinflussen.

Patienten in intensivmedizinischer Betreuung erhielten regelmäßige Kontrollen der Laborparameter. Hierbei wurde den Patienten auf der Operativen Intensivstation im Rahmen der Routine morgens, abends, sowie bei akutem Handlungsbedarf Blut

abgenommen. Insgesamt handelt es sich mit jeder Routine-Blutentnahme um ein durchschnittliches Volumen von 15,2 Milliliter. Dieses Volumen steht dem Körper nicht mehr im Intravasalraum zur Verfügung. Eine retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahre 2005 untersuchte hierzu insgesamt 404 hospitalisierte Patienten, um Auswirkungen von regelmäßigen Blutentnahmen auf den Hb- und Hämatokritwert zu beobachten. Es konnte nachgewiesen werden, dass regelmäßige Blutentnahmen zu iatrogen bedingten Anämien führen können. Dabei wurde kalkuliert, dass bei Blutabnahmen von insgesamt 100 Millilitern mit einer Reduktion des Hämoglobinwertes um 0,7 Gramm pro Deziliter zu rechnen ist. Der Hämatokritwert nimmt dabei um 1,9% ab (108). Eine prospektive Observationsstudie mit 1136 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass in einem Zeitraum von 24 Stunden durchschnittlich 41,1ml Blut für Blutuntersuchungen abgenommen werden. Regelmäßige Blutwertkontrollen tragen zur Entstehung einer Anämie bei (109). Der Verlust der Erythrozyten ist im Falle der Blutentnahme iatrogen bedingt.

Jedoch ist anzumerken, dass der Blutverlust bei den Blutentnahmen, verhältnismäßig zum Gesamtvolumen, sehr gering und deshalb auch vernachlässigbar ist. Veränderungen des Hämatokritwertes im Rahmen einer Sepsis sind am ehesten dem Krankheitsverlauf und nicht dem geringen iatrogenen Blutverlust zuzurechnen. Der Umstand der regelmäßigen Blutentnahme hat zur Folge, dass lediglich die absoluten Werte von Hämoglobinwerten als auch zirkulierenden Erythrozytenvolumina abnehmen. Die Analyse des Korrelationskoeffizienten ist dabei nicht betroffen, da beide Werte richtungsgleich beeinflusst werden.

Pathophysiologische Veränderungen der Erythrozytenstruktur und der metabolischen Eigenschaften einzelner Blutbestandteile können in einer Sepsis Auswirkung auf den messbaren Körperhämatokrit nach sich ziehen. Die Verformbarkeit der Erythrozyten ist beispielsweise von der Anwesenheit von NO abhängig (50). Während im physiologischen Sinne NO im Endothel für eine bedarfsgerechte Perfusion sorgt, bewirkt die hyperaktive Stimulation der iNOS durch Cytokine, Interleukine und Tumornekrosefaktoren eine massive Störung des kardiozirkulatorischen Systems (110). Neben Hypotension und mangelnder Gefäßreaktion im septischen Schock wirkt sich das überschüssig generierte NO auf die Verformbarkeit der Erythrozyten aus. Mögliche Veränderungen des Hämatokritwertes sind auch hier denkbar. Ob ein tatsächlicher Verlust von Erythrozyten mit einer gleichzeitig maskierenden Zunahme von Erythrozytenvolumen stattfindet, ist nicht eindeutig zu klären.

Eine experimentelle Untersuchung konnte belegen, dass Erythrozyten im Rahmen einer Sepsis untereinander Aggregationen mit darauffolgenden Störungen in mikrozirkulatorischen Versorgungsgebieten bewirken können (51). Überlegungen beschreiben hierbei den Einfluss von Akut-Phase-Proteinen. Die negative Ladung der Erythrozyten könnte durch die Akut-Phase-Proteine reduziert werden. Obwohl die Pathophysiologie nicht vollständig geklärt ist, lässt sich der Ladungsverlust an der erhöhten Erythrozyten Sedimentationsrate (ESR) feststellen (52). Auch hier lässt sich die Wertigkeit des Hämatokritwertes in Frage stellen: Bei Verlust der negativen Ladung von Erythrozyten findet zwar eine Abnahme des Hämatokritwertes statt, doch ein tatsächlicher Verlust von Erythrozyten tritt hierbei nicht auf. Die Berechnung der tatsächlich vorhandenen zEV würde hierbei gegebenenfalls eine präzisere Angabe an tatsächlich vorhandenen Erythrozyten wiedergeben.

Zellexperimente bestätigten darüber hinaus, dass Erythrozyten und Endothelzellen nach Inkubation mit Endotoxinen eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, Adhäsionen untereinander zu bilden (111). Erythrozyten, welche an der Adhäsion an Endothelzellen beteiligt sind, stehen rechnerisch nicht zur Ermittlung des Hämatokritwertes zur Verfügung. Aggregationen von Erythrozyten und deren Adhäsion an Endothelzellen im Rahmen einer Sepsis könnten somit ebenfalls Veränderungen des Hämatokritwertes bewirken.

Ein wesentlicher Faktor, der zu Veränderungen des Hämatokritwertes beiträgt, ist das auftretende Kapillarleck, das auch als Schrankenstörung bezeichnet wird. Sowohl die Sepsis als auch der septische Schock sind mit einem Volumenverlust assoziiert. Dabei besteht neben dem absoluten Verlust durch Fieber, Erbrechen und Diarrhoe auch der relative Volumenverlust durch Vasodilatation, venösem Rückstau und gestörter endothelialen Funktion: Die erhöhte Gefäßpermeabilität hat zur Folge, dass es zu einem Flüssigkeitsverlust in das Interstitium kommt (36). Insbesondere die Reaktionen aus entzündungsfördernden Mediatoren einer Sepsis tragen zur kapillaren Schrankenstörung der endothelialen Zellen bei. Erhöhte vaskuläre Permeabilität sorgt durch Austritt von Plasma in den interstitiellen Raum für Proteinverlust und Bildung von Ödemen (112). Diese Situation des intravasalen Flüssigkeitsverlustes führt zu Beginn der Sepsis möglicherweise zu einer erhöhten Konzentration an zellulären Bestandteilen (52). Im späteren Verlauf kommt es aufgrund der leitliniengerechten Flüssigkeitssubstitution zur Stabilisierung der Hämodynamik, zu einem hämodilutierenden Effekt mit respektiv verringerten Hämatokritwerten. Eine tatsächliche Zu- oder Abnahme von Erythrozyten findet hierbei nicht statt. Allein die Änderung von

intravasalen Volumen führt zu hämodilutierenden oder hämokonzentrierenden Effekten. Durch Änderungen am intravasalen Volumen findet zwar eine Änderung der Hämatokritwerte statt, doch auch hier kann keine Aussage bezüglich der tatsächlichen Anzahl von verfügbaren Erythrozyten getroffen werden. Deutlich wird diese Pathophysiologie anhand einer retrospektiven Studie mit insgesamt 132 Patienten. Bei vorliegender Diagnose einer Sepsis und einer durchschnittlichen Liegedauer von etwa 10 Tagen konnte nachvollzogen werden, dass eine Veränderung des Hämatokrits anhand der Flüssigkeitssubstitution bedingt ist. Zu Beginn der Aufnahme wurde ein durchschnittlicher Wert von 34,8% Hämatokrit festgestellt. Nach einem Aufenthalt von vier Tagen auf der Intensivstation wurde bereits nur noch ein Hämatokrit von 23,8% ermittelt. Abschließend wurde nach insgesamt 10-tägiger Therapie eine Erhöhung des Hämatokrits auf 26,9% beobachtet. Eine signifikante Korrelation bezüglich Hämatokritabfall und Flüssigkeitssubstitution wurde in dieser Phase nachgewiesen (80).

Die Berechnung des zEV beinhaltet den Hämatokritwert als relativ empfindlichen Parameter. Sowohl Veränderungen in Morphologie der Erythrozyten als auch pathophysiologische Endothelfiltrationsstörungen und therapieassoziierte Dilutionen der zellulären Blutbestandteile bewirken eine Veränderung des labortechnisch ermittelten Hämatokritwertes. Ein Verlust von Erythrozyten in den extravasalen Raum ist in der Literatur nicht beschrieben. Auch wenn sich die Konzentrationen des Hämatokrits im Rahmen einer Sepsis pathophysiologisch oder therapiebedingt verändern, so ist nach bisherigem Stand von keinem Verlust an Erythrozyten aus dem intravasalen Raum auszugehen. Das berechnete zEV mit aktuellem Hämatokritwert sollte im Rahmen einer Sepsis ebenfalls kritisch in Frage gestellt werden.

4.1.4. Veränderung von Hb-Werten im Rahmen einer Sepsis

Veränderungen des Hb-Wertes werden im Rahmen einer Sepsis mit verschiedenen pathophysiologischen Ansätzen erklärt. Eine mögliche Erklärung erwähnt die Permeabilitätsstörung des Gefäßendothels. Wie bereits bei initialer Erhöhung des Hkt-Wertes beschrieben, kommt es aufgrund einer Schrankenstörung zur Hämokonkonzentration mit nachfolgendem Anstieg der Hb-Werte (52).

Die Strukturänderung der endothelauskleidenden Bestandteile wie der Glycocalyx führt zur Erhöhung des intravaskulären Durchmessers. Anhand einer prospektiven Kohortenstudie wurden bei Patienten mit der Diagnose Sepsis ein erhöhter Wert an

Syndecan-1 und Heparansulfaten festgestellt (113). Diese Marker stellen Bestandteile der Endothel auskleidenden Glycocalyx dar. Anhand von in vivo Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass die Bestandteile der endothelialen Glycocalyx ein „Endothelial surface layer“ ausbilden. Diese Schicht nimmt im vaskulären Durchmesser Größen von bis zu $> 1 \mu\text{m}$ an (114). Es wurde festgestellt, dass bei entzündlichen Prozessen das „Endothelial surface layer“ abgebaut wird und dadurch eine quantitative Vergrößerung des vaskulären Durchmessers stattfindet. Daraufhin ist weiterhin ein Abfall des Hb messbar (115). Jedoch ist ein tatsächlicher Verlust an Hb nicht nachzuvollziehen. In der durchgeführten retrospektiven Datenanalyse, wäre dies neben der volumenbedingten Hämodilution, eine weitere Erklärung des Hb-Wert Abfalls: Durch die Zunahme des vaskulären Durchmessers, kam es zu einer Zunahme der intravasalen Kapazität. Fand nun die leitliniengerechte Infusionstherapie statt, kam es durch die größere verfügbare intravasale Kapazität zu einer noch stärkeren Hämodilution, wie durch die Infusionstherapie allein.

Eine weitere Studie untersuchte in einer prospektiven Kohortenstudie, ob ein signifikanter Unterschied von Hb-Werten bei Erstvorstellung mit Diagnose Sepsis im Vergleich zu einer Kohortenstudie vorlag. Dabei erfolgte die Messung der Werte vor dem Beginn einer Infusionstherapie. Es konnte lediglich gezeigt werden, dass ein minimal messbarer Unterschied von 0,36 g/dl festzustellen sei (59). Diese Studie bekräftigt somit ebenfalls die Aussage, dass in der Akutphase einer Sepsis ein initialer Verlust an Hb nicht stattfindet. Eher ist die Abnahme der Hb-Werte im Rahmen einer anderweitigen Erklärung zu beurteilen. Dass eine Korrelation bezüglich der applizierten Infusionsmenge und dem fallenden Hb-Wert besteht, bejaht die Erklärung des abfallenden Hb-Wertes durch eine Hämodilution: Eine retrospektive Studie anhand von 296 Patienten mit der Diagnose einer Sepsis, zeigte eine statistisch signifikante Korrelation von 0,3 bei einem $p < 0,001$, zwischen appliziertem Flüssigkeitsvolumen und sinkendem Hb-Wert (79). Auch die Beobachtungen in dieser Studie, zur Analyse einer möglichen Korrelation zwischen Hb-Wert und zEV-Wert, verdeutlichen den abfallenden Hb-Wert in der Akutphase einer Sepsis.

Patienten mit der Diagnose Sepsis weisen eine erhöhte Konzentration an frei vorliegendem Hb auf. Dabei korreliert laut einer Studie von Adamzik M. et al. (2012), die Menge an freiem Hb mit der Mortalität der Patienten (60). Eine Verringerung des Hb-Wertes mit gleichzeitiger Erhöhung von freiem Hb könnte bei septischen Patienten durch hämolytische Mechanismen erklärt werden. Bei der Hämolyse von Hämoglobin besteht im Gegensatz zur Hämodilution ein tatsächlicher Verlust an Hämoglobin und respektive

auch an Erythrozyten. Jedoch könnte auch die verminderte Aktivität der endogenen Radikalfänger Ursache der erhöhten, frei messbaren Menge an Hb sein (61). Ob tatsächlich eine Hämolyse von Erythrozyten oder der verminderte Abbau an frei gelöstem Hb vorliegt, ist nicht eindeutig zu klären. Festzuhalten ist die Annahme, dass auch der Hb-Wert im Rahmen einer Sepsis nicht die tatsächlich verfügbare Menge an Erythrozyten widerspiegelt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass nicht nur bei den Hämatokritwerten, sondern auch bei den Hb-Werten, sowohl pathophysiologische Veränderungen als auch therapieassoziierte Veränderungen auftreten. Falsch hoch oder falsch niedrig ermittelte Hb-Werte sollten die Korrelationsanalyse nicht beeinflussen. Sowohl messbare hämokonzentrierende Veränderungen durch Endothelstörungen, als auch therapiebedingte Dilutionseffekte treten bei Hb-Werten und zEV auf. Korrelationen zwischen den beiden Parametern sind trotz der möglichen Einflüsse bewertbar. Denn sowohl Hb-Werte als auch die Hämatokritwerte, welche zur Berechnung des zEV dienen, werden durch die genannten Konzentrationsveränderungen richtungsgleich beeinflusst.

4.2. Anämie und Behandlung der Sepsis

Das Bewusstsein und die klare Benennung von Sepsis bedingten Veränderungen und deren zu Grunde liegende Pathophysiologien ermöglicht die fokussierte und adäquate Behandlung dieser schwerwiegenden Erkrankung. Im Gegensatz zu anderen Organsystemen birgt das hämatologische System nicht nur die Besonderheit der ubiquitären Verteilung und Funktionen im Körper, sondern die gleichzeitige Präsenz aus zellulären als auch plasmatischen Bestandteilen. Sowohl regional unterschiedliche als auch zum Teil gegensätzlich ausgeprägte Pathophysiologien im Gefäßsystem und im Gerinnungssystem führen schlussendlich zur Minderperfusion entsprechender Organe und deren Funktionsverlust (21). Weiterhin ist bei septischem Erkrankungsbild die Gewebeoxygenierung durch die massive Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) stark eingeschränkt. NO führt sowohl zur Fehlverteilung von oxygeniertem Blut, als auch zur Inhibition von Enzymen in der mitochondrialen Atmungskette. Die Freisetzung von NO bewirkt eine ausgeprägte Vasodilatation welche ein schnelles und nachhaltiges Absinken des arteriellen Blutdrucks verursacht. Der abnehmende Perfusionsdruck führt zur Verminderung des Sauerstoffangebots in Gewebe und Organen. Die daraufhin folgende Gewebhypoxie trägt zur Funktionseinschränkung und schlussendlich zum

Organversagen bei (22). Häufigste Reaktionen des hämatologischen Systems in einem septischen Erkrankungsbild können zusammengefasst werden durch Anämie, Leukozytose oder Leukopenie, sowie dem Auftreten einer überreaktiven Gerinnung mit konsekutiver Thrombozytopenie. Gerade die Funktionsstörung des hämatologischen Systems sorgt sowohl durch Mikrothromben als auch durch den Mangel an funktionierenden Sauerstoffträgern für metabolische Dysfunktionen und Gewebsminderperfusion im gesamten Organismus (116).

Neben der antimikrobiellen Therapie und der möglichen lokalen Herdsanierung stellt die supportive Intensivtherapie einen Eckpfeiler der aktuellen Sepsisbehandlung dar. Insgesamt erhalten 95% der intensivpflichtigen Patienten im Rahmen ihres mindestens 72-stündigen Aufenthaltes die Begleitdiagnose einer Anämie. Dabei machen Patienten ohne akute Blutungen den Großteil der anämischen Patienten aus. Insgesamt 40% der Patienten erhalten während der Aufenthaltsdauer Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (117)(86).

Die Auseinandersetzung bezüglich der Transfusionsgrenzen (liberale vs. restriktive Transfusionsstrategie) ist weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen bei vielen behandelnden Intensivmedizinerinnen. So gibt es verschiedene Studien, die zu unterschiedlichen Aussagen bezüglich der präferierten Transfusionsstrategie kommen. Dabei gibt es Studien, die bei liberaler Transfusionsstrategie von erhöhter Mortalität bei intensivpflichtigen Patienten berichten (118)(119). Dementgegen gibt es aber auch Studien, die eine Aussage von verringerter Sterblichkeit bei Gabe von Erythrozytenkonzentraten treffen (120).

Die Behandlung der Sepsis erfolgte laut den meisten Autoren anhand eines definierten Protokolls. Hierzu findet oftmals das seit 2004 evidenzbasierte, regelmäßig aktualisierte SSC bundle seine Anwendung. Letztmals erfolgte die Veröffentlichung der aktuellen Handlungsempfehlungen im Jahre 2016 mit dem Titel: „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016“ (100). Eine Aktualisierung erfolgte 2018 mit der Einführung eines „1-Hour Bundle“. Gefordert wird die schnelle intravenösen Vollelektrolytadministration von 30 ml pro Kilogramm und eine restriktive Verwendung von Blutprodukten bei der Behandlung einer auftretenden Anämie (11). Dabei wird mit einem Evidenzlevel von 1B empfohlen, eine Erythrozytentransfusion, bei Abwesenheit von kardialen Ischämien und hypoxämischen Zuständen, erst bei Hb-Werten <7 g/dl zu initiieren (100). Die Begründung der restriktiven Transfusionsstrategie basiert auf der „transfusion requirements in critical care“ (TRICC)-Studie. Die TRICC-Studie konnte nachweisen, dass nach initialer

Volumentherapie bei nicht blutenden Patienten auf einer Intensivstation, die restriktive Strategie (Hb-Wert Erhalt > 7 mg/dl) im Gegensatz zur liberalen Transfusionsstrategie (Hb-Wert Erhalt > 9 mg/dl) mit besserer Krankenhausmortalität assoziiert war (118).

Zusätzlich konnte die multizentrische, randomisierte Transfusions requirement in septic shock (TRISS)-Studie eine restriktive Vorgehensweise bei Patienten mit der Diagnose einer Sepsis befürworten. Es wurde dabei die 90-Tage-Mortalitätsrate zwischen der Gruppe mit restriktiver Erythrozytengabe (Hb < 7 g/dl) und der liberalen Erythrozytengabe (Hb $> 7-9$ g/dl) bei Patienten mit der Diagnose eines septischen Schocks verglichen. In dieser Studie konnte zwar keine erhöhte Mortalitätsrate bei restriktiver Gabe im Vergleich zur liberalen Erythrozytentransfusion festgestellt werden, jedoch konnte bei restriktiver Gabe von Erythrozytenkonzentraten die Gesamtmenge an durchgeführten Transfusionen wesentlich verringert werden. Die Gruppe der restriktiven Gabe benötigte durchschnittlich eine Einheit an Erythrozytenkonzentraten, wohingegen die liberale Transfusionsstrategie insgesamt vier Einheiten benötigte. Insgesamt 36,1 % der restriktiven Gruppe, jedoch nur 1,2 % der liberalen Gruppe, benötigten keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (84). In Zeiten von Ressourcenknappheit und dem zusätzlichen Augenmerk auf wirtschaftliche Ressourcennutzung, stellt eine restriktive Vorgehensweise eine entscheidende Säule der verantwortungsvollen Nutzung mit vorhandenen Erythrozytenkonzentraten dar.

In dieser retrospektiven Datenanalyse zur Korrelation von Hb- und zEV-Werten wurde deutlich, dass in der Akutphase der Sepsis neben dem initialen Abfall von Hb- und zEV-Werten eine zunehmende Konzentrierung und Stabilisierung von Hb- und zEV-Werten stattfand. Im Beobachtungszeitraum von Tag 1 bis Tag 5 nahm das zEV zunehmend in der Spannweite ab (siehe Abb. 32). Darüber hinaus kam es zu einer Konzentration der zEV-Mittelwerte von 1,30 Liter (Tag 1) hin zu 1,15 Liter (Tag 5). Insgesamt bestätigte dies die Vermutung, dass die restriktive Vorgehensweise eine deutlich reduzierte Verwendung von Erythrozytenkonzentraten bei abwartender Haltung in Anspruch nehmen könnte: Nachdem initial zwar eine Abnahme der Hb- und zEV-Werte stattfand, gab es bereits innerhalb eines Zeitraumes von 5 Tagen einen Trend zur Stabilisierung der Hb- und zEV-Werte. Infolgedessen lässt sich die Möglichkeit einer quantitativ geringeren Verwendung von Erythrozytenkonzentraten bei restriktiven Transfusionsstrategien erklären.

Trotz verschiedener Krankheitsverläufe und initial unterschiedlicher Hb- und zEV-Werte zu Krankheitsbeginn der Patienten, wurde die Häufigkeitsverteilung sowohl der Hb- als

auch der zEV-Werte zunehmend enger. Hb- und zEV-Wert stabilisierten sich somit in der Akutphase einer Sepsis. Diese Beobachtung der zunehmenden Konzentration von Hb-Wert und zEV-Wert lässt vermuten, dass ein tatsächlicher Verlust von Erythrozyten zu bezweifeln ist. Die zunehmend engere Konzentration der Häufigkeitsverteilung von Hb- und zEV-Wert könnte Ausdruck der Flüssigkeitsverteilung nach applizierter Infusionstherapie sein: Kam es initial zu einer Hämodilution durch Infusionstherapie, fand in den folgenden Tagen eine Umverteilung des Intravasalvolumens in das Interstitium, mit nachfolgender Hämokonzentration, statt. Die retrospektive Kohortenanalyse von Boerma EC et al. (2015) unterstützte hierbei die Aussage, dass Initial kein Verlust an Erythrozyten vorlag, sondern der initiale Abfall von Hb-Werten mit applizierter Flüssigkeitsmenge korrelierte (86).

Weitere Fragestellungen könnten darauf abzielen, ob Patienten mit einem initialen zEV-Wert zwischen 0,9 Liter und 1,3 Liter im Verlauf eine weitere Abnahme haben, oder zEV-Werte im Bereich von 0,9–1,3 Liter in der Akutphase einer Sepsis eine Stabilität darbieten. Darüber hinaus wird an den Abb. 33, 35 und 37 deutlich, dass zEV-Werte von > 1,8 Liter eine stärkere Abnahme über die Tage eins bis drei hatten. Verlieren Patienten mit zEV-Werten > 1,8 Liter tatsächlich mehr zEV in der Akutphase einer Sepsis?

Trotz Abnahme von Hb- als auch zEV-Werten, konnte keine lineare Korrelation bezüglich der beiden Werte nachgewiesen werden. Damit hat die durchgeführte retrospektive Datenanalyse festgestellt, dass in der Akutphase einer Sepsis keine Abhängigkeit zwischen dem Abfall der Hb-Werte und den tatsächlich zirkulierenden Erythrozyten bestand. Ein möglicher Erklärungsansatz der abnehmenden Hb-Werte in der Akutphase einer Sepsis wären die therapeutisch indizierten Infusionen, welche zu einer Hämodilution der zirkulierenden Erythrozyten führten.

Die tatsächliche Anzahl an zirkulierenden Erythrozyten, welche die wichtige Funktion der sauerstofftransportierenden Moleküle übernehmen, nimmt eine entscheidende Schlüsselposition ein: In der Bewältigung der hypoxämischen Zustände ist die Verfügbarkeit von tatsächlich vorhandenen Erythrozyten unentbehrlich: Rivers et al. konnte belegen, dass das Erreichen einer zentralvenösen O₂ Sättigung (ScVO₂) > 70% innerhalb der ersten 6 Stunden mit einem besseren Gesamtüberleben bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock assoziiert ist (105). Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ermöglicht heutzutage die schnelle Applikation von Sauerstoffträgern. Neben den Vorteilen der schnellen Applikation von fehlenden Erythrozyten sind auch transfusionsbedingte Komplikationen zu bedenken. Bezüglich transfusionsassoziierten Mortalitäten bestehen in der Literatur verschiedene

Auffassungen. In der nun durchgeführten Datenanalyse wurde ebenfalls ein initial anämischer Hb-Wert (Tag 1, Mittelwert = 10,75 mg/dl) festgestellt. Eine Verfolgung der Mortalität, über die Akutphase der fünf Auswertungstage fand jedoch nicht statt. Immerhin konnte mit dem initialen Hb-Wert und SAPS 2-Mittelwert aus Tag 1 und Tag 5 (Median = 48 Punkte), die Erkrankungsschwere dargestellt werden. Ob tatsächlich eine Korrelation zwischen applizierten Erythrozytenvolumen und Krankenhausmortalität bestand, wird aus der durchgeführten retrospektiven Datenanalyse nicht erkennbar.

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2008 untersuchte anhand von 45 Studien insgesamt 272.596 kritisch erkrankte Patienten, um Assoziationen bezüglich Erythrozytentransfusion und Morbidität, sowie Mortalität auszuarbeiten. Im Gegensatz zur TRISS-Studie erfolgte hierbei eine Untersuchung an einem deutlich größeren Patientenkollektiv (998 vs. 272.596 Personen), sowie eine unselektierte Auswahl an intensivpflichtigen Patienten. Neben intensivpflichtigen Patienten wurden Traumapatienten, sowie chirurgische Patienten in dem systematischen Review eingeschlossen. Insgesamt 42 der 45 untersuchten Studien haben schlussendlich eine erhöhte Rate an Komplikationen feststellen können: Ein erhöhtes Risiko an der Gesamtsterblichkeit (1,7-fach bei einem Konfidenzintervall 95% von 1,4-1,9) konnte anhand von zwölf Studien festgestellt werden. Die Erhöhung um das 1,8-fache Risiko an nosokomialen Infektionen zu erkranken (Konfidenzintervall 95% von 1,5-2,2) konnte anhand von neun Studien belegt werden. Eine prospektive Observationsstudie mit einem Patientenkollektiv von insgesamt 815 Patienten stellte lediglich die Korrelation von erhöhter Krankenhausmortalität mit dem initialen Hb-Wert dar. Dahingegen konnte keine signifikante Assoziation von verabreichten Blutprodukten und Krankenhausmortalität festgestellt werden (121). Komplikationen, wie beispielsweise die Entwicklung eines MOV oder eines akuten Lungenschädigungs-Syndroms (aus dem englischen für: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)), wurden in diesem Review ebenfalls benannt. Sicherlich sind die Daten des Reviews nicht vollständig auf die durchgeführte Datenanalyse zur Korrelation der Hb-Werte und zEV-Werte übertragbar. So erfolgte beispielsweise die durchgeführte Datenanalyse zur Korrelation von Hb-Werten und zEV-Werten nicht an einem Patientenkollektiv mit traumatologischen Patienten. Dennoch bestätigte die TRICC-Studie bereits die Gefahr von erhöhter Gesamtsterblichkeit bei Sepsispatienten, sobald eine liberale Transfusionsstrategie herangezogen wurde (118). Zwar wurden im Review auch traumatologisch, akut blutende Patienten mit einbezogen, jedoch ist ein Review mit 272.596 Patienten gegenüber der TRISS-Studie mit 838 Patienten sicherlich aussagekräftiger in der Feststellung von Gesamtsterblichkeit, nosokomialer Infektion und MOV bei Anwendung

von Erythrozytenkonzentraten: Die Autoren der Metaanalyse kamen zum Urteil, dass die Verwendung von Erythrozytenkonzentraten bei intensivpflichtigen Patienten mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert waren (). Jedoch sollte bei der Bewertung und Untersuchung von transfusionsassoziierten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen eine kritische Bewertung erfolgen. Patienten mit schwerem Krankheitsprogress erhalten bei gleichzeitig schlechterer Prognose oft komplikationsreichere medizinische Maßnahmen. Diese intensiveren Therapien sind statistisch sowohl mit einem schlechteren Behandlungsverlauf, als auch dem Behandlungsergebnis verknüpft. In klinischen Beobachtungsstudien wird diese statistische Assoziation als „confounding by indication“ beobachtet. So erhalten Patienten mit schlechteren gesundheitlichen Ausgangsbedingungen gegebenenfalls häufiger eine Transfusion. Die nun durchgeführten Transfusionen werden scheinbar als Ursache des schlechteren Verlaufs angenommen (122).

Die in dieser Arbeit durchgeführte Datenanalyse bestätigt die Abnahme der Hb-Werte und der zEV-Werte in der initialen Phase einer Sepsis. In dieser initialen Phase der Abnahme von Hb-Werten, ist mit Hinblick auf die fehlende Korrelation bezüglich Hb-Werten und den tatsächlich verfügbaren zEV, sowie den assoziierten Komplikationen eine kritische Bewertung zur Einleitung einer Transfusionstherapie indiziert.

Die Anwendung von leukozytendepletierten Erythrozytenkonzentraten stellt im klinischen Alltag bei aktiver Blutung und Anämie eine routinierte Maßnahme dar. Sowohl die Übertragung von Infektionen, als auch die Komplikation einer TRALI oder TACO stellen heutzutage eine Rarität dar. So konnten in der Studie von Holst (2014), bei Anwendung einer restriktiven (Hb 7g/dl vs. 10g/dl) Transfusionsstrategie, keine signifikanten Unterschiede in der 90-Tage- und Langzeit-Mortalität bei septischen Schock und Anämie festgestellt werden (84).

Ein häufiger Diskussionspunkt bei durchgeführten Transfusionen scheint die Studienlage und Bewertung von transfusionsassoziierten Immunomodulationen (transfusion-related immunomodulation, TRIM) zu sein.

Als TRIM werden denkbare immunologisch bedingte Veränderungen bezeichnet, welche möglicherweise auf durchgeführte Transfusionen von Blutprodukten zurückzuführen sind. Bei der Durchführung von Transfusionen werden nicht nur die gewünschten Blutbestandteile, sondern auch vorhandene Alloantigene, übertragen. Die nun vorhandenen Antigene können nicht nur das Immunsystem zur Produktion von Antikörpern anregen, sondern auch das Immunsystem in seiner Funktion hemmen (123).

Eine genaue Erklärung bzw. Ursache der TRIM ist jedoch bisher nicht genau klargestellt. Mögliche Theorien gehen davon aus, dass proinflammatorische Effekte durch Freisetzung von Zytokinen aus allogenen Monozyten und T-Zellen entstehen. Weiterhin bewirkt der Kontakt mit Fremdbestandteilen der transfundierten EK eine Aktivierung von neutrophilen Granulozyten. Die neutrophilen Granulozyten bewirken durch deren Zytokinfreisetzung eine immunsuppressive Wirkung (124). Ergänzend werden als mögliche Einflussgrößen einer TRIM die Lagerungsumstände von EKs, sowie die Zeitpunkte der Leukozytendepletion beschrieben (125). So konnte die Studie von Anniss und Sparrow (2006) darstellen, dass die Liegedauer der transfundierten EKs mit erhöhter Adhärenz der transfundierten Erythrozyten am Endothel korrelierten (126). Die Bindung von Erythrozyten an das Gefäßendothel mit nachfolgender Reaktion des Endothels und Gerinnungsaktivierung wurden zu den möglichen Pathomechanismen einer TRIM-Reaktion beschrieben (127).

In Deutschland erfolgt die statistische und wissenschaftliche Aufarbeitung von schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen und Zwischenfällen durch das Paul-Ehrlich-Institut. Es findet die Dokumentation von Verdachtsfällen und bestätigten Fällen anhand eines Hämovigilanzberichtes statt. Die aktuellste Version informiert insgesamt über 856 Meldungen im Jahr 2019. Davon konnte bei 609 Meldungen eine Kausalität mit der Verabreichung von Blutkomponenten bestätigt werden. Die häufigste Zwischenreaktion, welche im Hämovigilanzbericht aufgeführt wird, stellt die akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion (ATR) (insgesamt 243 bestätigte Fälle) dar. Weitere dokumentierte Zwischenreaktionen: Die Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR) (183 Fälle), TACO (51 Fälle), die Hämolytische Transfusionsreaktion (HTR)(50 Fälle), sonstige Ursachen (15 Fälle) und TRALI (3 Fälle)(128) .

Die Anwendung von Erythrozytenkonzentraten mit potentiell übertragenden immunomodulatorischen Faktoren muss demnach gerade zu Beginn der Sepsisphase vorsichtig in Erwägung gezogen werden. Neben der therapieassoziierten Volumendilution von Erythrozyten im Gefäßsystem, findet gerade zu Beginn einer Sepsis eine dysregulierte Immunantwort im Körper statt (21). Eine zusätzliche Konfrontation mit immunomodulatorischen Faktoren der Erythrozytenkonzentrate, könnten die Fehlsteuerung des Immunsystems im Zusammenhang mit einer Sepsis aufrechterhalten bzw. verstärken. Die retrospektive Datenanalyse konnte nachweisen, dass es bereits an Tag 5 wieder zu einem geringen Anstieg der Hb-Werte kam (Tag 4 =

9,54 mg/dl; Tag 5 = 9,59 mg/dl). Eine abwartende Haltung in der Akutphase einer Sepsis, bei zunächst fallendem Hb-Wert scheint demnach nicht abwegig.

Dennoch ist kritisch anzumerken, dass die meisten Studien zu transfusionsassoziierten Komplikationen, auch in Bezug auf immunomodulatorischen Mechanismen, den unterschiedlichen Produkteigenschaften zu wenig Beachtung schenken. Multiple Variablen können zu unterschiedlichen Eigenschaften bei den verwendeten Blutprodukten führen: Technik der Durchführung einer Blutspende, Lagerung der Blutprodukte, Spendereigenschaften und deren Gesundheitsstatus (129). Die beobachteten EK assoziierten Komplikationen einer TRIM werden oftmals in Studien, ohne Bewertung der Blutprodukteigenschaften, als direkte Ursache einer Transfusion gewertet (130). Oftmals stellt eine bestehende Anämie im perioperativen Setting auch eine Indikation zur Transfusion dar (131). Der Zusammenhang aus zuvor bestehender Anämie und der daraus indizierten Transfusion sollte bei Studien zu transfusionsassoziierten Komplikationen die nötige Beachtung und Bewertung finden: Denn eine bestehende Anämie hat unabhängig von einer durchgeführten Transfusion einen maßgeblich negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität des Patienten (132).

Zweck der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist die Abwendung oder Behandlung einer anämischen Hypoxie, um die bedarfsgerechte Gewebeoxygenierung zu ermöglichen (10)(87). Aktuell wird bei Abwesenheit einer akuten myokardialen Ischämie, Blutung oder starke Hypoxämie laut SSC-Leitlinie 2016, die restriktive Transfusionsstrategie von Erythrozytenkonzentraten bei einem Hb-Wert von < 7 g/dl empfohlen (10). Die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten empfiehlt neben der Interpretation der Hb-Werte weitere Parameter zur Einschätzung einer benötigten Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Bei Vorliegen einer Normovolämie mit laborchemisch bestätigter Anämie wird die Zusammenschau von „physiologischen Transfusionstriggern“ empfohlen, um Hinweise auf eine anämische Hypoxie zu erhalten. Hierzu zählen kardio-pulmonale Symptome, ischämietypische EKG-Veränderungen, Kontraktionsstörungen im Echokardiogramm und globale Indizes, welche auf eine unzureichende Sauerstoffversorgung hinweisen. Wie zuvor erwähnt, befürwortet die Querschnittsleitlinie die Zusammenschau von „physiologischen Transfusionstriggern“ unter der Voraussetzung eines normovolämischen Status. Diese Tatsache lässt die Bedeutsamkeit der physiologischen Transfusionstrigger hervorheben: Patienten erhalten im Rahmen einer Sepsis eine bedarfsgerechte Volumentherapie, welche zu einem signifikanten Abfall von Hb-Werten führt. Volumendilution und sinkende Hb-Werte

führen zu nicht-normovolämischen Verhältnissen. Eine Bewertung der anämischen Hypoxie sollte sich demnach mit besonderem Augenmerk an den genannten „physiologischen Transfusionstriggern“ orientieren. Eine alleinige Schlussfolgerung zur Einleitung einer Transfusionsbehandlung bei laborchemisch bestätigter Anämie, erscheint in der Akutphase einer Sepsis demnach unzureichend. Laut Querschnitts-Leitlinie sollte bei bestehender Hypoxie die Entscheidung zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten, anhand der bereits erwähnten hämodynamischen Parameter, so wie den stattgehabten und zu erwartenden Blutverlusten getroffen werden (118).

In der klinischen Routine wird der labortechnisch ermittelte Hb-Wert häufig zur Interpretation einer Anämie herangezogen, obwohl initial keine Anämie bei Patienten mit der Diagnose einer Sepsis vorliegt (86). Die aktuelle Leitlinie fordert in der Sepsisbehandlung eine initiale Kreislaufstabilisierung durch Applikation von Infusionen mit 30ml pro Kilogramm Körpergewicht (11). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass es zu einem volumenabhängigen Abfall der Hb-Werte kam (86). In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde in der Akutphase einer Sepsis sowohl eine Abnahme der Hb-Werte, als auch eine Abnahme der zEV-Werte von Tag 1 bis Tag 5 vernommen. Trotz der Abnahme von Hb-Werten und zEV, konnte keine lineare Korrelation bezüglich der beiden Werte nachgewiesen werden. Damit besteht in der Akutphase einer Sepsis keine Abhängigkeit zwischen dem Abfall der Hb-Werte und den tatsächlich verfügbaren Erythrozyten (zEV). Zusätzlich kommt es bereits an Tag 5 zu einem Anstieg des Hb-Wertes. Ebenfalls ist eine Konzentrierung der zEV-Mittelwerte von 1,30 Liter (Tag 1) hin zu 1,15 Liter (Tag 5) zu vernehmen. Am Ehesten können die fallenden Hb-Werte in der Akutphase einer Sepsis als mögliche Folge einer infusionsassoziierten Hämodilution gewertet werden.

Ob die Berechnung des zEV, nach erwiesen fehlender Korrelation mit den sinkenden Hb-Werten, tatsächlich eine geeignetere Methode zur Indikationsstellung einer Transfusionstherapie ableitet, ist weiterhin fraglich. Denn auch bei den zEV-Werten kommt es in der Akutphase einer Sepsis zu einem Abfall. Die Bewertung der „physiologischen Transfusionstrigger“ sollte weiterhin einen hohen Stellenwert in der Entscheidungsfindung zur Transfusion einnehmen, da die Hb-Werte in der Akutphase einer Sepsis nicht die tatsächlich verfügbaren Erythrozyten wiedergeben.

Das berechnete zEV bietet neben dem im klinischen Alltag verwendeten Hb-Wert, einen weiteren zu prüfenden Parameter zur Bewertung der tatsächlich verfügbaren Sauerstoffträger. Effektiver Nutzen, Fehleranfälligkeit und die Grenzen der zEV-Werte

bei der Bewertung zur Indikationsstellung einer Transfusionstherapie in der Akutphase einer Sepsis könnten die Grundlage zu weiteren Forschungen im Bereich der modernen Sepsistherapie sein.

5. Zusammenfassung

Bei nahezu einem Drittel aller Intensivpatienten wird im Verlauf der Behandlung die Diagnose einer Sepsis gestellt. Die bedarfsadaptierte Infusionstherapie im Rahmen der Akutphase einer Sepsis führt zu einer Verringerung der Hämoglobinkonzentration (86). Dieser Abfall des Hb-Wertes entspricht jedoch nicht einem realen Verlust an Hb. Zirka 40% aller intensivpflichtigen Patienten werden laut einer Studie von Vincent et al. aufgrund einer laborchemisch festgestellten Anämie transfundiert (109). Therapeutisches Ziel der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist die Vermeidung einer manifesten, anämischen Hypoxie (10).

In der klinischen Routine werden die niedrigen Hb-Werte, nach einer Infusionstherapie, unter Umständen als alleiniger Transfusionstrigger verwendet. In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde überprüft, ob die gemessenen Hb-Werte im Rahmen der Akutphase einer Sepsisbehandlung mit den tatsächlichen zEV korrelierten. Diese beiden Parameter wurden mit dem Verfahren nach Spearman auf eine Korrelation überprüft.

Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse konnte an einem Untersuchungskollektiv von insgesamt 247 Patienten (100 ♀, 147 ♂; SAPS 2 42,20 Punkte $\pm$ 11,41) bestätigt werden, dass es im initialen Zeitraum von fünf Tagen nach der Diagnose einer Sepsis zu einem graduellen Abfall von Hb- und zEV-Werten kam. Die Hb-Werte näherten sich am Ende (Tag fünf) der Beobachtungswerte im Bereich 8,7-10,3 mg/dl an, das zEV erreichte an Tag fünf einen engen Wert zwischen 0,98-1,29 Liter. Jedoch konnte keine statistisch signifikante Korrelation von Hb- und zEV-Werten festgestellt werden.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass erniedrigte Hb-Werte - insbesondere nach Volumensubstitution - bei septischen Patienten nicht als alleiniges Transfusionskriterium herangezogen werden sollte. Viel stärker als die absoluten Hb-Werte sollten sowohl physiologische Parameter bezüglich der Transfusionsindikation betrachtet werden. Weitere Untersuchungen und prospektive Studien sollten durchgeführt werden, um die diagnostische Nützlichkeit, Fehleranfälligkeit und auch Grenzen der Verwendung des zEV als mögliches Transfusionskriterium in der Akutphase einer Sepsis festzustellen.

6. Summary

Almost one third of all intensive care patients are diagnosed with sepsis during their treatment. A demand adapted infusion-therapy in the acute phase of sepsis, results in a reduction of hemoglobin concentration (86). However, the following drop of hemoglobin values does not correspond to a real loss of hemoglobin. Nevertheless, a study of Vincent et al. observes the fact, that about 40% of intensive care patients with a decline in hemoglobin values, will be transfused due to an anemia (109). The therapeutic aim of transfusion with erythrocyte concentrates is to avoid anemic hypoxia (10).

In clinical routine, low values of hemoglobin concentration after fluid resuscitation may be used as sole transfusion criteria. In this retrospective data we examined, whether the measured hemoglobin values during the acute treatment of a sepsis correlate with the real circulating erythrocyte volumes. Both parameters were tested to potential correlation with Spearman.

In the context of this retrospective data analysis, testing a sample of 247 patients (100 ♀, 147 ♂; SAPS 2 42.20 points $\pm$ 11.41), the following hypothesis could be confirmed:

Both the measured hemoglobin values and circulating erythrocyte volumes declined gradually in the initial phase of five days. Hb-values got closer to 8,7-10,3 mg/dl at the end of the examination (day five). ZEV reached on day 5 values between 0,98-1,29 Liter. There was no significant statistical correlation between hemoglobin values and real volumes of circulating erythrocytes in the initial treatment time of five days after the diagnosis of a sepsis.

These results suggest that lower hemoglobin values - especially after volume substitution - should not be used as sole transfusion criteria in the acute phase of a septic patient. Rather than absolute hemoglobin values, both physiological parameters should be considered regarding the transfusion indication. Further investigations and prospective studies should be conducted, to determine the diagnostical value, error susceptibility and limits of the circulating erythrocyte volumes, as an alternative transfusion criterion in septic patients.

7. Abkürzungsverzeichnis

2,3-DPG =	2,3-Diphosphoglycerat
ALAT =	Alanin- Aminotransferase
ACCP =	American College of Chest Physician
AP =	Alkalische Phosphatase
aPC =	aktiviertes Protein C
ATR	Akute allergisch/ anaphylaktische Transfusionsreaktion
BMI =	Body-Mass-Index
BV =	Blutvolumen
cGMP =	cyclisches Guanosinmonophosphat
ChE =	Cholinesterase
CRP =	C-reaktives protein
DIC =	Disseminierte intravasale Gerinnung
ESR =	Erythrozytensedimentationsrate
FiO ₂ =	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FNHTR =	Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion
GGT =	Gamma-Glutamyltransferase
GTP =	Guanosintriphosphate
HbA =	Hämoglobin Adult
HbF =	Hämoglobin Fetal
Hb-Wert =	Hämoglobin-Wert
HiB =	Haemophilus Influenza Typ B
Hkt =	Hämatokrit
HTR =	Hämolytische Transfusionsreaktion
IL-10 =	Interleukin-10
IL-6 =	Interleukin-6
iNOS =	induzierbare NO-Synthase
INR =	international normalized Ratio
KGr =	Körpergröße

kgKG =	Kilogramm Körpergewicht
KGw =	Körpergewicht
KHkt =	Körperhämatokrit
LPS =	Lipopolysaccharide
MAP =	Mittlerer Arterieller Druck
MCHC =	Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV =	Mittleres Korpuskuläres Erythrozytenvolumen
MODS =	Multiorganversagen
MOV =	Multiorganversagen
NO =	Stickstoffmonoxid
PAF =	platelet activating factor
PAI-1 =	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
paO ₂ =	Sauerstoffpartialdruck
PCT =	Procalcitonin
PRP =	Polyribosylribitolphosphate
pTT =	partiel thromboplastin time
qSOFA =	quick Sequential Organ Failure Assessment
RBC =	Erythrozytenzahl
RES =	Retikuloendotheliale System
SaO ₂ =	arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS 2 =	simplified acute physiology score 2
SCCM =	Society of Critical Care Medicine
SIRS =	systemic inflammatory response syndrome
SOAP =	Sepsis occurrence in critically ill Patients
SOFA =	Sequential Organ Failure Assessment
SSC =	Surviving Sepsis Campaign
TACO =	Transfusion associated circulatory overload
TNF-alpha =	Tissue necrosis Factor-alpha
TRALI =	Transfusions-related acute lung injury
UDP =	Uridinphosphat

zEV =

zirkulierendes Erythrozytenvolumen

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Studienaufbau der retrospektiven Datenanalyse;	Seite 23
Abbildung 2:	MIE-Diagramm aus dem Betriebshandbuch Advia 120 Hämatologie System;	Seite 28
Abbildung 3:	Verteilung von Alter mit Histogramm;	Seite 35
Abbildung 4:	Quartil-Quartil-Diagramm der Altersverteilung;	Seite 35
Abbildung 5:	Verteilung von Alter mit Boxplot;	Seite 36
Abbildung 6:	Verteilung von Körpergröße mit Histogramm;	Seite 37
Abbildung 7:	Quartil-Quartil-Diagramm der Körpergröße;	Seite 37
Abbildung 8:	Verteilung von Körpergröße mit Boxplot;	Seite 38
Abbildung 9:	Verteilung von Körpergewicht mit Histogramm;	Seite 39
Abbildung 10:	Quartil-Quartil-Diagramm des Körpergewichtes;	Seite 39
Abbildung 11:	Verteilung von Körpergewicht mit Boxplot;	Seite 40
Abbildung 12:	Verteilung von BMI mit Histogramm;	Seite 41
Abbildung 13:	Quartil-Quartil-Diagramm des BMI;	Seite 41
Abbildung 14:	Verteilung von BMI mit Boxplot;	Seite 42
Abbildung 15:	Verteilung von Mittelwert SAPS2 mit Histogramm;	Seite 43
Abbildung 16:	Quartil-Quartil-Diagramm des Mittelwertes von SAPS2;	Seite 43
Abbildung 17:	Verteilung von Mittelwert SAPS2 mit Boxplot;	Seite 44
Abbildung 18:	Verteilung von Differenz der SAPS2-Werte mit Histogramm;	Seite 45
Abbildung 19:	Quartil-Quartil-Diagramm der Differenz von SAPS2-Werten;	Seite 45
Abbildung 20:	Verteilung der Differenz von SAPS2-Werten mit Boxplot;	Seite 46

Abbildung 21:	Boxplots der Abnahme von Hb-Werten Tag 1 bis Tag 5;	Seite 48
Abbildung 22:	Verteilung Hb-Werte an Tag 1 mit Histogramm;	Seite 49
Abbildung 23:	Quartil-Quartil-Diagramm der Hb-Werte an Tag 1;	Seite 49
Abbildung 24:	Verteilung Hb-Werte an Tag 2 mit Histogramm;	Seite 50
Abbildung 25:	Quartil-Quartil-Diagramm der Hb-Werte an Tag 2;	Seite 50
Abbildung 26:	Verteilung Hb-Werte an Tag 3 mit Histogramm;	Seite 51
Abbildung 27:	Quartil-Quartil-Diagramm der Hb-Werte an Tag 3;	Seite 51
Abbildung 28:	Verteilung Hb-Werte an Tag 4 mit Histogramm;	Seite 52
Abbildung 29:	Quartil-Quartil-Diagramm der Hb-Werte an Tag 4;	Seite 52
Abbildung 30:	Verteilung Hb-Werte an Tag 5 mit Histogramm;	Seite 53
Abbildung 31:	Quartil-Quartil-Diagramm der Hb-Werte an Tag 5;	Seite 53
Abbildung 32:	Boxplots der Abnahme von zEV an Tag 1 bis Tag 5;	Seite 55
Abbildung 33:	Verteilung der zEV an Tag 1;	Seite 56
Abbildung 34:	Quartil-Quartil-Diagramm der zEV an Tag 1;	Seite 56
Abbildung 35:	Verteilung der zEV an Tag 2;	Seite 57
Abbildung 36:	Quartil-Quartil-Diagramm der zEV an Tag 2;	Seite 57
Abbildung 37:	Verteilung der zEV an Tag 3;	Seite 58
Abbildung 38:	Quartil-Quartil-Diagramm der zEV an Tag 3;	Seite 58
Abbildung 39:	Verteilung der zEV an Tag 4;	Seite 59
Abbildung 40:	Quartil-Quartil-Diagramm der zEV an Tag 4;	Seite 59
Abbildung 41:	Verteilung der zEV an Tag 5;	Seite 60
Abbildung 42:	Quartil-Quartil-Diagramm der zEV an Tag 5;	Seite 60
Abbildung 43:	Verteilung von Hb-Werten und zEV an Tag 1 in einem Streudiagramm;	Seite 62

Abbildung 44:	Verteilung von Hb-Werten und zEV an Tag 2 in einem Streudiagramm;	Seite 63
Abbildung 45:	Verteilung von Hb-Werten und zEV an Tag 3 in einem Streudiagramm;	Seite 64
Abbildung 46:	Verteilung von Hb-Werten und zEV an Tag 4 in einem Streudiagramm;	Seite 65
Abbildung 47:	Verteilung von Hb-Werten und zEV an Tag 5 in einem Streudiagramm;	Seite 66
Abbildung 48:	Kriterien der SAPS 2-Wertung anhand von Le Gall et al. (1993);	Seite 111

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	SOFA-Kriterien für Organversagen;	Seite 4
Tabelle 2:	Mortalitätswahrscheinlichkeit bei SAPS 2-Wertung;	Seite 24
Tabelle 3:	Mindestanzahl an Patienten zur Bestätigung von Korrelationsindizes;	Seite 31
Tabelle 4:	Übersicht patientenspezifischer Merkmale des Patientenkollektives;	Seite 34
Tabelle 5:	Flüssigkeitsbilanz (ml/kgKG) von Patienten mit Sepsis von Tag 1 bis Tag 5;	Seite 34
Tabelle 6:	Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß des Patientenalters;	Seite 36
Tabelle 7:	Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß der Körpergröße;	Seite 38
Tabelle 8:	Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß des Körpergewichtes;	Seite 40
Tabelle 9:	Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß des BMI;	Seite 42
Tabelle 10:	Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß der SAPS 2.Mittelwerte;	Seite 44
Tabelle 11:	Lagemaß, Quartile und Streuungsmaß der Punktedifferenz der SAPS 2-Werte;	Seite 46
Tabelle 12:	Übersicht Mittelwert, Standardabweichung, Interquartilabstand der Hämoglobinwerte von Tag 1 bis Tag 5;	Seite 47
Tabelle 13:	Übersicht Mittelwert, Standardabweichung, Interquartilabstand der zirkulierenden Erythrozytenvolumina von Tag 1 bis Tag 5;	Seite 54
Tabelle 14:	Analyse der Korrelation von Hb-Wert und zEV an Tag 1;	Seite 62

Tabelle 15:	Analyse der Korrelation von Hb-Wert und zEV an Tag 2;	Seite 63
Tabelle 16:	Analyse der Korrelation von Hb-Wert und zEV an Tag 3;	Seite 64
Tabelle 17:	Analyse der Korrelation von Hb-Wert und zEV an Tag 4;	Seite 65
Tabelle 18:	Analyse der Korrelation von Hb-Wert und zEV an Tag 5;	Seite 66
Tabelle 19:	Bestimmtheitsmaß (R^2) und Signifikanzwerte zwischen zEV und Hb-Wert;	Seite 67

9. Literaturverzeichnis

1. Semmelweis, Ignaz Philipp: Die Ätiologie, der Begriff und die Prophylaxe des Kindbettfiebers. Pest u. a. 1861
2. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34(2):344–53.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992;101(6):1644–55.
4. Hajj J, Blaine N, Salavaci J, Jacoby D. The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. Healthc (Basel, Switzerland) 2018;6(3).
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Making Health Care Safer [Internet]. 2017 [zitiert am 13.03.2019]. Verfügbar unter: www.cdc.gov/vitalsigns/sepsis
6. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Therapy. 2012;10(6):701–6.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003;29(4):530–8
8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016 Feb 23;315(8):775-87.
9. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC TK. Sepsis definitions: time for change. Lancet. 2013;381(9868):774–5.
10. Dellinger R, Levy M, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive care medicine. 2013;41(2):580–637.

11. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997–1000.
12. Phua J, Ngerng W, See K, Tay C, Kiong T, Lim H, et al. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care Med*. 2013;17(5):R202.
13. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–8.
14. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793–800.
15. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–8.
16. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock: Continuing evolution but with much still to be done. *Jama*. 2016;315(8):757–9.
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*. 2016;315(8):762.
18. Medam S, Zieleskiewicz L, Duclos G, Baumstarck K, Loundou A, Alingrin J, et al. Risk factors for death in septic shock: A retrospective cohort study comparing trauma and non-trauma patients. *Medicine*. 2017;96(50):e9241.23.
19. Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T Van Der, Vincent J, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). 2016;315(8):801–10.
20. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Vol. 101, *Chest*. 1992. p. 1644–55.

21. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*. 1989;17(5):389–93.
22. Walker BR et al. Increased Vasoconstrictor Sensitivity to Glucocorticoids in Essential Hypertension. *Hypertension*. 1996;27(2):190–6.
23. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638–52.
24. Cook, R., Cook, D.J. et al. Multiple organ dysfunctions: baseline and serial component scores. *Crit Care Med*. 2001;29:2046–50.
25. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest*. 2000;117(3):841–54.
26. Leclerc, J., PU, Q., Corseaux, D. et al. A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med*. 2000;28:3672–8.
27. Epstein FH, Parrillo JE. Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1471–7.
28. Kayal S, Jaïs JP, Aguiní N, Chaudière J, Labrousse J. Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 1):776–84
29. Matsumoto H, Ogura H, Shimizu K, Ikeda M, Hirose T, Matsuura H, et al. The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–4.
30. Thiel H, Roewer N. *Anästhesiologische Pharmakotherapie. Kardiovaskuläre Pharmakotherapie*. Würzburg: Thieme; 2014:316-17.
31. Beasley D, Eldridge M. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha synergistically induce NO synthase in rat vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1994;266(4 Pt 2):R1197-203.
32. László F, Whittle BJ, Evans SM, Moncada S. Association of microvascular leakage with induction of nitric oxide synthase: effects of nitric oxide synthase

- inhibitors in various organs. *Eur J Pharmacol.* 1995;283(1–3):47–53.
33. Briegel J. Einsatz hämodynamisch aktiver Substanzen bei Sepsis und Multi Organ Dysfunction Syndrome (MODS). *Anästhesiologie Intensivmed.* 2000;41:614–26.
 34. Voerman HJ et al. Pulsatile hormone secretion during severe sepsis: Accuracy of different blood sampling regimens. *Metabolism.* 1992;41(9):934–40.
 35. Altura BM, Altura BT: Peripheral vascular actions of glu- cocorticoids and their relationship to protection in circula- tory shock. *J Pharmacol Exp Therap* 1974; 190: 300-315
 36. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin.* 1993;9(2):313–33.
 37. Thaler J, Pabinger I, Sperr WR, Ay C. Clinical evidence for a link between microparticle-associated tissue factor activity and overt disseminated intravascular coagulation in patients with acute myelocytic leukemia. *Thromb Res.* 2014;133(3):303–5.
 38. Ten Cate JW. Antithrombin-III: clinical significance. *Acta Chir Scand Suppl.* 1982;509:101–3.
 39. Pindur G. Antithrombin und Sepsis. In: Weilemann LS, Schinzel H, editors. *Antithrombin-Diagnostik und Therapie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 1998:31–8.
 40. Levi M, Poll Van der Poll T. Thrombomodulin in sepsis. *Minerva Anesthesiologica.* 2013;79(3):294–8.
 41. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med.* 2000;28(9):44-8.
 42. Faust SN, Heyderman RS, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med.* 2001;29(7):62-8.
 43. Rezaie AR, Doisy EA. Regulation of the Protein C Anticoagulant and Antiinflammatory Pathways. *Current Medicinal Chemistry.* 2010;17(19):2059-69.
 44. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest.* 2001;120(3):915–22.

45. Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW. Klinisches management bei patienten mit sepsis. *Der Anästhesist*. 2003;52(1):3–22.
46. Pötzsch B, Müller-Berghaus G. Hämostaseologie: Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999: 333
47. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327–30.
48. Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child*. 2011;96(11):1066–71.
49. Kim J, Lee H, Shin S. Advances in the measurement of red blood cell deformability: A brief review. *J Cell Biotechnol*. 2015;1:63–79.
50. Bor-Kucukatay M, Wenby RB, Meiselman HJ, Baskurt OK. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(5):H1577–H84.
51. Baskurt OK, Temiz A, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in experimental sepsis. *J Lab Clin Med [Internet]*. August 1997 [zitiert 8. März 2019];130(2):183–90. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9280145>
52. Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(6):645–59.
53. Shurin SB, Anderson P, Zollinger J, Rathbun RK. Pathophysiology of hemolysis in infections with *Hemophilus influenzae* type b. *J Clin Invest*. 1986;77(4):1340–8.
54. Ponte CD, Lewis MJ, Rogers JS. Heinz-body hemolytic anemia associated with phenazopyridine and sulfonamide. *DICP*. 1989;23(2):140–2.
55. Schwarzwald CC. Abnormalities of the erythron. *Equine Sports Medicine and Surgery*. W.B. Saunders;2014:939–73.

56. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2012;12(5):251–6.
57. Haufe CC. Renale Anämie. *Nephrologe*. 2019;14(4):305–17
58. Nemeth E, Ganz T. Anemia of Inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):671–81.
59. G Jansma HBRGEB. Is hemoglobin concentration affected by sepsis in the acute phase? *Crit Care*. 2013;17(Suppl 2):10.
60. Adamzik M, Hamburger T, Petrat F, Peters J, de Groot H, Hartmann M. Free hemoglobin concentration in severe sepsis: methods of measurement and prediction of outcome. *Crit Care*. 2012;16(4):R125.
61. Schaer DJ, Alayash A. Clearance and control mechanisms of hemoglobin from cradle to grave. *Antioxidants & Redox Signal*. 2010;12(2):181-84.
62. Shibayama Y. Sinusoidal circulatory disturbance by microthrombosis as a cause of endotoxin-induced hepatic injury. *J Pathol*. 1987;151(4):315–21.
63. Fisher VR, Scott MK, Tremblay CA, Beaulieu GP, Ward DC, Byrne KM. Disseminated Intravascular Coagulation: Laboratory Support for Management and Treatment. 2013; Verfügbar unter: www.labmedicine.com
64. Piagnerelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Vanhaeverbeek M. Red blood cell desialylation in critically ill patients: An underestimated cause of anemia. *Intensive Care Medicine Annual Update 2006*. 2007;297–305.
65. Nguyen, Ba Vinh et al. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Critical care medicine*. 2003;31(2): 406-10.
66. Piagnerelli M, Boudjeltia Kz, Gulbis B, Vanhaeverbeek M, Vincent J-L. Anemia in sepsis: the importance of red blood cell membrane changes. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2007;9(3):143–9.
67. Nutritional anaemias. Report of a WHO group of experts. World Health Organization - Technical Report Series. 1972;503:1–29.

68. Grehant M QE. Mesures du sang contenu dans l'organisme d'un mam-mifère vivant. Acad Sci Paris. 1882;94:1450.
69. Schmidt D. Die Blutvolumenbestimmung. Z Exper Chir. 1973;6:78–102.
70. Orth, V.H., Rehm, M., Haller, M., Thiel, M., Finsterer U. Die Messung des Blutvolumens – aktueller Stand. Der Anästhesist. 2001;50:562–8.
71. Orth VH, Rehm M, Thiel M, Kreimeier U, Haller M BH et al. First clinical implications of perioperative red cell volume measurement with a nonradioactive marker (sodium fluorescein). Anesthesia and analgesia. 1998;87:1234–1238.
72. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. Surgery. 1962;51(2):224–32.
73. Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an Algorithm to Help the Choice of the Best Transfusion Strategy. Curr Med Res Opin. 1996;13(8):465–78.
74. Chaplin H, Mollison PI, Vetter H. The body/venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range. J Clin Invest. 1953;32(12):1309–16.
75. Molitoris BA, George AG, Murray PT, Meier D, Reilly ES BE al. A Novel Fluorescent Clinical Method to Rapidly Quantify Plasma Volume. Cardiorenal Med. 2019;9(3):168–79.
76. Jia ZS, Xie HX, Yang J, Liu XM, Sun ZQ LJ et al. Total blood volume of Asian patients undergoing cardiac surgery is far from that predicted by conventional methods. J Cardiovasc Surg. 2013;54(3):423–30.
77. Ishii K, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Mizuno T, Yamaguchi J, Onoe S, Watanabe N NM. Impact of the preoperative body composition indexes on intraoperative blood loss in patients undergoing pancreatoduodenectomy. Surg Today. 2021;51(1):52–60.
78. Pham HP, Müller MC, Williams LA 3rd JN. Mathematical model and calculation to predict the effect of prophylactic plasma transfusion on change in international normalized ratio in critically ill patients with coagulopathy. Transfusion. 2016;56(4):926–32.
79. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood. 2006;107(5):1747–50.

80. Adekolu O, Manthous CA. Hemodilution Then Hemoconcentration after Resuscitation of Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *Conn Med*. 2017;81(3):169–71.
81. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2005;105(6):2266–73.
82. Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011;51(2):338–43.
83. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667–74.
84. Hoist LB, Haase N, Wetterslev J et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *New Engl J Med*. 2014;371(15):1381–91.
85. Practice Guidelines for Blood Component Therapy: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996;84(3):732–47.
86. Boerma EC, de Lange F, Kuiper MA, Koopmans M, Kingma WP, Jansma G, et al. 'Sepsis-related anemia' is absent at hospital presentation; a retrospective cohort analysis. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):1–6.
87. A. Sielenkämper. Bluttransfusion und Gewebeoxygenation. *Anästhesiologie Intensivmed*. 2001;42:304–13.
88. Harris N, Kunicka J, Kratz A. The ADVIA 2120 hematology system: Flow cytometry-based analysis of blood and body fluids in the routine hematology laboratory. Vol. 11, *Laboratory Hematology*. 2005;11(1):47–61.
89. Hergert W, Wriedt T. The Mie Theory: Basics and Applications; 2012:53–71.
90. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69–71.
91. Varis E, Pettilä V, Poukkanen M, Jakob SM, Karlsson S, Perner A, et al. Evolution of Blood Lactate and 90-Day Mortality in Septic Shock. A Post Hoc Analysis of the FINNAKI Study. *SHOCK*. 2017;47(5):574–81.

92. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer ; Adam, Kline JA, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study. 2017;45(5):781-789
93. Skoutelis A, Drosou E, Bassaris HP, Gogos CA. Pro- versus Anti-inflammatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsis: A Marker for Prognosis and Future Therapeutic Options. J Infect Dis. 2000;181(1):176–80.
94. Käfer W, Ellwanger B, Steinbach G, Günther KP, Puhl W, Beier W, et al. Perioperativer Verlauf des ProCalcitonin, IL-6, TNF-alpha und CRP bei primärer Knieendoprothetik. Orthopädie und Ihre Grenzgeb. 2003;141(S 1):X73.
95. Brown K, Brain S, Pearson J, Edgeworth J, Lewis S, Treacher D. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. Lancet. 2006;368(9530):157–69.
96. Ellett F, Jorgensen J, Marand AL, Liu YM, Martinez MM, Sein V, et al. Diagnosis of sepsis from a drop of blood by measurement of spontaneous neutrophil motility in a microfluidic assay. Nat Biomed Eng. 2018;2(4):207–14.
97. International Committee for Standardization in Haematology. Recommended Methods for Measurement of Red-Cell a. J Nucl Med. 1980;21(8):793–800.
98. Freitag E, Edgecombe G, Baldwin I, Cottier B, Heland M. Determination of body weight and height measurement for critically ill patients admitted to the intensive care unit: A quality improvement project. Aust Crit Care. 2010;23(4):197–207.
99. Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical IllnessAcute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. JAMA. 2013;310(15):1591–600.
100. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017;45(3):486–552.
101. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, Cunningham DG, Cheung H. Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. Chest. 1985;87(5):585-592.

102. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14453.
103. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. How can CO₂-derived indices guide resuscitation in critically ill patients?. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 11):1528-37.
104. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):82-85. doi:10.1007/s00134-018-5213-x
105. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368–77.
106. Holme S, Elfath MD, Heaton A, Whitley P, McNeil D. Prediction of red cell and blood volumes distribution by various nomograms: do current nomograms overestimate? *Transfusion*. 2008;48(10):910-916.
107. Jacob G, Raj SR, Ketch T, Pavlin B, Biaggioni I, Ertl AC, et al. Postural Pseudoanemia: Posture-Dependent Change in Hematocrit. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(5):611–4.
108. Choudhry NK, Detsky AS, Thavendiranathan P, Bagai A, Ebidia A. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? *J Gen Intern Med*. 2005;20(6):520–4.
109. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499–507.
110. Kirkeboen KA, Strand OA. The role of nitric oxide in sepsis - an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43(3):27
111. Eichelbrönnner O, Sielenkämper A, Cepinskas G, Chin-Yee I, Sibbald W. Endotoxin-induced adhesion of human red blood cells to vascular endothelium does not depend on the presence of leukocytes but is modified by different flow pattern. *Crit Care*. 1998;2(Suppl 1):P007.
112. Groeneveld AB, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery*. 1986;99(2):140–53.
113. Funke B, Brenner T, Henrich M, Hofmann U, Weigand MA, Steppan J, et al.

- Sepsis and Major Abdominal Surgery Lead to Flaking of the Endothelial Glycocalyx. *J Surg Res.* 2009;165(1):136–41.
114. Yang Y, Schmidt EP. The endothelial glycocalyx. *Tissue Barriers.* 2013;1(1):e23494.
 115. van den Berg BM, Vink H, Spaan JAE. The Endothelial Glycocalyx Protects Against Myocardial Edema. *Circ Res.* 2003;92(6):592–4.
 116. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2010;2(3):e2010024.
 117. N von Ahsen, C Müller, S Serke, U Frei KUE. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2630–9.
 118. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409–17.
 119. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2008;36(9):2667–74.
 120. Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al. Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a propensity-matched analysis*. *Crit Care Med.* 2012;40(12):3140-3145.
 121. Muady GF, Bitterman H, Laor A, Vardi M, Urin V, Ghanem-Zoubi N. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):1–8.
 122. Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM): Stellungnahme des Arbeitskreises Blut. *Bundesgesundheitsblatt.* 2020;63(8):1022–4.
 123. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: What does it mean clinically? *Hematology.* 2005;10(Suppl. 1):208–14.
 124. Hart S, Cserti-Gazdewich CN, McCluskey SA. Red cell transfusion and the immune system. *Anaesthesia.* 2015;70:38–45.
 125. Sparrow RL. Red blood cell storage and transfusion-related immunomodulation.

Blood Transfus. 2010;8 (Suppl. 3):26–30.

126. Anniss AM, Sparrow RL. Storage duration and white blood cell content of red blood cell (RBC) products increases adhesion of stored RBCs to endothelium under flow conditions. Transfusion. 2006;46(9):1561–7.
127. Sparrow RL, Healey G, Patton KA, Veale MF. Red blood cell age determines the impact of storage and leukocyte burden on cell adhesion molecules, glycoprotein A and the release of annexin V. Transfus Apher Sci. 2006;34(1):15-23.
128. Funk MB, Heiden M, Müller S, et al. 2021. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG.
129. Sparrow RL. Red blood cell components: time to revisit the sources of variability. Blood Transfus. 2017;15(2):116-125.
130. Wissenschaftliche Erläuterungen zur Stellungnahme Transfusionsassoziierte Immunmodulation (TRIM) des Arbeitskreises Blut. Bundesgesundheitsbl 2020;63:1025–1053
131. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet. 2011;378(9800):1396-1407.
132. Martinsson A, Andersson C, Andell P, Koul S, Engström G, Smith JG. Anemia in the general population: prevalence, clinical correlates and prognostic impact. Eur J Epidemiol. 2014;29(7):489-498.
133. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf

10. Anhang

SAPS II

maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten				
Alter (Jahre)					<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
						7	12	15	16	18
Herzfrequenz (pro Min.)			<40 11	40-69 2	70-119	120-159 4	≥160 7			
Blutdruck (syst., mmHg)			<70 13	70-99 5	100-199	≥200 2				
Temperatur (°C)					<39.0	≥39.0 3				
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder		<100	100-199	≥200	-					
PaO₂ (mmHg) / FiO₂		11	9	6						
Urinausscheidung (L/Tag)			<0.5 11	0.5-0.99 4	≥1,0					
Harnstoff (mg/dl) oder					<60	60-179	≥180			
Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)					<28	28-83 6	≥84 10			
Leukozyten (10 ³ /mm ³)				<1.0 12	1.0-19.9	≥20 3				
Kalium (mmol/L)				<3 3	3.0-4.9	≥5.0 3				
Natrium (mmol/L)				<125 5	125-144	≥145 1				
Serum Bikarbonat (mEq/L)			<15 6	15-19 3	≥20					
Bilirubin (mg/dl)					<4.0	4.0-5.9 4	≥6.0 9			
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6 26	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15					
Vorerkrankungen					-	metastas. Karzinom 9	maligne hämatolog. Erkr. 10			AIDS 17
Zuweisung auf ICU					elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP) 6	ungeplant chirurgisch 8			

Le Gall et al. „A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.“ JAMA (1993) 270: 2957-63

Abb. 48: Kriterien der SAPS 2-Wertung anhand von Le Gall et al. (1993)(119).

11. Publikationsverzeichnis

Posterpräsentation:

Banachewitsch A., Baumann H., Henrich M.: Korrelation von Hämoglobinwerten und zirkulierenden Erythrozytenvolumina in der Akutphase einer Sepsis; Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Hamburg 2019.

Artikel in European Journal of Medical Research (eingereicht 12/2020):
EJMR-D-21-01404

Banachewitsch A., Nöske E, Baumann H., Drognitz O, Henrich M.: Correlation of hemoglobin values and circulating erythrocyte volumes in the acute phase of sepsis – A retrospective cohort study. European Journal of medical research (EJMR-D-21-01404).

12. Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

13. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei **Prof. Dr. Michael Henrich D. Phil** und **Dr. med. Heiko Baumann** bedanken. Von Beginn an erhielt ich eine wissenschaftliche und wertschätzende Unterstützung.

Die entschlossene und lebenslange Unterstützung in allen Lebenslagen erfahre ich durch meine Mutter **Taja Banachewitsch** und meinen Vater **Aleksandr Banachewitsch**. Ohne meine Eltern wäre das Medizinstudium und diese Arbeit nicht möglich gewesen. Herzlichsten Dank.

Danke an meine Freundin **Nikola Vater** für ihre unermessliche Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit. Aufrichtigen Dank an all meine Freunde, insbesondere **Karl-Heinz Darweger**, die mich begleiten, bereichern und gemeinsam die Freude und den Erfolg teilen können.

14. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus dieser Version der Arbeit entfernt.