

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Sedding)

Prognostische Bedeutung von Brain Natriuretic Peptide bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Kai Jörg Spindler
geboren am 29.12.1987 in Dippoldiswalde

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Henning Ebelt (Erfurt)
2. Prof. Dr. med. Sabine Blaschke (Göttingen)
3. Prof. Dr. med. Hans-Jörg Busch (Freiburg)

03.04.2018

07.01.2019

Referat

Im Rahmen einer Sepsis ist die Störung von Organfunktionen ein wichtiger pathophysiologischer Aspekt, welcher wesentlich zur Prognose der Patienten beiträgt. In der vorliegenden Studie wurde prospektiv untersucht, ob bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein Zusammenhang zwischen dem Plasmaspiegel des Brain Natriuretic Peptide (BNP) und dem weiteren klinischen Verlauf besteht.

Im Zeitraum vom 09.09.2010 bis 21.01.2012 wurden volljährige Patienten, die in der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit einer ambulant erworbenen Sepsis vorstellig wurden (Verdacht/Nachweis einer Infektion sowie ≥ 2 SIRS-Kriterien erfüllt), in die ProFS²-Studie eingeschlossen. Bei den Patienten wurden standardisiert klinische Parameter und Laborwerte einschließlich BNP erhoben. Als primärer Endpunkt der ProFS²-Studie wurde die 30-Tage-Letalität definiert, weitere klinische Endpunkte waren das Auftreten einer Beatmungspflichtigkeit oder die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Insgesamt 341 Patienten wurden in die ProFS² Studie eingeschlossen. Bei 207 Patienten wurde ein BNP-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme erhoben. Es besteht ein signifikanter Unterschied der BNP-Werte bei stationärer Aufnahme zwischen der Gruppe der innerhalb von 30 Tagen Verstorbenen und der Überlebenden [494 pg/ml vs. 285 pg/ml, $p < 0,05$].

Aus der ROC-Analyse für den Endpunkt 30-Tages-Letalität errechnet sich gemäß Youden-Index der optimale Cutpoint mit 325 pg/ml BNP bei einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 55%. Patienten mit einem BNP ≥ 325 pg/ml haben eine höhere 30-Tage-Letalität [22% vs. 9,1%, $p < 0,05$], erleiden häufiger ein dialysepflichtiges Nierenversagen [17% vs. 6,5%, $p < 0,05$] und müssen häufiger invasiv beatmet werden [21% vs. 7,5%, $p < 0,01$]. Im Regressionsmodell stellt ein Überschreiten des Grenzwertes eine signifikante Risikoerhöhung hinsichtlich der Erfüllung der klinischen Endpunkte dar. Im multivariaten Regressionsmodell ist das Maß der Krankheitsschwere der stärkste Prädiktor für die Prognose der Patienten. Ein Wert oberhalb des BNP-Cutpoints stellt dann keine signifikante Risikoerhöhung für den primären klinischen Endpunkt dar. Bei Patienten in der Frühphase einer ambulant erworbenen Sepsis korreliert die Höhe des BNP-Serumspiegels zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mit einer gesteigerten Mortalität und dem Auftreten einer Beatmungspflichtigkeit und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie im weiteren klinischen Verlauf. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vergleichbaren Studien und sprechen erneut für die prognostische Bedeutung dieses Parameters.

Spindler, Kai Jörg: „Prognostische Bedeutung von Brain Natriuretic Peptide bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis“, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 68 Seiten, 2018

1. EINLEITUNG	1
1.1. Sepsis und Systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom	1
1.1.1 Definitionen	1
1.1.2 Epidemiologie.....	3
1.1.3 Pathogenese	4
1.1.4 Ambulant erworbene Sepsis	7
1.2 Septische Kardiomyopathie	8
1.2.1 Historie und Definition	8
1.2.2 Quantifizierung und Diagnose.....	9
1.2.3 Epidemiologie.....	10
1.3 Brain Natriuretic Peptide (BNP).....	11
1.3.1 Struktur und Entdeckung.....	11
1.3.2 Synthese	12
1.3.3 Rezeptoraktivität und Wirkung	13
1.3.4 Stellenwert in der Diagnostik der akuten und chronischen Herzinsuffizienz	13
2. ZIELSTELLUNG	18
3. MATERIAL UND METHODEN.....	19
3.1 Studie	19
3.2 Patienteneinschluss.....	19
3.3 Datenerfassung	20
3.4 Laborchemische BNP-Bestimmung.....	22
3.5 Statistische Auswertung.....	22
3.5.1 Logistische Regressionsanalysen.....	23
3.5.2 Cutpoint-Ermittlung mittels Youden-Index	23
4. ERGEBNISSE.....	24
4.1 Patientencharakterisierung	24
4.2 BNP-Plasmaspiegel bei stationärer Aufnahme	28
4.3 Korrelationen	32
4.4 Klinische Endpunkte	36
4.5 Cutpoint-Ermittlung für den BNP-Plasmaspiegel bei stationärer Aufnahme ..	37
4.5.1 ROC-Analyse	37
4.5.2 Youden-Index	38

4.6 Analyse des berechneten und gebräuchlicher Cutpoints hinsichtlich klinischer Endpunkte	38
4.7 Logistische Regressionsanalysen für klinische Endpunkte	41
4.7.1 Univariat binär logistische Regressionsanalyse.....	41
4.7.2 Klinischer Endpunkt 30-Tages-Letalität	43
4.7.3 Klinischer Endpunkt Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	44
4.7.4 Klinischer Endpunkt Notwendigkeit einer invasiven Beatmung	45
5. DISKUSSION	46
5.1 Beurteilung Patientenkollektiv und Datenerhebung	46
5.2 Ergebnisbeurteilung.....	47
5.2.1 Korrelationen	47
5.2.2 Regressionsmodelle.....	48
5.2.3 BNP-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und klinisch gebräuchliche Cutpoints.....	50
5.2.4 Prognostische Bedeutung des errechneten BNP-Cutpoints bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis im Vergleich	51
5.2.5 Ist der BNP-Plasmaspiegel ein geeigneter Parameter zur Beschreibung der septischen Kardiomyopathie?	54
6. ZUSAMMENFASSUNG	56
7. LITERATURVERZEICHNIS	58
8. THESEN	68

Abkürzungsverzeichnis

ACP	Afterload-related Cardiac Performance
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	Area under the curve
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BMI	Body Mass Index
CI	Cardiac Index
CPI	Cardiac Power Index
CNP	C-type Natriuretic Peptide
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
ESC	European Society of Cardiology
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
NPR-A	Natriuretic Peptide Receptor A
n. t.	nicht getestet
n. s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
paCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
ROC	Receiver Operating Characteristic
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TSST	Toxic Shock Syndrom Toxin
TLR	Toll Like Rezeptor
vgl.	vergleiche
vs.	versus
Z. n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1. Sepsis und Systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom

1.1.1 Definitionen

Bereits 1914 definierte W. Schottmüller: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ [1].

Erweitert um die immunologische Reaktion des Körpers lautet eine heute gängige Definition: „Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen“ [2].

Eine Definition, bei welcher nicht die Pathophysiologie, sondern die klinischen und paraklinischen Diagnosekriterien im Vordergrund stehen, wurde erstmals 1991 auf einer Konsensuskonferenz des „American College of Chest Physicians“ (ACCP) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) festgelegt und unterscheidet die Begrifflichkeiten „Systemic Inflammatory Response Syndrom“ (SIRS) und Sepsis [3].

Tabelle 1: Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock nach der Konsensuskonferenz von 1991 [3]

Begriff	Kriterien
SIRS	Systemisch-entzündliche Reaktion auf verschiedene schwere klinische Insulte, charakterisiert durch zwei oder mehr der folgenden Symptome: <ol style="list-style-type: none">1. Körpertemperatur $>38,0\text{ C}^\circ$ oder $<36,0\text{ C}^\circ$2. Herzfrequenz $>90/\text{min}$3. Atemfrequenz $>20/\text{min}$ oder $\text{paCO}_2 <32\text{mmHg}$4. Leukozyten $>12.000/\text{mm}^3$ oder $<4.000/\text{mm}^3$, oder $>10\%$ unreife (stabförmige) Formen

Sepsis	Erfüllte Kriterien des SIRS als systemische Reaktion auf eine Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis, assoziiert mit einer der folgenden Organdysfunktionen: 1. akute Enzephalopathie 2. Thrombozytopenie 3. arterielle Hypoxämie unter Raumlüftung oder Missverhältnis paO_2/FiO_2 -Verhältnis unter Sauerstoffapplikation 4. renale Dysfunktion, definiert durch Oligurie oder Kreatininanstieg 5. Metabolische Azidose
Septischer Schock	Sepsisinduzierter Schock mit Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution, einhergehend mit Hypoperfusionszeichen oder Organdysfunktionszeichen. Dem Stadium des septischen Schocks werden auch Patienten zugeordnet, welche mit inotropen oder vasokonstriktiven Substanzen nicht mehr hypotensiv sind, aber dennoch Zeichen der Hypotension oder Organdysfunktion aufweisen.

paCO₂ = Kohlendioxidpartialdruck, SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome

Die in Deutschland 2010 erstellte und bis 2015 offiziell gültige S2-Leitlinie "Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis" empfiehlt ebenfalls, Sepsis anhand der o.g. Kriterien der Konsensuskonferenz von 1991 zu definieren [4].

In Abgrenzung von der Sepsis kann eine nicht-infektiöse systemische Entzündung im Sinne eines SIRS auch durch schwere klinische Insulte wie Verbrennungen, Traumata und Pankreatitiden hervorgerufen werden. Gekennzeichnet durch ein hohes Maß an diagnostischer Sensitivität und eine geringe Spezifität, ist der klinische Gebrauch der o.g. Kriterien eingeschränkt [5,6]. Um die Spezifität der Kriterien zu erhöhen und somit eine bessere Abgrenzung zur SIRS zu schaffen, wurde 2001 auf einer weiteren Konsensuskonferenz eine Liste laborchemischer, klinischer und hämodynamischer Parameter erarbeitet, welche bei der Diagnosestellung helfen können, aber nicht integraler Bestandteil selbiger sein müssen [7].

Im Jahr 2016 erfolgte eine erneute Aktualisierung der Diagnosekriterien. Das Krankheitsbild Sepsis wird nun als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperantwort auf eine Infektion“ definiert [8]. Die SIRS-Kriterien finden keinen Eingang mehr in die Diagnosestellung, hierfür wird erneut eine mangelnde Spezifität der Kriterien angeführt. Neuer zentraler Aspekt der Diagnosestellung ist der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment). Im Rahmen dieses Scores erfolgt eine Bewertung der Organfunktion anhand sechs verschiedener Kriterien. Als Screening-Tool dient eine Vereinfachung des SOFA-Scores, der sogenannte qSOFA. Das vorangestellte "q" steht für "quick" und soll die Möglichkeit einer einfachen und schnellen Diagnosestellung betonen.

Die Diagnose Sepsis kann nun gestellt werden, wenn im Rahmen einer Infektion mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$
2. Systolischer Blutdruck $\leq 100\text{mmHg}$
3. Veränderung der Bewusstseinslage

Der Schweregrad "Schwere Sepsis" entfällt. Ein septischer Schock liegt nun definitionsgemäß vor, wenn zusätzlich zu oben genannten Diagnosekriterien in Abwesenheit von Hypovolämie der Einsatz vasopressiver Substanzen notwendig ist, um einen mittleren arteriellen Druck von 65mmHg aufrechtzuerhalten, und ein Serumlaktat von $\geq 2\text{mmol/l}$ vorliegt [8].

1.1.2 Epidemiologie

Die Sepsis-Inzidenz in den USA belief sich im Jahr 2000 auf 660.000 Fälle und betraf damit 240,4 Patienten pro 100.000 Einwohner. 1979 erkrankten 164.072 Patienten, dies entsprach 82,7 Patienten pro 100.000 Einwohner. Dieser steigenden Inzidenzrate von durchschnittlich jährlich 8,7% steht eine kontinuierlich sinkende Mortalität von 27,8% auf 17,9% gegenüber. Insgesamt verdreifachte sich die Anzahl der Todesfälle von jährlich ca. 43.579 auf ca. 120.491 [9]. Der Anstieg der Inzidenz wird mit der erhöhten Frequenz multiresistenter Keime [10], einer häufiger vorliegenden Immunsuppression der Patienten sowie geänderten Diagnosekriterien erklärt [9].

In Deutschland wird die Inzidenz der Sepsis, basierend auf einer Multicenter-Studie aus dem Jahr 2004, auf 79.000 Fälle, die der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf 75.000 Fälle jährlich geschätzt. Dies entspricht einer Inzidenzrate von 116 bzw. 110 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die 90-Tage-Mortalität der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock betrug dabei 54% [11].

1.1.3 Pathogenese

Alle Klassen von Mikroorganismen können durch Aktivierung von körpereigenen Mediatorzellen (z.B. Granulozyten und Mastzellen) eine Mediator-Kaskade auslösen, welche zum klinischen Krankheitsbild der Sepsis führt. Die modulatorische Wirkung der körpereigenen Mediatoren wie auch die direkte Wirkung bakterieller Toxine kann zu Organdysfunktionen und der damit verbundenen Klinik führen.

Die heutige Vorstellung von der Pathophysiologie der Entstehung einer Sepsis gestaltet sich wie folgt:

Nach der Etablierung eines infektiösen Fokus erfolgt zunächst die Aktivierung von Abwehrmechanismen des Körpers, welche die Abtötung der Keime und die Neutralisierung von Toxinen zum Ziel haben. Versagen diese Mechanismen, kommt es zur hämatogenen Streuung von Mikroorganismen, Bestandteilen oder Stoffwechselprodukten selbiger. Das Ausmaß der Blutbahninvasion und die spezifische Immunantwort wird zum einen von der Funktion der körpereigenen Abwehrmechanismen sowie bestehenden Begleiterkrankungen und zum anderen von der Zahl und Virulenz der Erreger bestimmt [2,12]. Generell können proinflammatorische wie auch antiinflammatorische Reaktionen des Immunsystems zu Sekundärschäden als Folge der Sepsis führen. Während die proinflammatorische Immunantwort, welche der Eliminierung des Pathogens dient, für Kollateralschäden am körpereigenen Gewebe verantwortlich gemacht wird, führt die antiinflammatorische Antwort, welche eben jene Gewebsschäden verhindern soll, zu einer erhöhten Anfälligkeit für Folgeinfektionen bzw. zur Ausdehnung der Primärinfektion [12].

Strukturelle Bestandteile bzw. Stoffwechselprodukte von Bakterien, welche zur Aktivierung des Immunsystems führen, sind vor allem:

- Lipopolysaccharide (Endotoxin) aus der Hüllmembran gramnegativer Bakterien
- Peptidoglykane und Lipoteichonsäure aus der Zellwand grampositiver Bakterien
- Superantigene grampositiver Bakterien, wie z. B. Toxic Shock Syndrom Toxin (TSST) und Streptokokken Pyogenes Exotoxin (SPE)

Die Identifikation genannter Strukturen und die Aktivierung der körpereigenen Immunantwort geschehen durch den Organismus auf verschiedenen Wegen:

Endotoxin bindet zunächst an lipopolysaccharide-binding-protein (LBP), wodurch die Toxizität von Endotoxin entscheidend gesteigert wird. Die Bindung an die Zielzellen erfolgt im Anschluss über den membranständigen CD14-Rezeptor, welcher unter anderem auf der Oberfläche von Makrophagen und Monozyten zu finden ist [13], aber auch in löslicher Form existiert und so an eigentlich CD14-negative Zellen wie Fibrozyten, vaskuläre Endothelzellen oder dendritische Zellen binden kann. Gelöstes CD14 wird auch im Serum Gesunder nachgewiesen, ist bei einer Sepsis allerdings in höheren Konzentrationen zu finden [14]. Da jedoch keine transmembranäre Domäne für CD14 existiert, kann auf diese Weise nicht die Aktivierung der Zielzellen stattfinden. Als aktivierendes und signaltransduzierendes Molekül der Kaskade wurde nach der Entdeckung der Familie der Toll Like Rezeptoren schließlich der Toll Like Rezeptor 4 (TLR 4) identifiziert [15,16]. Auch andere bakterielle Bestandteile wie Peptidoglykan und Lipoteichonsäure führen über CD14 und TLR zur Aktivierung von Zielzellen [17]. Es wurden in der Familie der TLRs auch andere Vertreter gefunden, welche bakterielle Proteine erkennen und so Zielzellen aktivieren. Beispielsweise registriert TLR 2 weitere Zellwandbestandteile grampositiver Bakterien [18] und TLR 5 erkennt Flagellin, ein Strukturprotein der bakteriellen Geißel [19].

Nach Aktivierung der TLRs durch die Triggersubstanzen folgt die Freisetzung verschiedener Zytokine, wie des Tumornekrosefaktors α (TNF- α) oder der Interleukine 1 und 6 (IL-1, IL-6), die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, Elastasen-Freisetzung und Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen und Granulozyten. Einen Überblick über diese Kaskaden liefert Abbildung 1.

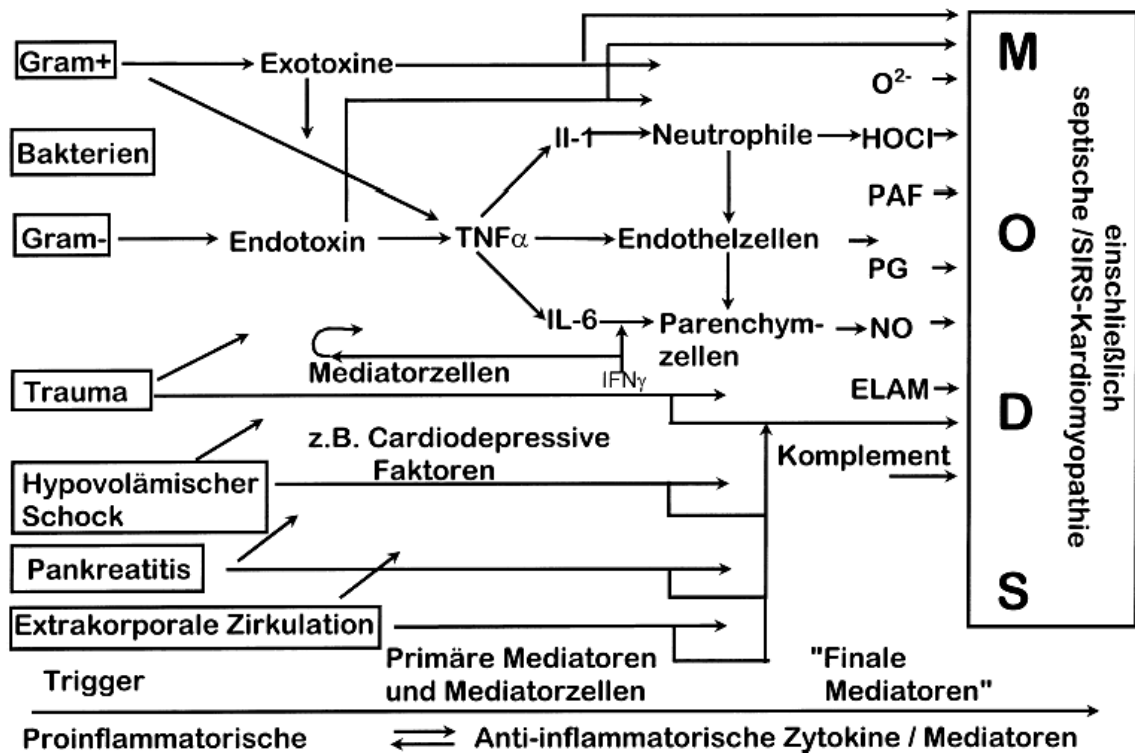


Abbildung 1: Toxin- und Mediatornetzwerk bei Sepsis und SIRS [2]

Die genannten Superantigene können durch direkte T-Zell-Aktivierung zu einer massiven Zytokinfreisetzung, insbesondere von TNF- α , führen. Darüber hinaus konnte für TSST eine Interaktion mit Lipopolysacchariden nachgewiesen werden, welche zu einer erheblichen Wirkverstärkung führt [20]. Diese Abläufe haben die Zerstörung der Bakterien und deren Toxine zum Ziel, können allerdings durch die hohe Aggressivität der Mediatoren auch zu einer Schädigung des Organismus führen.

Die multifaktorielle Genese septischer Endorganschäden ist noch nicht komplett verstanden. Neben einer Sauerstoffangebotsstörung durch Makrozirkulationsstörung und mikrovaskuläre Gefäßverschlüsse durch eine prokoagulatorische Gleichgewichtsverschiebung [21] kommt es durch die Einwirkung zytotoxischer Mediatoren und Bakterientoxine zu einer Sauerstoffverwertungsstörung [22]. Dies hat eine Gewebshypoxie mit Gewebsschädigung zur Folge, welche verschiedene Organsysteme betreffen und so zum Vollbild des Multiorgan dysfunktionssyndroms (MODS) führen kann.

1.1.4 Ambulant erworbene Sepsis

Eine Sepsis kann entweder ambulant erworben sein („community acquired“) oder nosokomial als Folge einer im Krankenhaus erworbenen Infektion („hospital acquired“) auftreten. Die meisten erhobenen Daten betrachten gemischte Populationen bezogen auf den Ursprung der Infektion. Nur eine überschaubare Anzahl von Publikationen beschäftigt sich streng mit dem Krankheitsbild der ambulant erworbenen Sepsis, wobei der Fokus dabei meist auf der schweren Sepsis und dem septischen Schock liegt [23–26].

Als häufigster Infektionsfokus wird bei der ambulant erworbenen Sepsis eine pneumogene Infektion gefunden. So betrug in den publizierten Kollektiven der Anteil ambulant erworbener Pneumonien als Infektionsfokus zwischen 61 und 66% am Gesamtkollektiv. Weit weniger häufig finden sich in absteigender Zahl abdominelle, urogenitale und sonstige Ursachen der Infektion [23,25].

Bei jedem zweiten Patienten findet sich eine positive Blutkultur. Die Keime entstammen sowohl dem grampositiven als auch dem gramnegativen Spektrum. Die drei häufigsten nachgewiesenen Keime sind:

- Streptococcus pneumoniae
- Escherichia coli
- Staphylococcus aureus

[23,24,26]

Die Mortalität der Patienten mit ambulant erworbener Sepsis im Stadium der schweren Sepsis oder des septischen Schocks wird bei einer Patientennachbeobachtung bis Entlassung aus dem Krankenhaus oder Tod zwischen 23 und 38% angegeben [23–26] und liegt damit unter den 54% der deutschen Prävalenzstudie [11]. Diese weist allerdings ein gemischtes Kollektiv den Ursprung der Infektion betreffend und eine Nachbeobachtungszeit von 90 Tagen auf.

1.2 Septische Kardiomyopathie

1.2.1 Historie und Definition

Im Rahmen der Systemerkrankung Sepsis kann es durch genannte Kaskaden zu einer Vielzahl von Endorganschäden kommen. Neben Einschränkungen der pulmonalen und renalen Funktion findet sich auch häufig ein funktionelles kardiales Defizit.

Eine myokardiale Beteiligung, im Sinne einer reduzierten Ejektionsfraktion bei Patienten im septischen Schock, konnte erstmals von einer Arbeitsgruppe um JE Parillo in den achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts mittels Radionuklid-Ventrikulographie nachgewiesen werden [27]. Schon damals wurde die Hypothese einer „depressant substance“ formuliert, welche für die passagere Einschränkung der Herzauswurfleistung verantwortlich schien [28]. Transthorakale Echostudien von Jardin fanden 1990 ähnliche Ergebnisse der myokardialen Depression bei Patienten im septischen Schock [29]. Erste Ergebnisse auf der Suche nach verantwortlichen Mediatoren zeigten Natanson et al. schon 1989 im Tiermodell. TNF- α wurde als erstes Zytokin als Depressor der Herzfunktion identifiziert [30], später folgten andere kardiodepressiv wirkende Mediatoren, wie z.B. Interleukin-1 β , Interleukin-6, Pseudomonas-Exotoxin, Lipopolysaccharide (Endotoxin) und reaktive Sauerstoffspezies [31–33].

Wesentliches Merkmal der kardialen Funktionseinschränkung im Rahmen der Sepsis ist ein Missverhältnis aus starker Vasodilatation mit dadurch bedingter Nachlastsenkung und der nachfolgend nur unzureichenden Steigerung des Herzzeitvolumens. Links- und auch rechtsventrikuläre Auswurfvolumina sind im Verhältnis zur stark verminderten Nachlast nicht adäquat gesteigert bzw. konstant oder teilweise sogar vermindert [34].

Neben dieser relativen Minderung der kardialen Pumpleistung findet sich bei Patienten mit einer septischen Kardiomyopathie eine Störung der autonomen kardialen Funktion. Es konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Herzfrequenzvariabilität, als Merkmal der autonomen Dysfunktion, mit einer schlechteren Prognose der Patienten einhergeht und auch das Ausmaß dieser Funktionseinschränkung mit einer Prognoseverschlechterung korreliert [35]. Die Einschränkung der autonomen Herzfunktion geht allerdings nicht mit einem gesteigerten Auftreten von supraventrikulären oder ventrikulären Arrhythmien einher [36]. Für die verminderte

Herzfrequenzvariabilität in Verbindung mit einer gesteigerten Ruheherzfrequenz wird Lipopolysacchariden (Endotoxin) eine zentrale Rolle zugeschrieben. So konnte nachgewiesen werden, dass bereits die Injektion kleinster Endotoxin-Dosen zu einer vorübergehenden Herzfrequenzstarre führen kann [37]. Diese Wirkung kann teilweise durch eine Beeinflussung des Schrittmacherstroms I_f der kardialen Schrittmacherzellen erklärt werden, was für murine Sinusknotenzellen experimentell nachgewiesen werden konnte [38,39].

1.2.2 Quantifizierung und Diagnose

Die Diagnose und Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie gelingt vor allem durch Messung der Hämodynamik des septischen Patienten. Im üblichen invasiven hämodynamischen Monitoring auf der Intensivstation mittels Pulmonalarterienkatheter oder Verfahren der Pulskonturanalyse werden als zentrale Parameter das Herzzeitvolumen sowie der systemische Gefäßwiderstand erhoben. Wie bereits beschrieben, eignet sich die isolierte Betrachtung des Herzzeitvolumens ohne Berücksichtigung der kardialen Nachlast nicht zur Einschätzung einer septischen Kardiomyopathie [34].

Beim Vorliegen einer septischen Vasoplegie ist zur Sicherstellung der peripheren Perfusion bei herabgesetztem Gesamtwiderstand eine deutliche Steigerung des Herzzeitvolumens notwendig. Das isoliert gemessene Herzzeitvolumen kann so bei Nutzung der üblichen Normwerte als normwertig oder gesteigert gemessen werden, obwohl der eigentliche Bedarf zur Perfusionssicherung deutlich höher wäre. Die Verwertbarkeit und Beurteilbarkeit der gemessenen Werte kann durch den Bezug von Herzzeitvolumen zu systemischem Gesamtwiderstand verbessert werden. Dies ermöglicht eine Vergleichbarkeit der Kreislaufgröße intraindividuell zu verschiedenen Messzeitpunkten wie auch interindividuell.

Zu diesem Zweck wurde ein mathematisches Modell entwickelt, welches eine Quantifizierung der Herzleistung in Relation zum systemischen Widerstand ermöglicht. Durch den Nachweis eines nicht-linearen Zusammenhangs zwischen Herzzeitvolumen und Nachlast bei Patienten mit septischem MODS gelang es ein Modell zu entwickeln, welches es erlaubt, für jeden beliebig anzunehmenden systemischen Gefäßwiderstand (SVR) ein theoretisch adäquates Herzzeitvolumen zu berechnen. Das Verhältnis von tatsächlich gemessenem Herzzeitvolumen zu theoretisch adäquatem Herzzeitvolumen

wird als nachlastbezogene Herzleistung bezeichnet („afterload-related cardiac performance“ (ACP), Einheit: Prozent des angenommenen Normalwerts) [40].

Sowohl für Patienten mit Sepsis auf der Intensivstation als auch für Patienten mit ambulant erworbener Sepsis konnte eine Prognoserelevanz der ACP nachgewiesen werden. Patienten, welche bei Aufnahme ins Krankenhaus mit ambulant erworbener Sepsis eine erniedrigte ACP aufwiesen, hatten ein erhöhtes Risiko, innerhalb von 28 Tagen zu versterben. Diese prognostische Relevanz war in der genannten Studie für die üblichen Parameter "cardiac index" (CI = Herzminutenvolumen/Körperoberfläche) und "cardiac power index" (CPI = CI x mittlerer arterieller Druck x 0,0022) nicht nachzuweisen. Darüber hinaus bestand eine bessere Korrelation der ACP zum APACHE-II-Score als Maß der Krankheitsschwere, als dies für den CI und CPI galt [41].

Ein weiteres diagnostisches Mittel zur Einschätzung der kardialen Beteiligung bei Patienten mit Sepsis kann die transthorakale oder transösophageale echokardiographische Untersuchung sein. Ob eine verlässliche Vergleichbarkeit der auf diese Weise erhobenen Werte mit invasiv hämodynamisch gewonnenen Daten besteht, ist letztlich nicht eindeutig beantwortet. So wurde zum einen nachgewiesen, dass eine starke Korrelation ($r=0,86$, $p<0,001$) zwischen den Ergebnissen der transthorakalen Echokardiographie und denen der invasiv hämodynamischen Messung (Vigileo) in der Bestimmung der kardialen Auswurfleistung besteht und somit die Aussagekraft der Methoden als vergleichbar angesehen werden kann [42]. Andererseits wurde diese Vergleichbarkeit aber auch durch den Nachweis häufiger und ausgeprägter Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Echokardiographie und der invasiven Hämodynamik-Messung (Rechtsherzkatheter, Thermodilutionsmethode) bei Patienten mit septischem Schock in Frage gestellt [43]. Die echokardiographische Untersuchung ist zudem einer starken Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers unterworfen [44,45].

1.2.3 Epidemiologie

Da es, wie dargestellt, verschiedene Verfahren zur Diagnosestellung und keine einheitlichen Grenzwerte zur Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie gibt, unterscheiden sich die Prävalenzen in publizierten Patientenkollektiven teilweise erheblich. Insgesamt kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die kardiale

Funktionseinschränkung aber insbesondere im septischen Schock eine häufige Komplikation darstellt: Schon in einem 1983 erhobenen Patientenkollektiv, welches einen Tag nach Diagnose eines septischen Schocks untersucht wurde, fand sich eine Prävalenz der linksventrikulären Funktionseinschränkung von 65%. Hier wurde als pathologisch eine Ejektionsfraktion von <40% definiert, alle Patienten wurden mittels Radionuklid-Cineangiographie untersucht [46]. Andere Untersuchungen fanden sechs Stunden nach Diagnose des septischen Schocks eine Prävalenz der linksventrikulären Funktionseinschränkung von ca. 20% mit einem Anstieg auf ca. 60% innerhalb von drei Tagen nach Diagnosestellung. Als linksventrikuläre Funktionseinschränkung wurde hier eine Ejektionsfraktion von <45% definiert. Die Ergebnisse wurden mittels transösophagealer Echokardiographie ermittelt [47,48].

Bei Patienten mit einem Multiorgandysfunktions-Syndrom im Rahmen einer Sepsis hatten nur 17% eine normale oder nahezu normale nachlastbezogene Herzleistung [49].

1.3 Brain Natriuretic Peptide (BNP)

1.3.1 Struktur und Entdeckung

Das humane Brain Natriuretic Peptide ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon aus der Gruppe der kardialen natriuretischen Peptide, zu welcher neben BNP auch das Atrial Natriuretic Peptide (ANP) und das C-Type Natriuretic Peptide (CNP) gehören. Da BNP 1988 erstmals aus Schweinehirnen isoliert werden konnte, wurde "Hirn" („brain“) im Namen verankert [50], gleichwohl heute bekannt ist, dass der Großteil der Synthese des Peptides in den Kardiomyozyten stattfindet [51]. Das initial synthetisierte Prohormon proBNP wird in das biologisch inaktive NT-proBNP und das aktive BNP durch die Protease Furin gespalten [52] (vgl. Abb. 2). Beide Spaltprodukte gelangen zu gleichen Teilen ins Blut, wobei diese deutlich unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen. Während BNP schon nach ca. 20 Minuten zur Hälfte abgebaut wird, verbleibt NT-proBNP mit einer Halbwertszeit von ca. 120 Minuten deutlich länger in der Blutbahn.

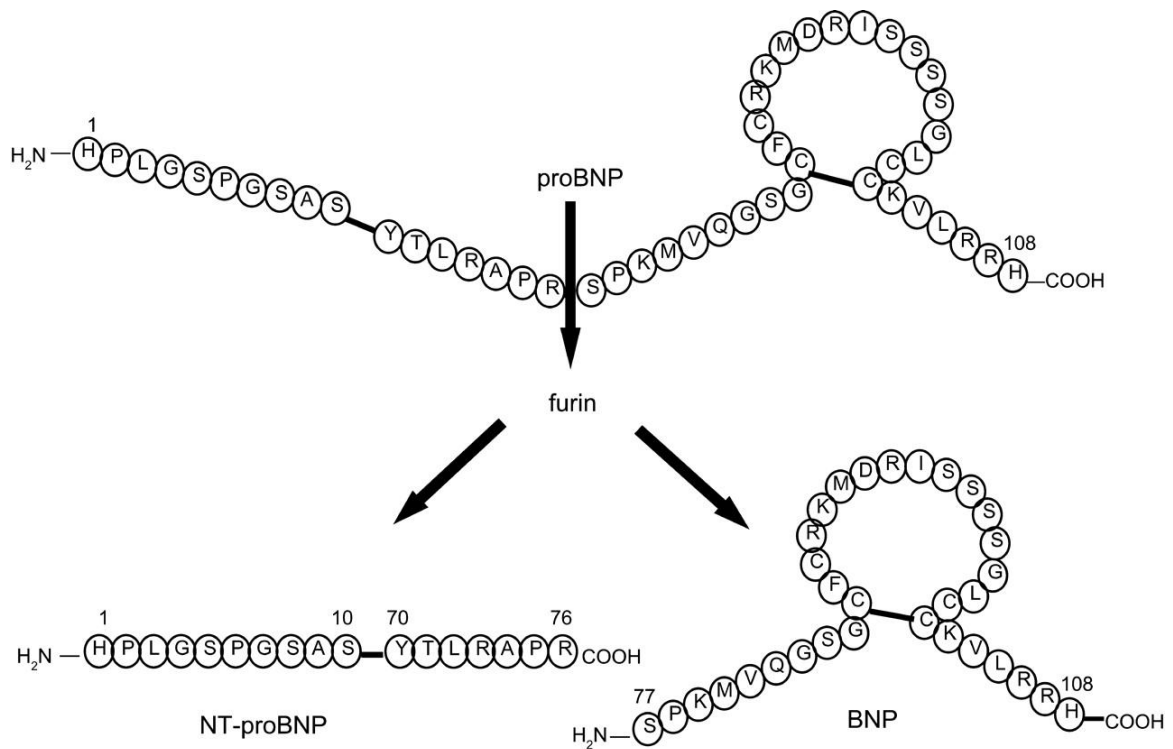


Abbildung 2: ProBNP-Proteolyse zu BNP und NT-proBNP [53]

Eine aus 17 Aminosäuren bestehende Ringstruktur, geschlossen durch eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten, ist ein konstantes Strukturmerkmal der natriuretischen Peptide ANP, BNP und CNP und für die Rezeptorbindung und damit für die biologische Aktivität essentiell [54].

1.3.2 Synthese

Neben der Synthese in den Kardiomyozyten der Ventrikel [51] wird BNP außerdem in geringeren Mengen in den Vorhöfen des Herzens sowie extrakardial in Lunge, Nieren und Nebennieren gebildet [55]. Auch das Hirn als namensgebender Syntheseort bildet BNP. Hier findet die Synthese hauptsächlich im Hypothalamus statt [56]. Das BNP-Gen (Nppb) ist auf Chromosom 1 lokalisiert [57]. Hauptstimulus für die Aktivierung des Nppb-Genpromotors und damit die vermehrte Transkription und Freisetzung von BNP ist die kardiale Wandspannung durch Druck- oder Volumenbelastung, welche zu einer Dehnung der Kardiomyozyten führt [58]. Außerdem konnte unter Stimulation mit Angiotensin II, Endothelin-1, Interleukin-1, Prostaglandin E2 und Trijodthyronin sowie durch adrenerge Signalwege und durch lokale Hypoxie eine gesteigerte BNP-Synthese nachgewiesen werden [59–62].

1.3.3 Rezeptoraktivität und Wirkung

Die biologische Aktivität von BNP wird über den Natriuretic Peptide Receptor A (NPR-A) vermittelt. Dieser transmembranäre Rezeptor führt als membranständige Guanylat-Cyclase nach Ligandenbindung zu einer intrazellulären cGMP-Bildung [54]. Exprimiert wird NPR-A in hohem Maß in Nieren- und Nebennierengewebe wie auch in Fett- und Lungengewebe, im Hirn sowie in den Gefäßwänden größerer Blutgefäße [63–65].

An den Zielgeweben bewirkt BNP eine Vasodilatation und damit eine Reduktion des systemischen Blutdrucks, an der Niere fördert es Natriurese und Diurese und hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [66]. BNP bewirkt über das zentrale Nervensystem eine Senkung des Sympathikotonus und wirkt durch eine Reduktion von Durst und Salzhunger einer Zunahme der Flüssigkeitsmenge, welche sich extrazellulär intravasal befindet, entgegen [65,67].

Neben diesen Effekten konnten für BNP auch antiproliferative, antimitotische und antifibrotische Wirkweisen nachgewiesen werden. Nachdem dieser Nachweis im In-Vitro-Modell an Endothelzellen von Ratten erbracht werden konnte [68], gelang dies ebenfalls im In-Vivo-Modell an Herzmuskelzellen von Mäusen [69].

1.3.4 Stellenwert in der Diagnostik der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

Mitte der 80er Jahre konnte eine Arbeitsgruppe um Burnett erstmals nachweisen, dass bei Patienten mit bekannter, klinisch diagnostizierter Herzinsuffizienz der Plasmaspiegel der atrialen natriuretischen Peptide gegenüber Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant erhöht ist. Zu diesem Zeitpunkt ist BNP noch nicht isoliert beschrieben worden, Burnett untersuchte die Gesamtheit der atrialen natriuretischen Peptide. Darüber hinaus gelang ebenfalls der Nachweis einer Assoziation zwischen erhöhten enddiastolischen Druckwerten und erhöhten Spiegeln der atrialen natriuretischen Peptide. Dies ließ sich auch bei Patienten ohne klare klinische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz nachweisen. Diese Daten wurden im Rahmen von elektiven Herzkatheteruntersuchungen erhoben [70]. Nach Aufteilung der atrialen natriuretischen Peptide in ANP, BNP und CNP war eine isolierte Betrachtung möglich. Wei et al. erbrachten im Jahre 1993 den Nachweis eines klaren Zusammenhangs zwischen erhöhten Plasmaspiegeln für ANP und BNP und Krankheitsschwere bei symptomatischer Herzinsuffizienz. Ein signifikanter Anstieg der

ANP-Konzentration wurde bereits bei Patienten mit NYHA-Klasse 1 beschrieben, während sich die BNP-Konzentration erst ab NYHA-Klasse 3 erhöht fand. Für CNP wurde diese Assoziation nicht gesehen [71]. Nachdem dieser Zusammenhang für Patienten mit klinisch diagnostizierter Herzinsuffizienz beschrieben wurde, konnte kurze Zeit später gezeigt werden, dass die Erhöhung der ANP- und BNP-Sekretion zum Schweregrad einer linksventrikulären Dysfunktion proportional ist [72]. So lieferten diese Studien klare Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Schwere einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz und dem ANP- bzw. BNP-Plasmaspiegel.

Neben dargelegter Erhöhung des BNP bei linksventrikulärer Dysfunktion gibt es noch andere Einflussfaktoren auf den BNP-Plasmaspiegel. So wurde eine positive Abhängigkeit von steigendem Alter und Vorhandensein einer Nierenfunktionsstörung nachgewiesen. Bei sinkender glomerulärer Filtrationsrate (GFR) steigt der BNP-Plasmaspiegel [73,74]. Fettleibige Patienten weisen hingegen niedrigere BNP-Plasmaspiegel auf als Normgewichtige [75].

1998 wurde in Lancet das Ergebnis einer Screening-Studie für linksventrikuläre, systolische Dysfunktion veröffentlicht. In der prospektiv angelegten Studie erfolgten bei 1.653 Patienten ein Screening mittels Echokardiographie sowie zusätzlich die Plasmaspiegelbestimmung von NT-ANP und BNP. Als linksventrikuläre Dysfunktion wurde eine Ejektionsfraktion von 30% oder geringer definiert, dies traf auf 3% der Studienteilnehmer zu. Es konnte gezeigt werden, dass die Plasmaspiegel sowohl von NT-ANP als auch von BNP bei symptomatischen wie auch asymptomatischen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion signifikant erhöht sind. Darüber hinaus erfolgte für BNP die Bestimmung eines Cutpoints, welcher mit einer Sensitivität von 77% und einer Spezifität von 87% das Vorhandensein der linksventrikulären Dysfunktion in der Studienpopulation vorhersagen konnte. BNP zeigte sich sowohl in der ROC-Analyse als auch in den Regressionsmodellen NT-ANP überlegen [76].

Im Jahr 2001 fand die Plasmaspiegel-Bestimmung der natriuretischen Peptide Eingang in die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Insbesondere bei bisher unbehandelten Patienten kann die Bestimmung von BNP, NT-proBNP oder NT-ANP aufgrund des hohen negativ prädiktiven Werts hilfreich sein [77].

Die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz der ESC aus dem Jahr 2016 gibt klare Empfehlungen zur Abfolge der zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel bei Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz. Der empfohlene diagnostische Ablauf wird in einem Flussdiagramm dargestellt (s. Abb. 3). Dies gilt für Patienten ohne akuten Beginn der Symptomatik.

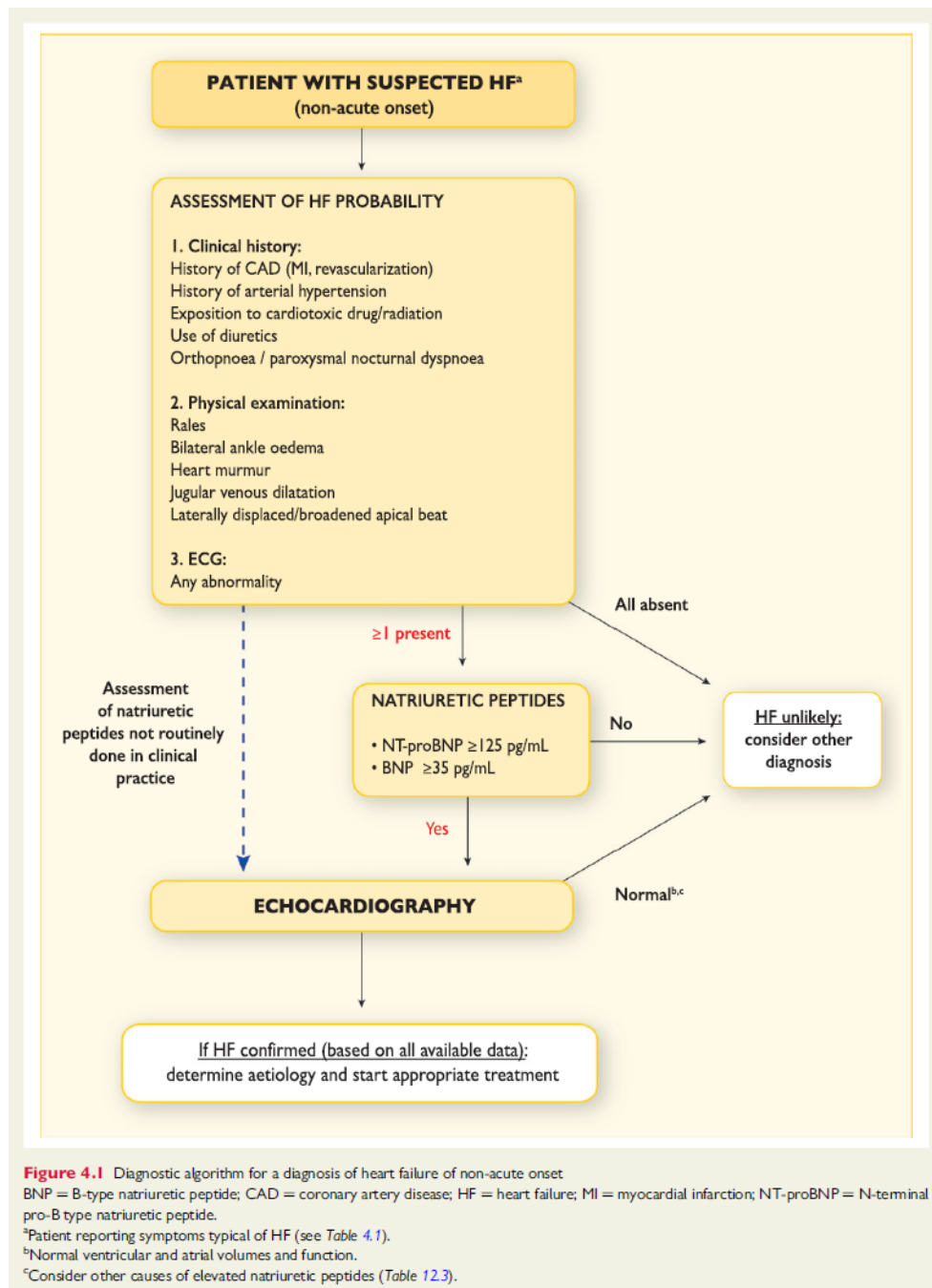


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Diagnostik bei Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz [78]

Aufgrund der häufig eingeschränkten Spezifität von klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz wird den Natriuretischen Peptiden ein hoher diagnostischer Stellenwert in den aktuellen Leitlinien eingeräumt. So empfiehlt die ESC bei vermuteter Herzinsuffizienz (mindestens ein Hinweis aus Anamnese oder körperlicher Untersuchung) die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP, insbesondere wenn eine echokardiographische Untersuchung nicht unmittelbar verfügbar ist. Als oberer Grenzwert für BNP bei Patienten ohne akuten Symptombeginn wird ≥ 35 pg/ml empfohlen, bei Patienten mit akutem Symptombeginn ≥ 100 pg/ml [78].

Als Empfehlungsgrundlage wird hierzu unter anderem eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 herangezogen. In den insgesamt 43 ausgewerteten Studien wurden unterschiedliche Obergrenzen für BNP-Plasmaspiegel untersucht. Hier wurden für die Obergrenze von 100 pg/ml (19 Studien) ein positiv prädiktiver Wert von 67% und ein negativ prädiktiver Wert von 94% für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz gefunden. Bei Steigerung dieses Cutpoints auf mindestens 500 pg/ml (teilweise bis zu 1.000 pg/ml) beträgt die Sensitivität zwischen 35 und 83%, die Spezifität zwischen 78 und 100%. Da insgesamt nur vier Studien diese hohen Grenzwerte untersuchten, wurde auf eine Metaanalyse mit Berechnung von positiv und negativ prädiktiven Werten verzichtet [79]. Niedrigere Grenzwerte wurden ebenfalls vielfach untersucht. So zeigt eine Arbeit mit 297 Patienten aus dem Jahr 2006 die Überlegenheit eines niedrigeren Grenzwertes insbesondere für den negativ prädiktiven Wert. Bei einem Grenzwert von 40 pg/ml BNP betrug dieser 88%, bei 100 pg/ml 82% [80].

Als integraler Bestandteil in der Sicherung der Diagnose Herzinsuffizienz gilt die Echokardiographie. Da als Ziel der frühen BNP-Bestimmung der Ausschluss einer Herzinsuffizienz gilt, bietet sich die Verwendung niedriger Grenzwerte mit hohem negativ prädiktiven Wert an. Hierbei wird eine Reduktion des positiv prädiktiven Werts in Kauf genommen.

Im Rahmen des Monitorings einer bereits eingeleiteten Therapie einer Herzinsuffizienz kann die Bestimmung der Natriuretischen Peptide im Verlauf sinnvoll sein. Insbesondere ist ein Abfall der Plasmawerte nach einer behandelten Dekompensation prognostisch günstig [81]. Zusätzlich ist bei Patienten mit bereits diagnostizierter Herzinsuffizienz das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund einer Dekompensation bei im Verlauf abnehmenden BNP-Werten signifikant geringer [82]. Die ESC-Leitlinie

empfiehlt allerdings aktuell nicht grundsätzlich eine Therapieanpassung anhand des BNP-Plasmaspiegels [78].

Auch die aktuelle Herzinsuffizienz-Leitlinie der American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA) aus dem Jahr 2013 empfiehlt zur Unterstützung der klinischen Diagnosestellung die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP bei Patienten mit Dyspnoe. Darüber hinaus wird die Bestimmung der Peptide zur Risikostratifizierung bzw. Einschätzung der Krankheitsschwere empfohlen. Der Nutzen einer Therapieanpassung gemäß des BNP-Plasmaspiegels erscheint bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz nicht sinnvoll, im ambulanten Bereich kann dies im Rahmen eines "disease management programs" Vorteile haben [83].

2. Zielstellung

Bei Patienten, die an einer Sepsis erkranken, können sich Funktionsstörungen verschiedener Organe und Organsysteme entwickeln. Vorausgegangene Studien haben zeigen können, dass eine Sepsis-induzierte Einschränkung der Herzfunktion (erkennbar an einer Reduktion des Nachlast-bezogenen Herzzeitvolumens) bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung von prognostischer Bedeutung ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei Patienten, die im Rahmen einer ambulant erworbenen Sepsis stationär aufgenommen werden, die prognostische Bedeutung des BNP-Plasmaspiegels zu untersuchen. Im Einzelnen sollen dabei folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch sind die BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis bei stationärer Aufnahme? Welchen Einfluss haben anamnestisch bekannte Vorerkrankungen hierauf?
2. Hat die Höhe des BNP-Plasmaspiegels bei stationärer Aufnahme prognostische Aussagekraft für die klinischen Endpunkte 30-Tage-Letalität, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Beatmungspflichtigkeit?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Krankheitsschwere, bzw. dem Schweregrad der Sepsis und dem BNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Infektionsparameter und der Höhe des BNP-Plasmaspiegels?

3. Material und Methoden

3.1 Studie

Die vorliegende Arbeit stellt eine Teilauswertung von Patientendaten dar, welche im Rahmen der Studie „Prognose der frühen Sepsis 2“ (ProFS²) erhoben wurden. Zentrales Anliegen der Studie war die Untersuchung früher Organdysfunktionen bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis. Die ProFS-Studie wurde 2006 durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigt. Es erfolgte eine Modifikation des Studienprotokolls für die ProFS²-Studie, welchem die Ethikkommission 2010 zustimmte.

3.2 Patienteneinschluss

Im Rahmen der ProFS²-Studie wurden vom 09.09.2010 bis 21.01.2012 in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) alle Patienten mit dem Nachweis oder dem Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion hinsichtlich einer bestehenden, ambulant erworbenen Sepsis prospektiv gescreent. Dies geschah mittels Durchsicht elektronischer Patientenlisten und Rücksprache mit den diensthabenden Ärzten der Notaufnahme. Das Screening erfolgte standardisiert, ein Einschluss erfolgte erst nach Prüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- stationäre Aufnahme aufgrund einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion
- Nachweis von mindestens zwei der vier SIRS-Kriterien:
 - Hyper- ($\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$)
 - Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
 - Tachypnoe (Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{kPa}$)
 - Leukozyten $>12.000/\text{mm}^3$ oder $<4.000/\text{mm}^3$ oder $>10\%$ unreife Formen
- schriftliches Einverständnis des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters

Ausschlusskriterien:

- Patientenalter <18 Jahre
- <7 Tage zwischen dem letzten stationären Aufenthalt und der aktuellen stationären Aufnahme
- zum Zeitpunkt des Screenings Teilnehmer einer anderen Studie

3.3 Datenerfassung

Bei allen Patienten wurden standardisiert folgende Daten erhoben und in einer eigenen Studienakte dokumentiert:

- Studien-Identifikationsnummer, Initialen und Telefonnummer
- Geburtsdatum und Geschlecht
- Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)
- Aufnahmediagnose und Lokalisation der primären Infektion
- Einteilung der Sepsis in Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock anhand der zum Studienzeitpunkt gültigen Diagnosekriterien (vgl. Tab. 1)
- eventuelle Unterbringung in einem Pflegeheim
- vorliegende anamnestisch terminale Erkrankung
- vorbestehende Hausmedikation
- folgende anamnestisch vorbestehende Grunderkrankungen:
 - arterielle Hypertonie
 - COPD / Asthma bronchiale
 - Diabetes mellitus
 - Herzinsuffizienz
 - Leberzirrhose
 - Niereninsuffizienz
 - Koronare Herzkrankheit
 - Schilddrüsenerkrankung (alle Formen)
 - Vorhofflimmern (alle Formen, Rhythmus bei Studieneinschluss fand keine Berücksichtigung)
 - Z. n. apoplektischem Insult
- folgende Vitalparameter:
 - Temperatur
 - Blutdruck
 - Herzfrequenz
 - Atemfrequenz
 - Sauerstoffsättigung
- APACHE II Score, Glasgow Coma Scale
- aktuelle Beatmungsform (falls zutreffend)
- Katecholaminpflichtigkeit (falls zutreffend mit aktueller Dosierung)
- die Laborparameter, wie in Tabelle 2 beschrieben

Tabelle 2: Im Rahmen der Studie erhobene Laborparameter mit jeweiliger Angabe des Normbereichs

Parameter	Einheit	Normbereich des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle (Saale)
ALAT	µkat/l	< 0,56
ASAT	µkat/l	< 0,52
Bilirubin gesamt	µmol/l	< 17
BNP	pg/ml	< 100
CRP	mg/l	< 5
D-Dimer	µg/ml FEU	< 0,5
Fibrinogen	g/l	1,5 - 4,5
GGTP	µkat/l	< 0,56
Hämatokrit	l/l	0,37 - 0,47
INR		0,85 - 1,15
Interleukin-6	pg/ml	< 10
Kalium	mmol/l	3,4 - 5,5
Kreatinin	µmol/l	< 88
Leukozyten	Gpt/l	3,9 - 9,8
Natrium	mmol/l	134 - 148
Procalcitonin	µg/l	< 0,5
aPTT	Sekunden	26 - 36
Thrombozyten	Gpt/l	140 - 440
Troponin I	ng/ml	< 0,06

ALAT = Alanin-Aminotransferase; ASAT = Aspartat-Aminotransferase; BNP = Brain Natriuretic Peptide; CRP = C-reaktives Protein; FEU = Fibrinogenäquivalente; GGTP = γ -Glutamyltransferase; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR = International Normalized Ratio

Hausmedikation und vorbestehende Grunderkrankungen wurden durch Befragung des Patienten oder der Angehörigen erhoben sowie aus vorliegenden Arztbriefen übernommen. Erkrankungen, welche im Rahmen des Aufenthalts neu diagnostiziert wurden, fanden keine Berücksichtigung. Es wurden stets die zuerst dokumentierten bzw. bestimmten Werte berücksichtigt. Alle erfassten Daten wurden in eine Excel-basierte Datenbank übernommen.

30 Tage nach Studieneinschluss wurde entweder durch Visitierung des Patienten, Befragung der behandelnden Ärzte, telefonisch beim Patienten selber oder bei

genannten Angehörigen der weitere Verlauf und Verbleib des Studienteilnehmers erfragt und dokumentiert. Auf diese Weise wurden folgende Daten erhoben:

- Vitalstatus
- falls zutreffend: Sterbedatum und Todesursache (wenn bekannt) laut Totenschein oder Arztbrief
- Wurde ein Aufenthalt auf einer Intensivstation notwendig?
- Wurde eine invasive Beatmung (endotracheale Intubation oder Trachealkanüle und maschinelle Ventilation) notwendig?
- Wurde erstmals eine Nierenersatztherapie notwendig?

3.4 Laborchemische BNP-Bestimmung

Die Bestimmung des BNP-Spiegels erfolgte, wie auch alle anderen laborchemischen Untersuchungen, im Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle (Saale). Als Probenmaterial fand EDTA-Plasma Verwendung. Das Testprinzip wird als Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) bezeichnet. Hierfür werden in ein Reaktionsgefäß 55µl der Probe, ein Konjugat aus murinen monoklonalen Anti-Human-BNP-Antikörpern und alkalischer Phosphatase sowie paramagnetische Partikel, welche zuvor mit omniklonalen Anti-BNP-Antikörpern beschichtet wurden, gegeben. Nach Inkubation werden lösliche Stoffe ausgewaschen. Stoffe, welche an die Festphase gebunden sind, werden mittels eines Magnetfeldes fixiert und verbleiben. Nach Zugabe eines Signalsubstrats kommt es zu einer messbaren Lichtreaktion. Die erzeugte Lichtmenge ist zur BNP-Konzentration der Probe direkt proportional. Hersteller des Testsystems war die Firma Alere, die Auswertung erfolgte mit einem Gerät der Firma Beckman Coulter.

3.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 20[®] verwendet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde für die Testentscheidung zum Vorliegen auf statistische Signifikanz zwischen zwei Variablen festgelegt. Zur Überprüfung der Normalverteilung von Variablen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Normalverteilte Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, nicht-normalverteilte Variablen als Median \pm Interquartilsabstand. Um die Unterschiede zwischen Gruppen zu überprüfen, wurde der t-Test verwendet, sofern die

Werte normalverteilt waren. Nicht-parametrische Werte wurden mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests auf Unterschiede überprüft.

3.5.1 Logistische Regressionsanalysen

Die logistische Regressionsanalyse, mit den klinischen Endpunkten 30-Tages-Letalität und Auftreten von invasiver Beatmungs- oder Dialysepflichtigkeit innerhalb von 30 Tagen als abhängige Faktoren, wurde verwendet, um Einflussvariablen für den klinischen Verlauf der Patienten zu identifizieren. Hierzu fanden in einem multivariaten Modell neben dem BNP-Plasmaspiegel auch die Einflussvariablen "anamnestisch bekannte Herzinsuffizienz", "anamnestisch bekannte Niereninsuffizienz", "anamnestisch bekanntes Vorhofflimmern" und der Schweregrad der Sepsis Verwendung. Die berechnete Odds Ratio (OR) gibt hierbei die Chancenerhöhung für das Eintreten des klinischen Endpunkts bei Vorliegen der untersuchten Einflussvariablen an, der Regressionskoeffizient die Richtung der Chancenerhöhung.

3.5.2 Cutpoint-Ermittlung mittels Youden-Index

Zur Ermittlung von Cutpoints für metrische Parameter, wie z. B. den BNP-Plasmaspiegel, wurden ROC-Analysen angewandt. Bei dieser wird für jeden möglichen Parameterwert die Richtig-Positiv-Rate (Ordinate) gegen die Falsch-Positiv-Rate (Abszisse) aufgetragen. Die Fläche unter der Kurve (AUC: Area Under the Curve) kann dabei definitionsgemäß Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert eine bessere Güte des Modells angibt. Aus diesem Modell können für jeden annehmbaren Cutpoint Spezifität und Sensitivität ermittelt werden.

Aus den so gewonnenen Daten lässt sich der Youden-Index bestimmen. Dieser ist definiert als

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

und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Ein Wert von 1 würde ein optimales Testverfahren mit maximaler Sensitivität und Spezifität bedeuten, der so ermittelte Cutpoint könnte zuverlässig Gesunde von Kranken unterscheiden.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakterisierung

Wie in Tabelle 3 dargestellt, werden 341 Patienten in die ProFS² Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 66,7 ($\pm 16,1$) Jahre bei nahezu ausgeglichener Geschlechterverteilung (54,8% männlich, 45,2% weiblich). Die mittlere Körpertemperatur beträgt 38,0 ($\pm 1,3$) °C, die Atemfrequenz im Mittel 22,6 ($\pm 6,3$) /min. Mit 69,6% ist die arterielle Hypertonie die häufigste Komorbidität der Patienten, gefolgt von Niereninsuffizienz (35,5%) und koronarer Herzkrankheit (32,6%). Der primäre Infektionsfokus ist mit deutlichem Abstand am häufigsten pneumogen zu finden (46,9%), der zweithäufigste Fokus der Infektion findet sich urogenital (27,9%), während internistisch-nicht-pneumogene (12,9%) oder andere (12,3%) Foci vergleichsweise selten auftreten.

Die Mehrzahl der Patienten befindet sich bei Aufnahme im Stadium der Sepsis ohne Anhalt für eine akute Organdysfunktion (58,7%), 26,4% haben eine schwere Sepsis und 15% der Patienten befinden sich im Stadium des septischen Schocks.

Der mittlere Wert des APACHE-II-Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere liegt zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 15,0 ($\pm 7,5$).

43 der 341 Patienten (12,6%) versterben innerhalb von 30 Tagen. 26 Patienten (7,6%) benötigen eine Nierenersatztherapie, ohne zuvor dialysepflichtig zu sein, und 32 Patienten (9,4%) müssen innerhalb der 30-tägigen Nachbeobachtung zeitweise invasiv beatmet werden.

Bei 207 Patienten der ProFS²-Studie erfolgt bei stationärer Aufnahme eine Bestimmung des BNP-Plasmaspiegels. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Daten dieser Patienten-Subgruppe ausgewertet (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Charakterisierung der in die ProFS²-Studie eingeschlossenen Patienten mit ambulant erworbener Sepsis und Darstellung der Patienten-Subgruppe, welche bei stationärer Aufnahme eine BNP-Bestimmung erhielt

	ProFS ² -Kollektiv, n=341	BNP-Kollektiv, n=207
Alter	66,7 (±16,1)	70,6 (±13,3)
Geschlecht		
Männlich	187 (54,8%)	106 (51,2%)
Weiblich	154 (45,2%)	101 (48,8%)
Komorbiditäten		
Herzinsuffizienz	75 (22,0%)	64 (30,9%)
Niereninsuffizienz	121 (35,5%)	91 (44,0%)
Koronare Herzkrankheit	111 (32,6%)	87 (42,0%)
Arterielle Hypertonie	237 (69,6%)	158 (76,3%)
COPD/Asthma	82 (24,0%)	57 (27,2%)
Vorhofflimmern	90 (26,4%)	71 (34,3%)
Leberzirrhose	19 (5,6%)	11 (5,3%)
Diabetes mellitus	139 (40,8%)	102 (49,3%)
Infektionsfokus		
Internistisch, pneumogen	160 (46,9%)	116 (56,0%)
Internistisch, nicht pneumogen	44 (12,9%)	27 (13,0%)
Urogenital	95 (27,9%)	50 (24,2%)
Sonstige	42 (12,3%)	14 (6,8%)
Schwere der Infektion		
Sepsis	200 (58,7%)	97 (46,9%)
Schwere Sepsis	90 (26,4%)	64 (30,9%)
Septischer Schock	51 (15,0%)	46 (22,2%)
Endpunkte		
Verstorben	43 (12,6%)	32 (15,5%)
Dialysepflichtig	26 (7,6%)	24 (11,8%)
Beatmungspflichtig	32 (9,4%)	29 (14,0%)
Score		
APACHE-II	15,0 (±7,5)	16,7 (±7,4)

Vitalparameter		
Temperatur (°C)	38,0 (±1,3)	37,83 (±1,45)
Mitteldruck (mmHg)	87,3 (±20,2)	85,2 (±20,2)
Atemfrequenz (1/min)	22,6 (±6,3)	23,7 (±6,2)
BMI (kg/m ²)	27,7 (±7,0)	28,2 (±7,5)
Laborparameter		
ALAT (µkat/l)	0,33 (0,21-0,57)	0,34 (0,22-0,61)
ASAT (µkat/l)	0,49 (0,34-0,73)	0,52 (0,35-0,78)
Bilirubin gesamt (µmol/l)	15 (11-23)	15 (11-23)
BNP (pg/ml)	308 (144-719)	308 (144-719)
CRP (mg/l)	126,2 (52,2-231,2)	125,5 (47,1-225,9)
D-Dimer (µg/ml FEU)	1,9 (1,1-6,0)	2,3 (1,2-6,4)
Fibrinogen (g/l)	6,0 (4,5-7,4)	6,0 (4,4-7,3)
GGTP (µkat/l)	0,99 (0,50-1,89)	1,07 (0,57-2,06)
Hämatokrit (l/l)	0,37 (0,33-0,41)	0,37 (0,32-0,41)
INR	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,0-1,3)
Interleukin-6 (pg/ml)	175,1 (59,1-488,1)	169,6 (59,1-488,1)
Kalium (mmol/l)	4,2 (3,8-4,7)	4,3 (3,8-4,8)
Kreatinin (µmol/l)	114 (78-191)	129 (88-213)
Leukozyten (Gpt/l)	15,3 (12,1-18,6)	15,4 (12,1-18,8)
Natrium (mmol/l)	136 (133-139)	136 (134-139)
Procalcitonin (µg/l)	1,5 (0,5-6,4)	1,7 (0,4-8,4)
PTT (Sekunden)	33,5 (29,0-39,3)	34,0 (30,0-42,3)
Thrombozyten (Gpt/l)	219 (163-288)	223 (159-291)
Troponin I (ng/ml)	0,03 (0,03-0,10)	0,04 (0,03-0,10)

Absolute Werte und Häufigkeiten in %; Mittelwerte ± Standardabweichung; Median und IQR

ALAT = Alanin-Aminotransferase; ASAT = Aspartat-Aminotransferase; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BNP = Brain Natriuretic Peptide; BMI = Body Mass Index; CRP = C-reaktives Protein; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GGTP = γ -Glutamyltransferase; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR = International Normalized Ratio; IQR = Interquartilsabstand

Bei nahezu ausgeglichener Anzahl männlicher (51,2%) und weiblicher (48,8%) Patienten liegt das mittlere Alter bei 70,6 (+/-13,3) Jahren. Der jüngste Patient ist 22 und der älteste 95 Jahre alt. Der Großteil der Patienten (64,7%) ist zwischen 65 und 85 Jahre alt. Die Altersverteilung wird in Abbildung 4 dargestellt.

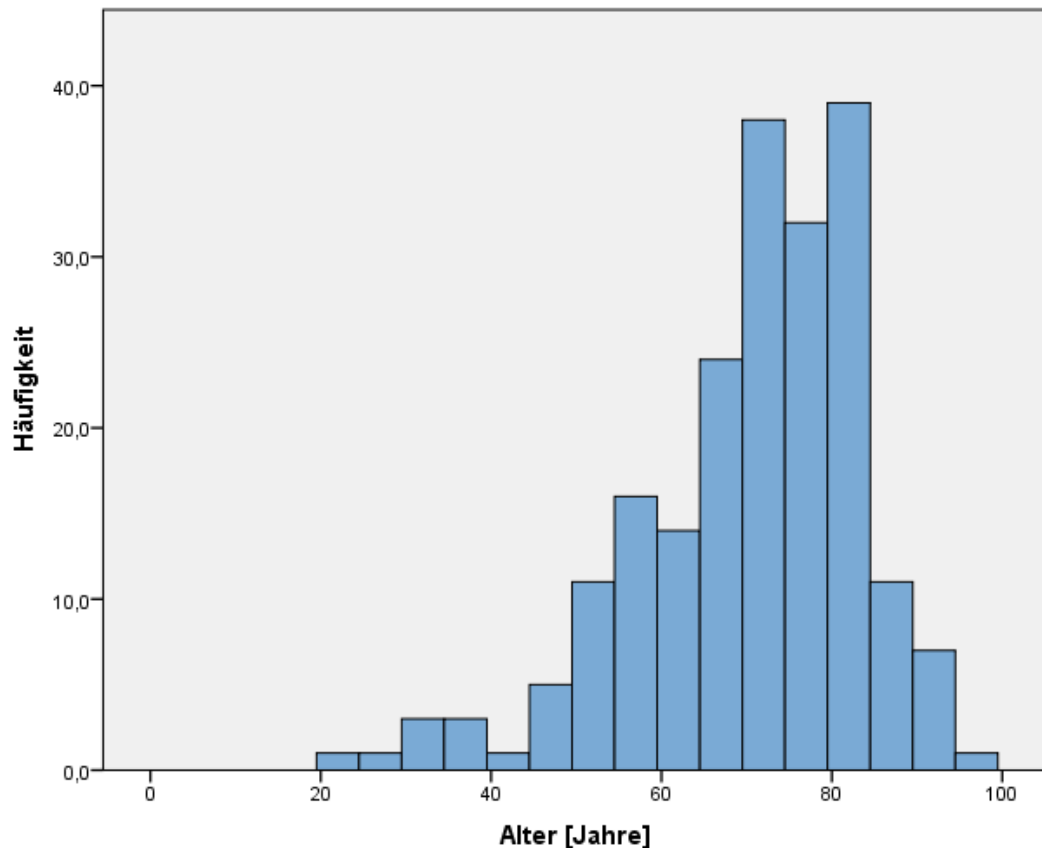


Abbildung 4: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit BNP-Bestimmung

Als häufigste Komorbidität findet sich bei 158 Patienten (76,3%) eine arterielle Hypertonie, bei nahezu einem Drittel der Patienten (30,9%) liegt anamnestisch eine Herzinsuffizienz vor, bei 71 Patienten (34,3%) besteht ein anamnestisch bekanntes Vorhofflimmern (alle Formen) und bei 87 Patienten (42,0%) ist eine koronare Herzkrankheit bekannt. Fast die Hälfte der Patienten (49,3%) leidet an einem Diabetes mellitus. Außerdem leiden 91 Patienten (44,0%) an einer bekannten Niereninsuffizienz.

Bei über der Hälfte der Patienten ist ein pneumogener Fokus Ursache der Sepsis (56%), weniger häufig findet sich ein urogenitaler (24,2%) oder internistisch, nicht pneumogener Fokus (13%). Nur wenige Patienten (6,8%) haben bei Aufnahme einen

Infektionsfokus, welcher nicht diesen drei Kategorien zugeordnet werden kann. Hier besteht beispielsweise ein chirurgischer oder dermatologischer Infektionsfokus.

Die häufigsten dokumentierten Aufnahmediagnosen sind neben Sepsis oder Urosepsis die verschiedenen Formen der Pneumonie, Harnwegsinfekt, Pyelonephritis und Erysipel.

Die Mehrzahl der Patienten befindet sich bei Krankenhausaufnahme im Stadium der Sepsis (46,9%), bei fast einem Drittel (30,9%) liegt eine schwere Sepsis vor und ein reichliches Fünftel der Patienten (22,2%) befindet sich im septischen Schock.

Der mittlere Wert des APACHE-II-Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere liegt bei 16,7 ($\pm 7,4$).

Innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme versterben 32 der 207 Patienten (15,5%), 24 Patienten (11,8%) werden neu dialysepflichtig und 29 Patienten (14,0%) müssen invasiv beatmet werden.

4.2 BNP-Plasmaspiegel bei stationärer Aufnahme

Im Median beträgt der BNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme 308 pg/ml bei einem Interquartilsabstand von 144 bis 719 pg/ml. Der geringste BNP-Wert beträgt 14 pg/ml, der höchste BNP-Plasmaspiegel wird mit 10.270 pg/ml gemessen (vgl. Tab. 4).

Tabelle 4: BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

n = 207	BNP (pg/ml)
Median	308
25. Perzentile	144
75. Perzentile	719
Minimum	14
Maximum	10.270

BNP = Brain Natriuretic Peptide

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung weisen Frauen mit 342 pg/ml (159-856) ein höheres Plasma-BNP auf als Männer mit 279 pg/ml (136-647). Dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant (vgl. Tab. 5).

Tabelle 5: Geschlechterverteilung und jeweiliger BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Geschlecht	BNP (pg/ml)	p
Männlich (106)	279 (136-647)	n. s.
Weiblich (101)	342 (159-856)	

Median (IQR)

BNP = Brain Natriuretic Peptide, IQR = Interquartilsabstand

In Tabelle 6 sind die BNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme in Abhängigkeit zu anamnestisch bekannten Vorerkrankungen dargestellt. Ein hochsignifikant höheres Plasma-BNP findet sich bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz (603 pg/ml (200-1197) vs. 247 pg/ml (132-530)), Niereninsuffizienz (435 pg/ml (174-2.215) vs. 248 pg/ml (118-520)) und bekanntem Vorhofflimmern (515 pg/ml (247-1.155) vs. 219 pg/ml (105-532)). Darüber hinaus haben Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit ein signifikant höheres Plasma-BNP als Patienten ohne diese Erkrankung (377 pg/ml (168-1.031) vs. 271 pg/ml (124-593)). Signifikant niedrigere BNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme haben Patienten, bei denen ein Asthma bronchiale oder COPD anamnestisch bekannt ist (220 pg/ml (105-517) vs. 337 pg/ml (157-928)). Keine signifikanten Unterschiede finden sich für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus oder einer Leberzirrhose.

Tabelle 6: BNP-Plasmaspiegel bezogen auf das Vorliegen anamnestisch bekannter Vorerkrankungen bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

anamnestisch bekannte Vorerkrankung		BNP (pg/ml)	p
Arterielle Hypertonie	ja (158)	325 (154-847)	n. s.
	nein (49)	273 (117-558)	
COPD/Asthma bronchiale	ja (57)	220 (107-517)	< 0,05
	nein (150)	337 (157-928)	
Diabetes mellitus	ja (102)	334 (160-877)	n. s.
	nein (105)	272 (123-605)	
Herzinsuffizienz	ja (64)	603 (200-1.197)	< 0,01
	nein (143)	247(132-530)	
Leberzirrhose	ja (11)	366 (82-645)	n. s.
	nein (196)	308 (147-721)	
Niereninsuffizienz	ja (91)	435 (174-2.215)	< 0,01
	nein (116)	248 (118-520)	
Koronare Herzkrankheit	ja (87)	377 (168-1.031)	< 0,05
	nein (120)	271 (124-593)	
Schilddrüsenerkrankung	ja (53)	310 (148-564)	n. s.
	nein (154)	308 (144-1.868)	
Vorhofflimmern	ja (71)	515 (247-1.155)	< 0,01
	nein (136)	219 (105-532)	
Z.n. apoplektischem Insult	ja (40)	205 (139-495)	n. s.
	nein (167)	327 (152-854)	

Median (IQR)

*BNP = Brain Natriuretic Peptide; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung;
IQR = Interquartilsabstand; n. s. = nicht signifikant*

Patienten, welche sich bei stationärer Aufnahme im septischen Schock befinden, weisen höhere BNP Plasmaspiegel als Patienten mit schwerer Sepsis auf, welche wiederum ein höheres BNP aufweisen als Patienten mit einer Sepsis. Diese Unterschiede zeigen sich hochsignifikant (vgl. Tab. 7).

Tabelle 7: BNP-Plasmaspiegel bezogen auf den Schweregrad der Sepsis bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Schweregrad der Sepsis bei stationärer Aufnahme	BNP (pg/ml)	P
Sepsis (n = 97)	255 (123-480)	
Schwere Sepsis (n = 64)	298 (114-669)	< 0,01
Septischer Schock (n = 46)	690 (246-1.393)	

Median (IQR)

BNP = Brain Natriuretic Peptide; IQR = Interquartilsabstand

4.3 Korrelationen

Abbildung 5 zeigt als Streudiagramm die Verteilung des Alters der Patienten in Jahren und des BNP-Plasmaspiegels in pg/ml bei stationärer Aufnahme.

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman errechnet sich für den Zusammenhang zwischen Alter und BNP mit 0,23 ($p < 0,01$). Folglich besteht ein statistisch hochsignifikanter, schwacher Zusammenhang zwischen Alter und BNP-Plasmaspiegel der Patienten.

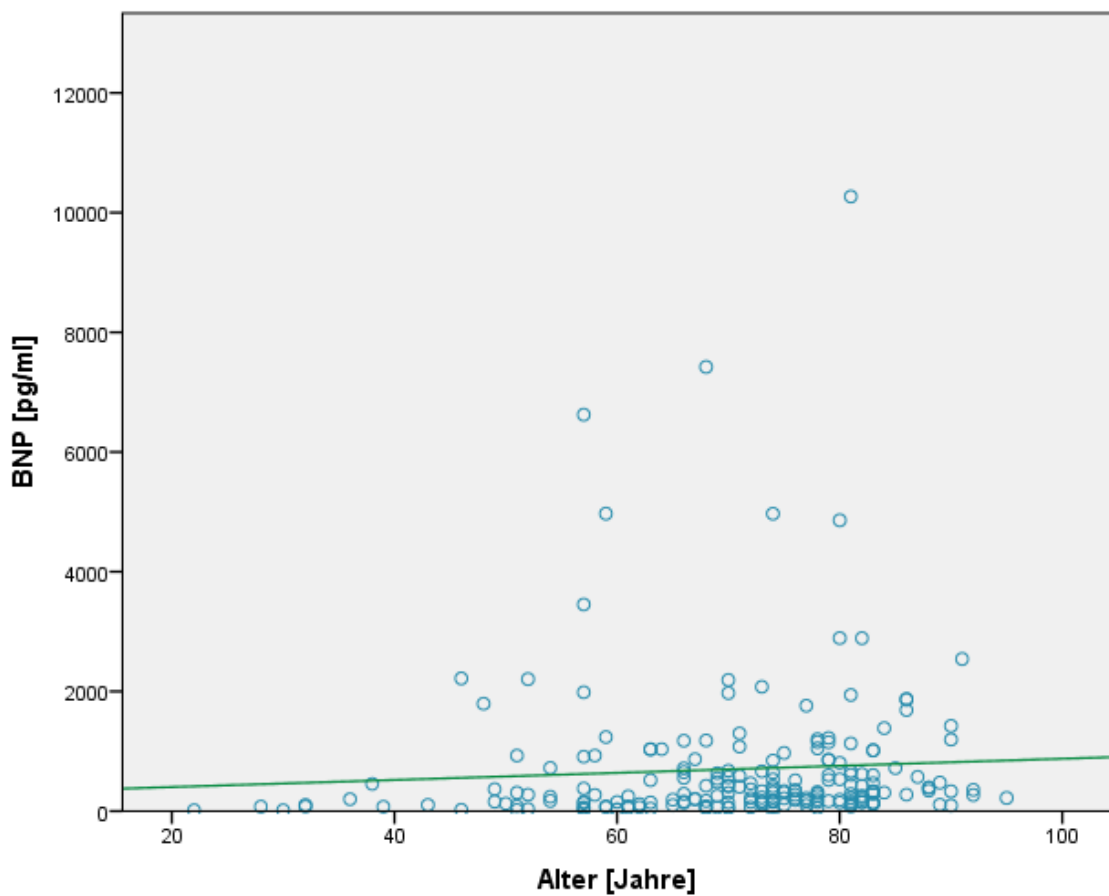


Abbildung 5: Streudiagramm mit Anpassungslinie für Alter und BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Abbildung 6 stellt die Werteverteilung von BNP-Plasmaspiegel in pg/ml und CRP-Serumspiegel in mg/l bei stationärer Aufnahme als Streudiagramm dar.

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman errechnet sich für den Zusammenhang zwischen CRP und BNP mit 0,19 ($p < 0,01$). Es besteht demnach kein oder nur ein geringer Zusammenhang zwischen BNP-Plasmaspiegel und CRP-Serumspiegel für Patienten des beschriebenen Kollektivs mit ambulant erworbener Sepsis.

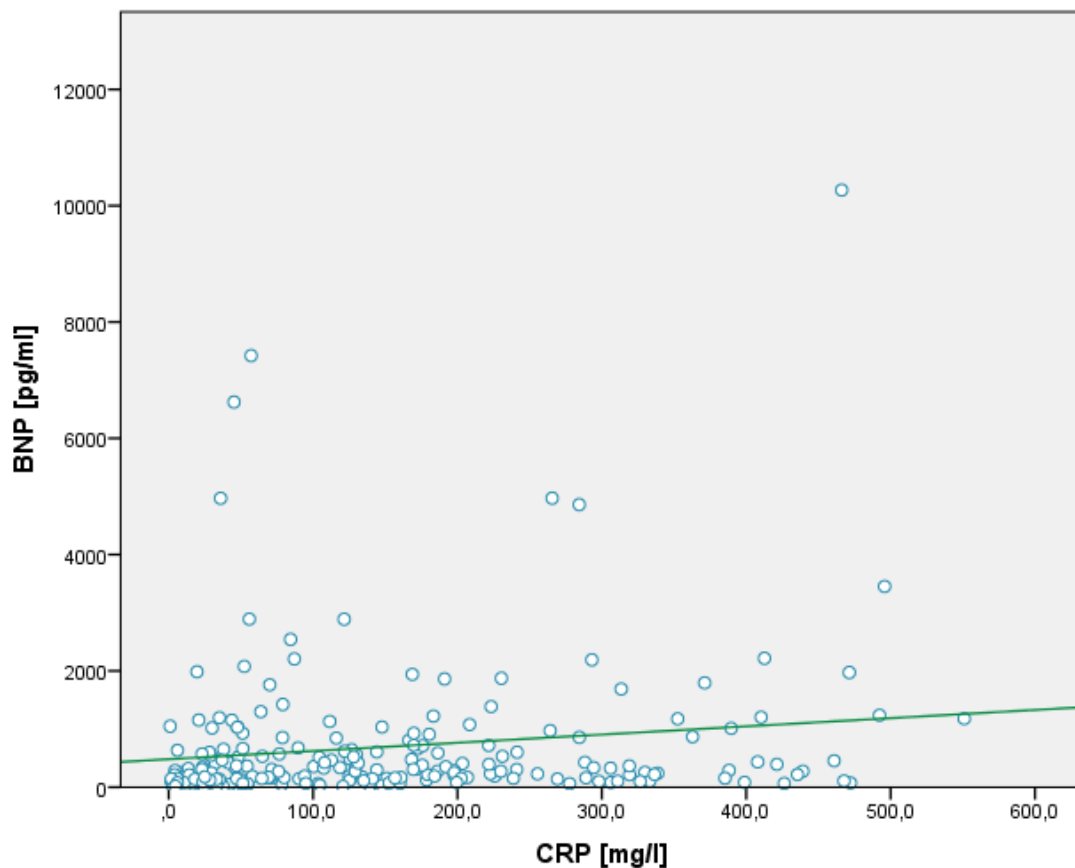


Abbildung 6: Streudiagramm mit Anpassungslinie zur Werteverteilung von CRP-Serumspiegel und BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Für die Korrelation zwischen BNP-Plasmaspiegel in pg/ml und PCT-Plasmaspiegel in ng/ml errechnet sich der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman mit 0,23 ($p < 0,01$), dargestellt als Streudiagramm in Abbildung 7. Es wird somit ein statistisch hochsignifikanter, geringer Zusammenhang zwischen dem BNP-Plasmaspiegel und PCT-Serumspiegel der Patienten des beschriebenen Kollektivs gefunden.

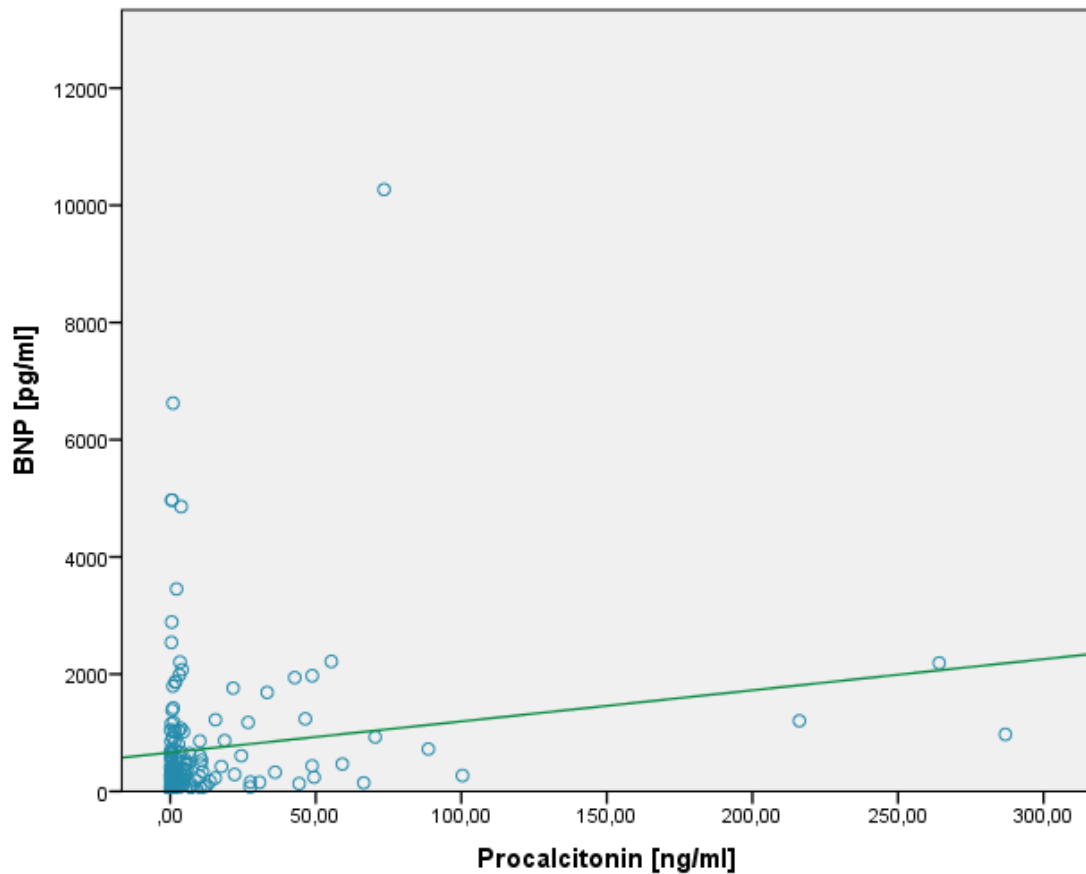


Abbildung 7: Streudiagramm mit Anpassungslinie zur Werteverteilung von Procalcitonin-Serumspiegel und BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Abbildung 8 zeigt als Streudiagramm die Verteilung der APACHE-II-Score-Werte und des BNP-Plasmaspiegels in pg/ml bei stationärer Aufnahme.

Zwischen dem APACHE-II-Score und dem BNP-Plasmaspiegel findet sich im vorliegenden Kollektiv ein Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman von 0,42 auf statistisch hochsignifikantem Niveau ($p < 0,01$). Somit besteht ein mäßiger Zusammenhang zwischen dem BNP-Plasmaspiegel um APACHE-II-Score bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

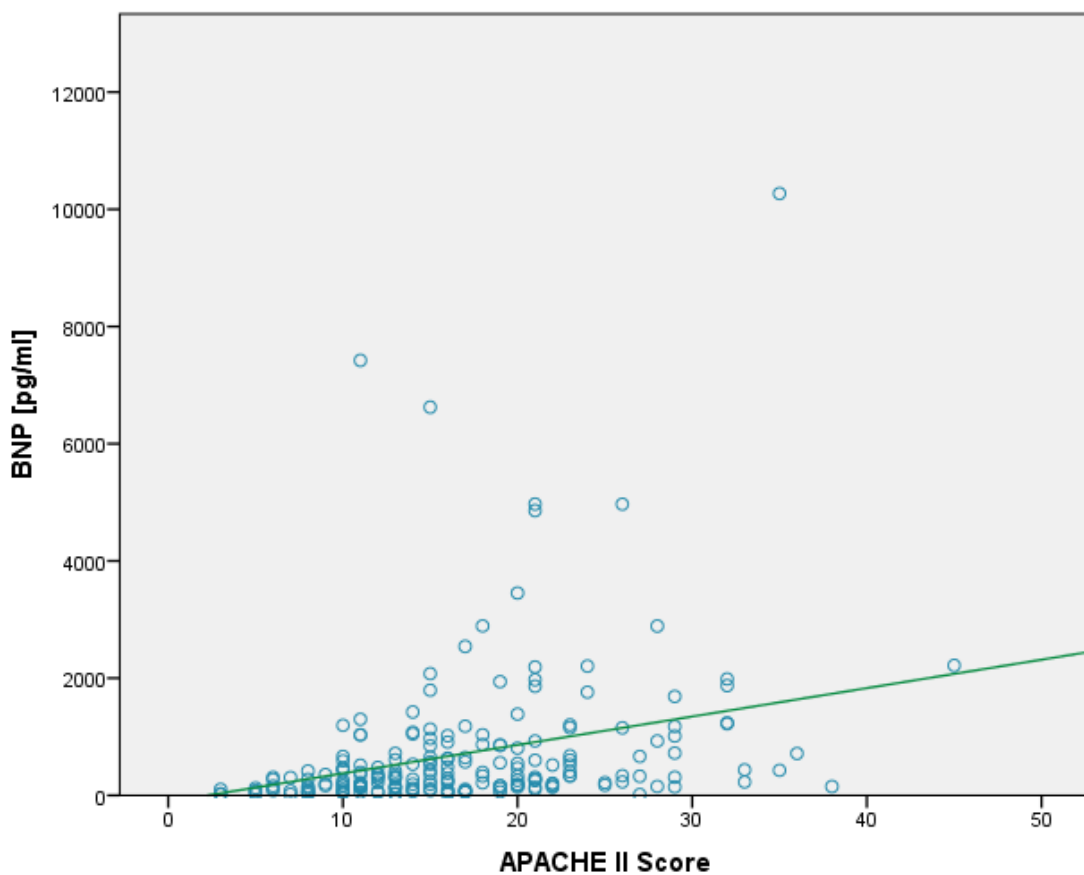


Abbildung 8: Streudiagramm mit Anpassungslinie zur Werteverteilung von APACHE-II-Score-Werten und BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

4.4 Klinische Endpunkte

Der Plasmaspiegel des BNP wird hinsichtlich der drei erhobenen klinischen Endpunkte „30-Tages-Letalität“, „Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie“ und „Notwendigkeit invasiver Beatmung“ analysiert und in Tabelle 5 dargestellt.

Es zeigt sich, dass Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen versterben, signifikant höhere BNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme haben als die Gruppe der Überlebenden. Gleiches gilt für die Endpunkte „Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie“ und „Notwendigkeit invasiver Beatmung“. Patienten, welche einen dieser beiden Endpunkte innerhalb von 30 Tagen erfüllen, haben hochsignifikant höhere BNP-Spiegel bei Krankenhausaufnahme.

Tabelle 8: BNP-Plasmaspiegel bezogen auf die Erfüllung klinischer Endpunkte bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Patient innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Aufnahme:		BNP (pg/ml)	p
30-Tages-Letalität	ja (32)	494 (171-1222)	< 0,05
	nein (175)	285 (144-665)	
Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (ohne Patienten mit anamnestisch bekannter Dialysepflicht)	ja (24)	791 (233-1646)	< 0,01
	nein (170)	263 (130-538)	
Notwendigkeit invasiver Beatmung	ja (29)	715 (196-1555)	< 0,01
	nein (178)	281 (140-621)	

Median (IQR)

BNP = Brain Natriuretic Peptide; IQR = Interquartilsabstand

4.5 Cutpoint-Ermittlung für den BNP-Plasmaspiegel bei stationärer Aufnahme

4.5.1 ROC-Analyse

Zur Ermittlung eines diagnostischen Cutpoints für die prognostische Relevanz des BNP-Plasmaspiegels bei stationärer Aufnahme wird eine ROC-Analyse durchgeführt (Abb. 8). Als klinischer Endpunkt wird hierfür die 30-Tages-Letalität gewählt. Für diese ROC-Analyse errechnet sich die AUC signifikant mit 0,61.

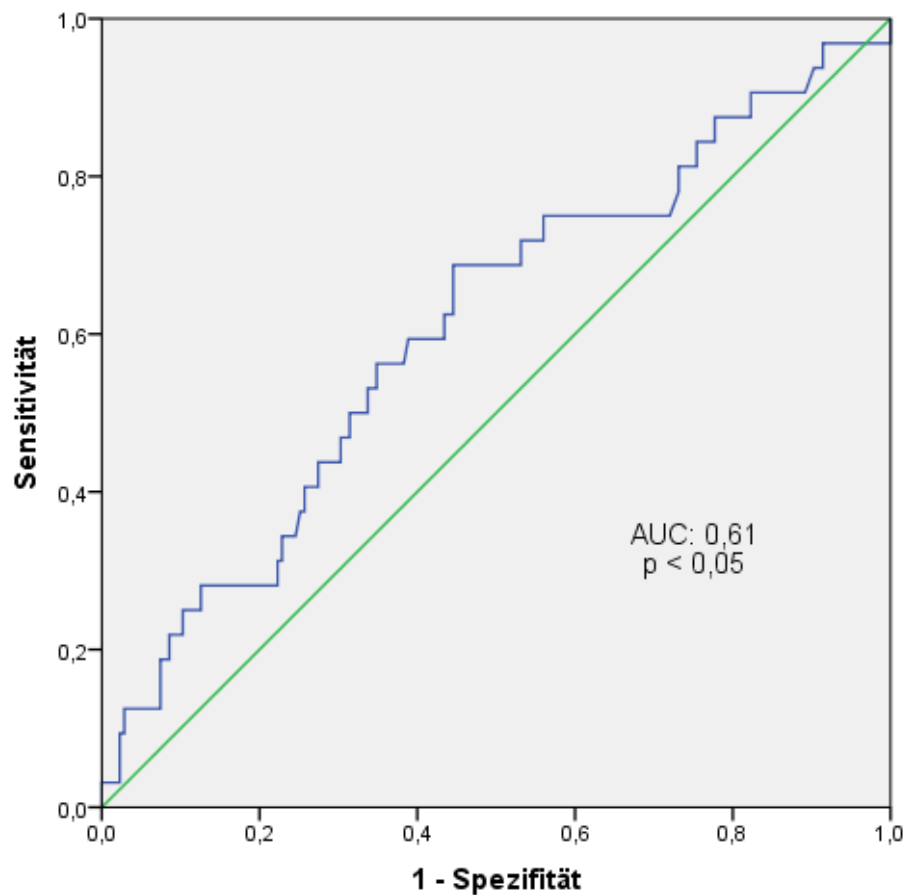


Abbildung 9: Receiver Operating Characteristics bezogen auf den klinischen Endpunkt 30-Tages-Letalität für den BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

4.5.2 Youden-Index

Aus der ROC-Analyse für den Endpunkt 30-Tages-Letalität errechnet sich gemäß Youden-Index der optimale Cutpoint mit 325 pg/ml BNP bei einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 55%. 107 Patienten befinden sich bei Aufnahme unterhalb des Grenzwertes, 100 Patienten weisen Plasmaspiegel ≥ 325 pg/ml auf.

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

$$J = (0,69 + 0,55 - 1)$$

$$J = 0,24$$

Hiermit ergibt sich ein Youdens J von 0,24.

4.6 Analyse des berechneten und gebräuchlicher Cutpoints hinsichtlich klinischer Endpunkte

Die beiden Gruppen ober- und unterhalb des errechneten Cutpoints werden hinsichtlich der Endpunkte analysiert. Wie in Tabelle 9 dargestellt, haben Patienten mit einem BNP-Plasmaspiegel von ≥ 325 pg/ml bei stationärer Aufnahme eine signifikant höhere 30-Tages-Letalität (22% vs. 9,1%, $p < 0,05$), benötigen signifikant häufiger eine Nierenersatztherapie (17% vs. 6,5%, $p < 0,05$) und müssen hochsignifikant häufiger invasiv beatmet werden (21% vs. 7,5%, $p < 0,01$).

Tabelle 9: Verteilung der Patienten ober- und unterhalb des BNP-Cutpoints von 325 pg/ml bezogen auf das Erfüllen der klinischen Endpunkte bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Patient innerhalb von 30d nach stationärer Aufnahme:	BNP < 325 pg/ml (n= 107)	BNP ≥ 325 pg/ml (n= 100)	p
Verstorben	10 (9,3%)	22 (22%)	< 0,05
Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (ohne Patienten mit anamnestisch bekannter Dialysepflicht)	7 (6,5%)	17 (17%)	< 0,05
Invasive Beatmung notwendig	8 (7,5%)	21 (21%)	< 0,01

Absolute Werte und Häufigkeiten (%)

d = Tage; BNP = Brain Natriuretic Peptide

Wie bereits dargelegt, finden in der klinischen Praxis gemäß der ESC-Leitlinie zu Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2016 andere Grenzwerte Verwendung. Auf eine Analyse des niedrigen Grenzwertes von 35 pg/ml, wie er auch in der aktuellen europäischen Leitlinie Berücksichtigung findet, wird verzichtet. Nur 9 von 207 Patienten dieses Kollektivs haben bei Aufnahme ein BNP < 35 pg/ml.

Patienten, welche bei Aufnahme einen BNP-Spiegel von ≥ 100 pg/ml aufweisen, benötigen deutlich häufiger eine Nierenersatztherapie oder eine invasive Beatmung. Darüber hinaus versterben 16,8% der Patienten oberhalb, nur 8,8% unterhalb des Cutpoints. Eine sinnvolle Testung auf statistische Signifikanz ist aufgrund der geringen absoluten Häufigkeiten nicht möglich.

Für den klinischen Endpunkt 30-Tages-Letalität unterscheidet der Cutpoint von ≥ 100 pg/ml in dem vorliegenden Kollektiv mit einer Sensitivität von 90,6% und einer Spezifität von 17,7% bei letztlich unklarer Signifikanz.

Tabelle 10: Verteilung der Patienten ober- und unterhalb des BNP-Cutpoints von 100 pg/ml bezogen auf das Erfüllen der klinischen Endpunkte bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Patient innerhalb von 30d nach stationärer Aufnahme:	BNP < 100 pg/ml (n= 34)	BNP \geq 100 pg/ml (n= 173)	p
Verstorben	3 (8,8%)	29 (16,8%)	n.t.
Nierenersatztherapie Notwendig	0	24 (13,9%)	n.t.
Invasive Beatmung notwendig	2 (5,9%)	27 (15,6%)	n.t.

Absolute Werte und Häufigkeiten (%)

d = Tage; BNP = Brain Natriuretic Peptide; n.t. = nicht getestet

Wie in Tabelle 11 dargestellt, benötigen Patienten oberhalb des Grenzwertes von BNP ≥ 400 pg/ml hochsignifikant häufiger eine Nierenersatztherapie (18,8% vs. 6,1%, $p < 0,01$) und müssen hochsignifikant häufiger invasiv beatmet werden (23,5% vs. 6,8%, $p < 0,01$). Zwar versterben die Patienten oberhalb des Grenzwertes deutlich häufiger (21,2% vs. 10,6%), das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wird allerdings nicht erreicht.

Auf eine Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Cutpoints von ≥ 400 pg/ml für den klinischen Endpunkt 30-Tages-Letalität wird aufgrund des nicht erreichten Signifikanzniveaus verzichtet.

Tabelle 11: Verteilung der Patienten ober- und unterhalb des BNP-Cutpoints von 400 pg/ml bezogen auf das Erfüllen der klinischen Endpunkte bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Patient innerhalb von 30d nach stationärer Aufnahme:	BNP < 400 pg/ml (n=132)	BNP \geq 400 pg/ml (n=85)	p
Verstorben	14 (10,6%)	18 (21,2%)	n. s.
Nierenersatztherapie Notwendig	8 (6,1%)	16 (18,8%)	< 0,01
Invasive Beatmung notwendig	9 (6,8%)	20 (23,5%)	< 0,01

Absolute Werte und Häufigkeiten (%)

d = Tage; BNP = Brain Natriuretic Peptide; n. s. = nicht signifikant

4.7 Logistische Regressionsanalysen für klinische Endpunkte

4.7.1 Univariat binär logistische Regressionsanalyse

Um zu überprüfen, ob der BNP-Plasmaspiegel bei Krankenhausaufnahme ein Prädiktor für den klinischen Verlauf der Patienten des Kollektivs ist, wurden logistische Regressionsanalysen für die drei erhobenen klinischen Endpunkte durchgeführt. Im ersten Modell findet der BNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme als metrische Variable Eingang in ein univariat binäres Modell. Ein Anstieg des BNP-Plasmaspiegels um eine Einheit (in pg/ml) führt zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen nach stationärer Aufnahme zu versterben, um 0,027%. Das definierte Signifikanzniveau wird hierbei erreicht. Daraus folgt, dass eine Erhöhung des BNP-Plasmaspiegels um 100 Einheiten (pg/ml) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zu einer Steigerung der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, um 2,7% führt. Ähnliche Ergebnisse finden sich für die beiden anderen klinischen Endpunkte. Eine Steigerung um 100 pg/ml BNP zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bedeutet somit eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit um 3,8% innerhalb von 30 Tagen ein dialysepflichtiges Nierenversagen zu erleiden, bzw. um 3,3% invasiv beatmungspflichtig zu werden. Auch hier wird das definierte Signifikanzniveau erreicht.

Tabelle 12: Univariate, binär logistische Regressionsanalyse für den BNP-Plasmaspiegel auf die klinischen Endpunkte 30-Tages-Letalität, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Notwendigkeit einer Invasiven Beatmung bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Patient innerhalb von 30d nach stationärer Aufnahme:	Regressionskoeffizient B	OR (95% CI)	p
Verstorben	0,00027	1,00027 (1,00002-1,00052)	< 0,05
Nierenersatztherapie Notwendig	0,00038	1,00038 (1,00011-1,00065)	< 0,01
Invasive Beatmung notwendig	0,00033	1,00033 (1,00007-1,00059)	< 0,05

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

Die weitere Regressionsanalyse betrachtet den berechneten Cutpoint BNP-Plasmaspiegel ≥ 325 pg/ml. Wie bereits dargestellt, findet sich in dem vorliegenden Kollektiv ein hochsignifikant höheres BNP bei Patienten, welche die Vorerkrankungen Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Vorhofflimmern aufweisen. Darüber hinaus haben Patienten mit ambulant erworbener schwerer Sepsis oder im septischen Schock hochsignifikant höhere BNP-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme als Patienten, welche eine ambulant erworbene Sepsis haben (vgl. 4.2). Daher werden nach univariater Analyse für $\text{BNP} \geq 325$ pg/ml außerdem im multivariaten Modell eine anamnestisch vorbestehende Herz- oder Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern und das Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks als Maß der Krankheitsschwere berücksichtigt. Die Verteilung dieser Einflussvariablen unterscheidet sich in den beiden Gruppen wie in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung untersuchter Einflussvariablen auf den BNP-Plasmaspiegel ober- und unterhalb des Cutpoints von 325 pg/ml bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

	BNP < 325 pg/ml (n= 107)	BNP \geq 325 pg/ml (n= 100)	p
Herzinsuffizienz	20 (18,7%)	44 (44%)	< 0,01
Niereninsuffizienz	38 (35,5%)	53 (53%)	< 0,05
Schwere Sepsis oder septischer Schock	47 (43,9%)	63 (63%)	< 0,01
Vorhofflimmern	25 (23,4%)	46 (46%)	< 0,01

Absolute Werte und Häufigkeiten (%)

BNP = Brain Natriuretic Peptide

4.7.2 Klinischer Endpunkt 30-Tages-Letalität

Anhand der binär logistischen Regressionsanalyse ergibt sich für Patienten mit einem BNP-Plasmaspiegel ≥ 325 pg/ml bei stationärer Aufnahme eine Risikoerhöhung um den Faktor 2,74, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, gegenüber Patienten unterhalb dieses Grenzwertes.

Tabelle 14: Univariate logistische Regressionsanalyse für den BNP-Cutpoint ≥ 325 pg/ml bezogen auf den klinischen Endpunkt 30-Tages-Letalität bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

	Regressions- koeffizient B	OR (95% CI)	p
BNP ≥ 325 pg/ml	1,01	2,74 (1,22-6,12)	< 0,05

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

Im multivariaten Regressionsmodell unter Hinzunahme der in 4.6 dargestellten Einflussvariablen stellt das Maß der Krankheitsschwere den stärksten Prädiktor für den Endpunkt 30-Tages-Letalität dar (OR 5,35; $p < 0,01$). Die anderen unabhängigen Variablen zeigen keinen signifikanten Einfluss.

Tabelle 15: Multivariate logistische Regressionsanalyse für den BNP-Cutpoint ≥ 325 pg/ml bezogen auf den klinischen Endpunkt 30-Tages-Letalität unter Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

	Regressions- koeffizient B	OR (95% CI)	p
BNP ≥ 325 pg/ml	0,76	2,13 (0,89-5,08)	n. s.
Herzinsuffizienz	-0,15	0,86 (0,35-2,12)	n. s.
Niereninsuffizienz	0,24	1,27 (0,57-2,83)	n. s.
Schwere Sepsis oder sept. Schock bei Aufnahme	1,68	5,35 (1,94-14,75)	< 0,01
Vorhofflimmern	0,26	1,29 (0,55-3,01)	n. s.

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; n. s. = nicht signifikant

4.7.3 Klinischer Endpunkt Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie

Auch hinsichtlich des klinischen Endpunkts Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ergibt sich im univariaten Modell für Patienten oberhalb des Cutpoints von 325 pg/ml eine deutliche Risikoerhöhung. Das Risiko ist um den Faktor 2,93 erhöht, wobei das definierte Signifikanzniveau erreicht wird.

Tabelle 16: Univariante logistische Regressionsanalyse für den BNP-Cutpoint ≥ 325 pg/ml bezogen auf den klinischen Endpunkt Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

	Regressions- koeffizient B	OR (95% CI)	p
BNP ≥ 325 pg/ml	1,07	2,93 (1,16-7,39)	< 0,05

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

Auch für diesen klinischen Endpunkt erfolgt eine multivariate Regressionsanalyse. Als Maß der Krankheitsschwere ist das Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme auch hier der stärkste Prädiktor (OR 4,71, $p < 0,01$). Die vier anderen Variablen haben keinen signifikanten Einfluss auf das Erfüllen des klinischen Endpunkts innerhalb von 30 Tagen.

Tabelle 17: Multivariate logistische Regressionsanalyse für den BNP-Cutpoint ≥ 325 pg/ml bezogen auf den klinischen Endpunkt Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie unter Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

	Regressions- koeffizient B	OR (95% CI)	p
BNP ≥ 325 pg/ml	0,78	2,18 (0,81-5,86)	n. s.
Herzinsuffizienz	-0,02	0,98 (0,37-2,62)	n. s.
Niereninsuffizienz	0,04	1,04 (0,42-2,54)	n. s.
Schwere Sepsis oder sept. Schock bei Aufnahme	1,55	4,71 (1,52-14,59)	< 0,01
Vorhofflimmern	0,47	1,60 (0,63-4,05)	n. s.

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; n. s. = nicht signifikant

4.7.4 Klinischer Endpunkt Notwendigkeit einer invasiven Beatmung

Auch für den dritten klinischen Endpunkt Notwendigkeit einer invasiven Beatmung ergibt sich im univariaten Regressionsmodell eine signifikante Risikoerhöhung. Für Patienten oberhalb des definierten Cutpoints bei Aufnahme galt ein um den Faktor 3,29 gesteigertes Risiko innerhalb der folgenden 30 Tage invasiv beatmungspflichtig zu werden.

Tabelle 18: Univariante logistische Regressionsanalyse für den BNP-Cutpoint ≥ 325 pg/ml bezogen auf den klinischen Endpunkt Notwendigkeit einer invasiven Beatmung bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

	Regressions- koeffizient B	OR (95% CI)	p
BNP ≥ 325 pg/ml	1,19	3,29 (1,38-7,82)	< 0,01

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

Unter Hinzunahme der weiteren Einflussfaktoren im multivariaten Modell zeigt sich für die Patienten oberhalb des Cutpoints weiterhin eine signifikante Risikoerhöhung, allerdings mit reduzierter Odds Ratio von 2,80. Auch hier zeigt das Maß der Krankheitsschwere den stärksten Einfluss auf das Erfüllen des klinischen Endpunkts innerhalb von 30 Tagen (OR 15,06, $p < 0,01$).

Tabelle 19: Multivariate logistische Regressionsanalyse für den BNP-Cutpoint ≥ 325 pg/ml bezogen auf den klinischen Endpunkt "Notwendigkeit einer invasiven Beatmung" unter Berücksichtigung bekannter Einflussfaktoren bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

	Regressions- koeffizient B	OR (95% CI)	p
BNP ≥ 325 pg/ml	1,03	2,80 (1,08-7,25)	< 0,05
Herzinsuffizienz	-0,70	0,50 (0,18-1,37)	n. s.
Niereninsuffizienz	-0,22	0,81 (0,34-1,92)	n. s.
Schwere Sepsis oder sept. Schock bei Aufnahme	2,71	15,06 (3,39-66,9)	< 0,01
Vorhofflimmern	0,66	1,94 (0,78-4,82)	n. s.

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; n. s. = nicht signifikant

5. Diskussion

Im Rahmen der prospektiven ProFS²-Studie erfolgte über ein Jahr lang das durchgehende Screening von Patienten, welche sich mit einer Infektionsdiagnose in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) vorstellten, auf das Vorliegen einer ambulant erworbenen Sepsis. Ziel der Studie war neben einer detaillierten Beschreibung des Patientenkollektivs die standardisierte Untersuchung auf das Vorliegen früher Organdysfunktionen.

Das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit, welche eine Teilauswertung der Daten der ProFS²-Studie darstellt, ist die Überprüfung einer möglichen Prognoseabschätzung bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis durch die Bestimmung des BNP-Plasmaspiegels zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

5.1 Beurteilung Patientenkollektiv und Datenerhebung

Die Beurteilung, ob bei Patienten der Verdacht auf eine Infektion bestand, oblag im Wesentlichen der Einschätzung der diensthabenden Ärzte in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale). Nach Durchsicht der elektronisch erfassten Patientenlisten erfolgte zweimal täglich Rücksprache mit diesen Kollegen. So konnten 341 Patienten nach Erfüllen der Einschluss- und Nicht-Vorliegen der Ausschlusskriterien in die ProFS²-Studie eingeschlossen werden. Bei diesen Patienten erfolgte die standardisierte Erfassung anamnestischer Daten, von Vitalparametern und laborchemischen Werten.

Die vorliegende Promotionsarbeit betrachtet ein Subkollektiv von 207 Patienten, bei welchen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme der BNP-Plasmaspiegel bestimmt wurde. Die Diskrepanz zur Patientenzahl des Gesamtkollektivs erklärt sich durch das Fehlen der BNP-Spiegelbestimmung bei einigen Patienten mit Infektionsverdacht in der Aufnahmeroutine der Zentralen Notaufnahme.

Ein Vergleich der demographischen Daten, der anamnestischen Angaben sowie der erhobenen Parameter zwischen dem ProFS²-Kollektiv und der Subgruppe mit BNP-Spiegelbestimmung ist in Tabelle 3 (vgl. 4.1) dargestellt. Die Patienten des BNP-Kollektivs sind im Durchschnitt etwas älter und weisen häufiger die dokumentierten

Vorerkrankungen, wie zum Beispiel Herz- und Niereninsuffizienz, auf. Der BMI unterscheidet sich hingegen kaum. Wie bereits dargestellt, gelten als bekannte Einflussfaktoren auf den BNP-Plasmaspiegel neben einer Herzinsuffizienz [70] das Alter des Patienten, eine etwaig vorliegende Nierenfunktionsstörung sowie eine Erhöhung des BMI im Sinne einer Fettleibigkeit [73–75]. Außerdem ist die Krankheitsschwere des BNP-Kollektivs tendenziell höher. Dies drückt sich zum einen im höheren Grad der Sepsis und zum anderen im höheren APACHE-II-Score der Subgruppe aus. In beiden Kollektiven ist der am stärksten vertretene Infektionsfokus pneumogen, im BNP-Kollektiv allerdings ist dies noch etwas häufiger zu finden. Die klinischen Endpunkte werden durch die Patienten mit BNP-Bestimmung häufiger erreicht als im ProFS²-Gesamtkollektiv. CRP- und Interleukin-6-Serumspiegel finden sich in der BNP-Subgruppe, verglichen mit dem Gesamtkollektiv, nicht erhöht, der Procalcitonin-Serumspiegel hingegen ist in der Subgruppe höher. Alle drei Laborwerte haben prognostische Aussagekraft hinsichtlich des klinischen Outcomes von Patienten mit Sepsis [23,84,85]. Diese Unterschiede in Demographie, Anamnese und laborchemischen Parametern der beiden Patientenkollektive limitieren die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit. Es kann nicht zwingend davon ausgegangen werden, dass die anhand der BNP-Subgruppe ermittelten Grenzwerte für alle Patienten mit ambulant erworbener Sepsis gelten.

5.2 Ergebnisbeurteilung

5.2.1 Korrelationen

Die in 4.3 dargestellten Korrelationen untersuchen die Stärke des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patienten, den Inflammations- bzw. Infektionsparametern CRP und Procalcitonin sowie dem APACHE II Score als Maß der Krankheitsschwere zum BNP-Plasmaspiegel der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Der Zusammenhang zwischen höherem Alter und höherem BNP-Plasmaspiegel ist bereits mehrfach untersucht und nachgewiesen worden, sodass teilweise altersabhängige Grenzwerte für den BNP-Plasmaspiegel empfohlen werden [73,86]. Der im hier untersuchten Kollektiv nachgewiesene Zusammenhang zwischen steigendem Alter und höheren BNP-Plasmaspiegeln findet sich in geringer Ausprägung hochsignifikant. Somit verhält sich das Patientenkollektiv erwartungsgemäß.

Bei Verdacht auf eine Infektionserkrankung werden standardmäßig die Blutserumspiegel von CRP und Procalcitonin bestimmt. Diese können mit hoher Sensitivität das Vorliegen einer systemischen Inflammationsreaktion (SIRS) und auch einer Sepsis anzeigen [84,85,87]. Hinsichtlich der Spezifität für den Nachweis einer Infektion in Abgrenzung zum SIRS zeigt sich Procalcitonin gegenüber CRP überlegen [87–90]. Für Procalcitonin konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass höhere Spiegel mit stärkerer Krankheitsschwere und schlechter Prognose der Patienten assoziiert sind [88,89]. Ein Zusammenhang zwischen dem BNP- und dem CRP-Spiegel lässt sich für das hier dargestellte Patientenkollektiv nicht nachweisen. Es findet sich aber ein geringer, hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des BNP-Spiegels und der Höhe des Procalcitonin-Spiegels zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Möglicherweise stehen diese Laborparameter über die Krankheitsschwere der Patienten in Verbindung. Bei schwerer Sepsis oder septischem Schock finden sich höhere BNP-Spiegel (vgl. Tab. 7), höhere Procalcitonin-Spiegel sind ebenfalls zu erwarten [88].

Dass ein erhöhter BNP-Spiegel ein Indikator für die Krankheitsschwere sein kann, wird durch die positive Korrelation zwischen BNP-Plasmaspiegel und APACHE-II-Score zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme unterstützt. Der APACHE-II-Score gilt als etabliertes Maß der Krankheitsschwere bei Patienten mit Sepsis [91]. Im untersuchten Patientenkollektiv findet sich ein linearer statistischer Zusammenhang mittlerer Stärke zwischen dem BNP-Plasmaspiegel und dem APACHE-II-Score.

5.2.2 Regressionsmodelle

Anhand der Regressionsmodelle wird die Beziehung zwischen einer oder mehreren unabhängigen Variablen und einer abhängigen Variablen beschrieben. Die jeweilige Betrachtung der univariaten metrischen Regressionsmodelle für BNP als unabhängige und die klinischen Endpunkte als abhängige Variablen zeigen eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, die klinischen Endpunkte bei erhöhtem BNP-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (vgl. Tab. 12) zu erfüllen.

Letztlich wird in der univariat binär logistischen Regressionsanalyse die Chancenerhöhung für das Vorliegen der abhängigen Variablen (positiver Endpunkt) bei Steigerung der unabhängigen Variablen um eine Einheit beschrieben. Die Erhöhung des BNP-Plasmaspiegels um eine Einheit zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

erhöht die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, um 0,027%. Die Wahrscheinlichkeit invasiv beatmungspflichtig zu werden wird um 0,033% und ein dialysepflichtiges Nierenversagen zu erleiden um 0,038% erhöht. Zur besseren klinischen Handhabung bedeuten diese Ergebnisse in anderen Worten eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, die genannten klinischen Endpunkte zu erfüllen, um 2,7%, 3,3% bzw. 3,8% bei Erhöhung des BNP-Plasmaspiegels um 100pg/ml zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Bei Verwendung des berechneten BNP-Cutpoints als unabhängige Variable zeigt sich eine deutliche Risikoerhöhung für den weiteren klinischen Verlauf der Patienten. Im univariaten Modell haben Patienten oberhalb des Grenzwertes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ein 2,7-fach erhöhtes Risiko zu versterben, ein 2,9-fach erhöhtes Risiko neu dialysepflichtig zu werden und ein 3,3-fach erhöhtes Risiko invasiv beatmungspflichtig zu werden. Dies gilt für den Beobachtungszeitraum von 30 Tagen, das Signifikanzniveau wird hierbei jeweils erreicht. Diese Daten unterstreichen die prognostische Bedeutung des BNP-Plasmaspiegels bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis und sollten den Behandelnden in der Risikostratifizierung und Entscheidungsfindung zum weiteren Behandlungssetting unterstützen.

Da gezeigt wurde, dass im untersuchten Patientenkollektiv das Vorliegen der vorbestehenden Vorerkrankungen Herz- oder Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern sowie einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des BNP-Plasmaspiegels hat (vgl. 4.2), erfolgten diesbezüglich multivariate Regressionsanalysen. Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock haben im Vergleich zu Patienten mit einer Sepsis ein 5,4-fach erhöhtes Risiko zu versterben, eine 4,7-fach erhöhtes Risiko neu dialysepflichtig zu werden und ein sogar 15-fach erhöhtes Risiko invasiv beatmungspflichtig zu werden. Dies gilt wiederum für den Beobachtungszeitraum von 30 Tagen, diese Daten erreichen das definierte Signifikanzniveau.

Der BNP-Plasmaspiegel oberhalb des Cutpoints zeigt im multivariaten Modell weiterhin eine, wenn auch im Vergleich zum univariaten Modell verminderte, Risikoerhöhung. Das Signifikanzniveau wird hierbei allerdings teilweise nicht erreicht. Zusammenfassend ist das Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks als Maß der Krankheitsschwere im untersuchten Kollektiv der stärkste Prädiktor für den weiteren Verlauf hinsichtlich der klinischen Endpunkte im

multivariaten Regressionsmodell. Dies unterstreicht die Sinnhaftigkeit des Screenings auf frühe Organdysfunktionen bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis. Patienten mit schwerer Sepsis sollten einer Intensivtherapie mit Monitoring der Organfunktionen zugeführt werden.

5.2.3 BNP-Plasmaspiegel zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und klinisch gebräuchliche Cutpoints

Wie in 1.3.4 dargestellt, existieren in der klinischen Praxis verschiedene Grenzwerte für den BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz. So empfiehlt die aktuelle Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie einen Cutpoint von 100 pg/ml zur Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem Symptombeginn einer Herzinsuffizienz [78]. Dies entspricht dem Normwert des Zentrallabors des Universitätsklinikums Halle (Saale) zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Ziel dieses Grenzwertes ist der Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz, dafür wird eine hohe Sensitivität des Testverfahrens gefordert.

Die Spezifität ist hingegen vergleichsweise niedrig. Das hier untersuchte Patientenkollektiv weist zu 83,6% BNP-Plasmaspiegel >100 pg/ml zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme auf. In der Beurteilung dieser Werte muss berücksichtigt werden, dass bei den Patienten des hier dargestellten Kollektivs die Diagnose Sepsis im Vordergrund stand. Bei den Studien, welche in der beschriebenen Metaanalyse ausgewertet wurden, stand hingegen die Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz im Vordergrund. Sepsis geht häufig mit frühen Organdysfunktionen einher [3,8]. 43,3% der Patienten dieses Kollektivs hatten bei stationärer Aufnahme Zeichen einer Organdysfunktion oder befanden sich im septischen Schock. Da renale Funktionsstörungen sehr häufig bei Patienten mit Sepsis zu finden sind [9,12] und darüber hinaus zu einer Erhöhung des BNP-Plasmaspiegels führen [73,74], kann dies relevant höhere BNP-Plasmaspiegel bedingen.

Würde der Cutpoint von 100 pg/ml BNP klinisch und leitliniengerecht Anwendung im hier untersuchten Kollektiv finden, müsste so bei 83,6% der Patienten nach BNP-Bestimmung eine Echokardiographie erfolgen (vgl. Abb. 3). Dies würde nicht unerhebliche personelle und apparative Ressourcen in der Notaufnahme binden. Für den primären klinischen Endpunkt 30-Tages-Letalität weist der Cutpoint im hier vorgestellten Kollektiv eine hohe Sensitivität von 90,6% auf. Die Spezifität ist mit 17,7%

allerdings vergleichsweise gering (vgl. 4.6). Eine Aussage hinsichtlich der statistischen Wertigkeit dieses Grenzwertes für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten klinischen Endpunkte ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht sinnvoll möglich (vgl. Tab. 10), der positive prädiktive Wert wäre jedoch gering. Der klinisch ebenfalls gebräuchliche Cutpoint von 400 pg/ml unterscheidet im Vergleich zum in der vorliegenden Arbeit errechneten Wert für den primären Endpunkt 30-Tages-Letalität mit geringerer Sensitivität (56% vs. 69%) und höherer Spezifität (62% vs. 55%). Hierbei wird das definierte Signifikanzniveau für den primären klinischen Endpunkt nicht erreicht. Für die sekundären klinischen Endpunkte unterscheidet der Grenzwert hochsignifikant und bietet somit mehr Informationen für den weiteren klinischen Verlauf der Patienten als der Grenzwert von 100 pg/ml.

5.2.4 Prognostische Bedeutung des errechneten BNP-Cutpoints bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis im Vergleich

In mehreren Studien wurde bereits die prognostische Aussagekraft des BNP-Plasmaspiegels bei Patienten mit Sepsis hinsichtlich der Letalität untersucht und bestätigt [44,92–99]. Die Vergleichbarkeit der Daten untereinander muss allerdings als eingeschränkt gelten. So unterscheidet sich häufig die BNP-Bestimmungsmethode (Immunfluoreszenzmethode, Immunoradiometriemethode), der Zeitpunkt der Bestimmung (Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zu mehrere Tage nach stationärer Aufnahme) und der Schweregrad der Sepsis der Patienten (häufig ausschließlich Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock). Einige dieser Arbeiten berechneten ebenfalls einen Cutpoint mit prognostischer Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität der Patienten. Hierzu findet sich eine Darstellung in den Tabellen 20 und 21.

Tabelle 20: Charakteristika publizierter Studien, welche hinsichtlich der Letalität einen prognostischen Cutpoint für BNP bei Patienten mit Sepsis ermittelten

Autor; Jahr	Patienten-Zahl (n=)	Vorerkrankungen ausgeschlossen?	Bestimmungszeitpunkt	Schwere der Sepsis
Charpentier; 2004 [44]	34	kardiale ausgeschlossen	2 Tage nach Einschluss	Schwere Sepsis und sept. Schock
Chen; 2009 [97]	327	Keine Ausschlüsse	am Tag des Einschlusses	Sepsis, schwere Sepsis und sept. Schock
Post; 2008 [96]	93	kardiale ausgeschlossen	5 Tage nach Einschluss	Septischer Schock
Ueda; 2006 [95]	22	kardial und renale ausgeschlossen	2 Tage nach Einschluss	Schwere Sepsis und sept. Schock
Yucel; 2008 [98]	40	kardiale und renale ausgeschlossen	am Tag des Einschlusses	mindestens Sepsis, ITS-Aufenthalt
Zhao; 2009 [99]	102	unbekannt	24h nach Einschluss	Schwere Sepsis und sept. Schock
Vorliegende Arbeit	207	Keine Ausschlüsse	am Tag des Einschlusses	Sepsis, schwere Sepsis und sept. Schock

BNP = Brain Natriuretic Peptide; sept. = septischer

Tabelle 21: Charakteristika publizierter Studien, welche einen hinsichtlich Letalität prognostischen Cutpoint für BNP bei Patienten mit Sepsis ermittelten

Autor; Jahr	BNP-Cutpoint (pg/ml)	Sensitivität/ Spezifität	Endpunkt	Sterblichkeit	OR (95% CI)
Charpentier; 2004 [44]	≥ 190	70% / 67%	28-Tages-Letalität	29%	4,67 (0,95-23,04)
Chen; 2009 [97]	≥ 113	86% / 55%	28-Tages-Letalität	37%	7,59 (4,24-13,57)
Post; 2008 [96]	≥ 121	76% / 53%	30-Tages-Letalität	41%	3,59 (1,44-8,98)
Ueda; 2006 [95]	≥ 650	92% / 80%	28-Tages-Letalität	55%	44,00 (3,38-573,41)
Yucel; 2008 [98]	≥ 32	100% / 95%	Versterben auf ITS od. Verlegung	50%	533,00 (20,46-13.885,84)
Zhao; 2009 [99]	≥ 681	91% / 80%	28-Tages-Letalität	38%	51,00 (13,42-193,83)
Vorliegende Arbeit	≥ 325	69% / 55%	30-Tages-Letalität	16%	2,74 (1,22-6,12)

BNP = Brain Natriuretic Peptide; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

So fanden Charpentier et al. bei einem Kollektiv von 34 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock eine signifikante Risikoerhöhung um den Faktor 5,7, innerhalb von 28 Tagen zu versterben. Dabei fand ein Cutpoint von BNP ≥ 190 pg/ml Verwendung. Dieser wurde mittels ROC-Analyse ermittelt und bot eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 67%. Die BNP-Bestimmung erfolgte am zweiten Tag nach stationärer Aufnahme, kardial vorerkrankte Patienten wurden dabei ausgeschlossen [44]. Einen Grenzwert ≥ 121 pg/ml BNP (Sensitivität 76%, Spezifität 53%) fanden Post et al. in einem Kollektiv von 93 Patienten mit septischem Schock auf einer deutschen Intensivstation für den Endpunkt 30-Tages-Letalität. Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wurden auch hier ausgeschlossen. Darüber hinaus handelt es sich ausschließlich um Patienten, welche im Rahmen ihrer stationären Behandlung eine Sepsis entwickelten [96].

Insgesamt bietet die Arbeit von Chen et al. aus dem Jahr 2009 [97] die beste Vergleichbarkeit zu den Daten der vorliegenden Arbeit hinsichtlich des Patientenkollektivs. Hier wurden ebenfalls Patienten auf das Vorliegen einer Sepsis im Rahmen der Notaufnahmebehandlung gescreent, die BNP-Bestimmung erfolgte bei stationärer Aufnahme und alle Schweregrade der Sepsis fanden Berücksichtigung. Vorerkrankungen wie Herz- oder Niereninsuffizienz waren keine Ausschlusskriterien. Unklar bleibt, ob es sich ausschließlich um Patienten mit ambulant erworbener Sepsis handelt oder beispielsweise Zuweisungen anderer Kliniken Einschluss in die Studie fanden. Insgesamt wurden 327 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der BNP-Plasmaspiegel beträgt im Kollektiv von Chen et al. bei Studieneinschluss im Median 188 pg/ml (IQR 51-650 pg/ml), deutlich höher findet sich der mediane BNP-Plasmaspiegel im hier vorgestellten Patientenkollektiv mit 308 pg/ml (IQR 144-719 pg/ml). Auch in dieser Studie wurde eine prognostische Bedeutung des BNP-Plasmaspiegels zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme für den klinischen Endpunkt Letalität gesehen. Der berechnete Cutpoint von ≥ 113 pg/ml ergibt eine Risikoerhöhung um den Faktor 7,59 für das Versterben des Patienten innerhalb von 28 Tagen. Damit ist dieser bedeutend niedriger als der für das vorliegende Kollektiv gefundene Cutpoint mit ≥ 325 pg/ml. In der Arbeit von Chen besteht eine deutlich stärkere Risikoerhöhung für Patienten oberhalb des Cutpoints, innerhalb des Beobachtungszeitraums zu versterben, als aus den Daten dieser Promotionsarbeit hervorgeht (OR 7,59 vs. 2,74; Beobachtungszeitraum 28 Tage vs. 30 Tage). Die Sensitivität des Grenzwertes zeigt sich mit 86% der im Rahmen der Arbeit ermittelten von 69% überlegen. Die Spezifität der Grenzwerte findet sich mit 55% identisch.

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich möglicherweise zum Teil durch Unterschiede im Patientenkollektiv erklären. Während das durchschnittliche Alter der beiden Patientenkollektive vergleichbar ist (Chen et al.: 69,5 Jahre ($\pm 13,4$), vorliegende Arbeit 70,6 Jahre ($\pm 13,3$)), ist der Anteil von Patienten mit vorbekannter Herz- oder Niereninsuffizienz im hier untersuchten Patientenkollektiv deutlich höher. Während in der vorliegenden Arbeit bei 30,9% der Patienten eine Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme anamnestisch bekannt ist, trifft dies auf nur 19,9% der Patienten im Kollektiv von Chen et al. zu. Stärker bildet sich dieser Unterschied noch in der anamnestisch bekannten Niereninsuffizienz ab. Nur 2% der Patienten bei Chen et al. weisen diese Vorerkrankung auf, wohingegen 44% der Patienten im ausgewerteten Kollektiv vorbekannt niereninsuffizient sind. Da Herz- und Niereninsuffizienz bekannte Einflussgrößen auf die Höhe des BNP-Plasmaspiegels sind [70,73,74], erklärt dies möglicherweise die im Vergleich deutlich höheren BNP-Werte im Kollektiv der Promotionsarbeit, welche sich letztlich auch im ermittelten Cutpoint abbilden.

5.2.5 Ist der BNP-Plasmaspiegel ein geeigneter Parameter zur Beschreibung der septischen Kardiomyopathie?

Im Mittelpunkt der vorliegenden Promotionsarbeit stehen die Erfassung eines Patientenkollektivs mit ambulant erworbener Sepsis und die Beschreibung der Prognoserelevanz des BNP-Plasmaspiegels in der frühen Phase der Erkrankung für dieses Kollektiv. In den achtziger und neunziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde erstmals die kardiale Funktionseinschränkung bei Patienten mit septischem Krankheitsbild beschrieben [28,29]. Dass das Ausmaß dieser kardialen Funktionseinschränkung prognostische Relevanz bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis hat, wurde in der Folge dargelegt [40,41,49]. Da BNP ein geeigneter Parameter zur Diagnose und Quantifizierung einer linksventrikulären Dysfunktion ist [70,72], liegt die Annahme nahe, dass BNP einen Parameter darstellt, welcher zur Beschreibung der septischen Kardiomyopathie hilfreich sein könnte.

In klinisch prospektiven Studien, welche neben der laborchemischen BNP- bzw. NT-proBNP-Bestimmung auch echokardiographische Untersuchungen durchführten bzw. Hämodynamikparameter erfassten, konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, welche aufgrund einer Sepsis auf einer Intensivstation therapiert werden mussten, eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion im Rahmen einer septischen Kardiomyopathie und der Höhe des BNP-Plasmaspiegels besteht [44,96].

Im Rahmen dessen ergaben sich darüber hinaus klare Hinweise auf eine prognostische Bedeutung dieser Werte sowohl bei stationärer Aufnahme als auch im weiteren Therapieverlauf [44,96]. Andererseits geben Ergebnisse einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2014 einen starken Anhalt, dass das Maß der Krankheitsschwere, in diesem Fall gemessen durch den APACHE-II und den SOFA-Score, möglicherweise einen unabhängigen Prädiktor für die Höhe des BNP-Plasmaspiegels darstellt [100]. Das Vorliegen einer septischen Kardiomyopathie, diagnostiziert und quantifiziert mittels hämodynamischer Parameter, hatte hier keinen unabhängigen Einfluss auf die Höhe des BNP-Plasmaspiegels [100].

Aus den im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Daten geht hervor, dass Patienten mit ambulant erworbener Sepsis mit steigendem Sepsisgrad (schwere Sepsis oder septischer Schock) einen signifikant höheren BNP-Plasmaspiegel bei stationärer Aufnahme aufweisen als Patienten mit Sepsis ohne Organdysfunktion (vgl. 4.2.). Patienten, welche innerhalb des untersuchten Beobachtungszeitraums von 30 Tagen einen der drei klinischen Endpunkte erreichen, haben bei stationärer Aufnahme ein signifikant höheres BNP als Patienten, die diese klinischen Endpunkte nicht erfüllen (vgl. 4.4.). Darüber hinaus besteht eine mäßig starke Korrelation zwischen dem BNP-Plasmaspiegel und der Krankheitsschwere (APACHE-II-Score) bei stationärer Aufnahme (vgl. 4.3.).

Der BNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme ist assoziiert mit der Krankheitsschwere und der Prognose der Patienten mit ambulant erworbener Sepsis. Da allerdings im Rahmen der Studie keine standardisierte echokardiographische oder hämodynamische Beurteilung der Patienten erfolgt, ist keine Quantifizierung einer Pumpfunktionsstörung bzw. gesicherte Diagnose einer Kardiomyopathie möglich. Somit kann diese Studie die Frage, ob erhöhte BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis Ausdruck einer septischen Kardiomyopathie sind, nicht abschließend beantworten. Dies war allerdings auch nicht Ziel der Studie. Die Ressourcen im klinischen Alltag reichen nicht aus, allen kardiopulmonal stabilen Patienten, welche die Sepsis-Kriterien erfüllen, im Notaufnahme-Setup eine echokardiographische Untersuchung durch einen geübten Untersucher zukommen zu lassen. Hingegen kann die BNP-Bestimmung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis aufgrund der gezeigten Prognoserelevanz zum Entscheid über die weitere Diagnostik bzw. Therapiefortführung ein geeignetes Hilfsmittel sein, welches breit, schnell und im Vergleich zur Screening-Echokardiographie kosteneffektiv verfügbar ist.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen des Krankheitsbilds Sepsis können verschiedene Organsysteme durch die systemische Inflammation betroffen sein. Das Vorliegen von Organdysfunktionen trägt wesentlich zur Prognose der betroffenen Patienten mit Sepsis bei. Die Beteiligung mehrerer Organsysteme wird als Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) bezeichnet und ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Eine kardiale Funktionseinschränkung bei Patienten mit Sepsis wurde vielfach beschrieben und wird als septische Kardiomyopathie bezeichnet.

Ziel der ProFS²-Studie (Prognose der Frühen Sepsis²) war die Untersuchung auf das Vorliegen und die prognostische Bedeutung von Organdysfunktionen bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis. Die vorliegende Arbeit stellt eine Teilauswertung von Patientendaten dar, welche im Rahmen dieser Studie erhoben wurden. Ziel der Arbeit ist eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem BNP-Plasmaspiegel bei stationärer Aufnahme bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis und den klinischen Endpunkten 30-Tages-Letalität, Beatmungspflichtigkeit und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Im Rahmen der ProFS²-Studie wurden vom 09.09.2010 bis 21.01.2012 in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) alle Patienten mit dem Nachweis oder dem Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion hinsichtlich einer bestehenden, ambulant erworbenen Sepsis prospektiv standardisiert gescreent. Bei Erfüllen der Einschluss- und Nicht-Erfüllen der Ausschlusskriterien wurden diese in das Studienkollektiv eingeschlossen. Insgesamt wurden so 341 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 207 Patienten der ProFS²-Studie erfolgte bei stationärer Aufnahme eine Bestimmung des BNP-Plasmaspiegels. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Daten dieser Patienten-Subgruppe ausgewertet.

Bei der Untersuchung des BNP-Plasmaspiegels bei Aufnahme zeigt sich, dass Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen die klinischen Endpunkte Letalität, Beatmungspflichtigkeit und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie erfüllen, signifikant höhere BNP-Werte aufweisen. Ebenso besteht bei Patienten, welche bei stationärer Aufnahme die Kriterien einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks erfüllen, ein höherer BNP-Plasmaspiegel als bei Patienten im Krankheitsstadium Sepsis ohne Organfunktionsstörungen. Es besteht darüber hinaus

eine signifikante Korrelation zwischen dem BNP-Plasmaspiegel und dem APACHE-II-Score als weiteres Maß der Krankheitsschwere zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Die Daten der Regressionsanalysen zeigen bei steigenden BNP-Plasmaspiegeln zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine signifikante Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, die drei klinischen Endpunkte zu erreichen. Eine Erhöhung des BNP-Plasmaspiegels um 100 pg/ml bedeutet eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen zu versterben, um 2,7%.

Aus der ROC-Analyse für den Endpunkt 30-Tages-Letalität erfolgt die Berechnung eines Cutpoints für den BNP-Plasmaspiegel bei stationärer Aufnahme. Der Cutpoint von 325 pg/ml BNP unterscheidet mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 55% hinsichtlich des Endpunkts 30-Tages-Letalität.

Patienten mit einem BNP-Plasmaspiegel ≥ 325 pg/ml haben eine höhere 30-Tage-Letalität, erleiden häufiger ein dialysepflichtiges Nierenversagen und müssen häufiger invasiv beatmet werden als Patienten unterhalb des Cutpoints. Im Regressionsmodell stellt ein Überschreiten des Grenzwertes eine signifikante Risikoerhöhung hinsichtlich des Erfüllens der klinischen Endpunkte dar. Im multivariaten Regressionsmodell ist das Maß der Krankheitsschwere bei Aufnahme der stärkste Prädiktor für das Erfüllen der klinischen Endpunkte.

Der BNP-Plasmaspiegel findet sich bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis in der Frühphase der Erkrankung erhöht. Es besteht eine mäßig starke Korrelation zur Krankheitsschwere. Darüber hinaus bietet die Höhe des BNP-Plasmaspiegels bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme prognostische Aussagekraft zum weiteren klinischen Verlauf.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Schottmüller H: Wesen und Behandlung der Sepsis. Verhandlungen des 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin. Band 31 1914:257–280.
- [2] Müller-Werdan U: Sepsis und MODS: 4. Vollständig Überarbeitete und Aktualisierte Auflage. Berlin, Springer, 2005.
- [3] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 1992;20(6):864–874.
- [4] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Bardutzky J, Dempfle C-E, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Anaesthesist 2010;59(4):347–370.
- [5] Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bonten MJ, Cremer OL: Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. Intensive Care Med 2012;38(5):811–819.
- [6] Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A, Quintero C, Ochoa J, Tandioy F, Zapata L, Estrada J, Yepes M, Leal H: The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. Intensive Care Med 2003;29(8):1368–1371.
- [7] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003;29(4):530–538.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll, Tom, Vincent J-L, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801.
- [9] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med. 2003;348(16):1546–1554.

- [10] Gastmeier P, Schwab F, Meyer E, Geffers C: Exzess-Letalität und -Verweildauer durch Blutstrominfektionen mit multiresistenten Erregern in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr* 2012;137(34/35):1689–1692.
- [11] Brunkhorst FM: Epidemiologie, Ökonomie und Praxis -- Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006;41(1):43–44.
- [12] Angus DC, van der Poll, Tom: Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840–851.
- [13] Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC: CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249(4975):1431–1433.
- [14] Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, Calandra T: Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J. Infect. Dis.* 1995;171(3):639–644.
- [15] Vasselon T, Detmers PA: Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect. Immun.* 2002;70(3):1033–1041.
- [16] Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B: Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;282(5396):2085–2088.
- [17] Lien E, Ingalls RR: Toll-like receptors. *Crit. Care Med.* 2002;30(1 Supp):S1-S11.
- [18] Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, Takeda K, Akira S: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999;11(4):443–451.
- [19] Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR, Eng JK, Akira S, Underhill DM, Aderem A: The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;410(6832):1099–1103.
- [20] Dinges MM, Schlievert PM: Role of T cells and gamma interferon during induction of hypersensitivity to lipopolysaccharide by toxic shock syndrome toxin 1 in mice. *Infect. Immun.* 2001;69(3):1256–1264.
- [21] Levi M, van der Poll, Tom: Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine* 2010;38:S26-S34.
- [22] Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420(6917):885–891.

- [23] Gonçalves-Pereira J, Póvoa PR, Lobo C, Carneiro AH: Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Clinical Microbiology and Infection* 2013;19(3):242–248.
- [24] Grozdanovski K, Milenkovic Z, Demiri I, Spasovska K: Prediction of Outcome from Community-Acquired Severe Sepsis and Septic Shock in Tertiary-Care University Hospital in a Developing Country. *Critical Care Research and Practice* 2012;2012(6):1–6.
- [25] Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH: C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care* 2011;15(4):R169.
- [26] Park DW, Chun BC, Kim JM, Sohn JW, Peck KR, Kim YS, Choi YH, Choi JY, Kim SI, Eom JS, Kim HY, Song JY, Song YG, Choi HJ, Kim MJ: Epidemiological and Clinical Characteristics of Community-Acquired Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Study in 12 University Hospitals in Korea. *J Korean Med Sci* 2012;27(11):1308.
- [27] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann. Intern. Med.* 1984;100(4):483–490.
- [28] Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J. Clin. Invest.* 1985;76(4):1539–1553.
- [29] Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP: Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit. Care Med.* 1990;18(10):1055–1060.
- [30] Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, Banks SM, MacVittie TJ, Parrillo JE: Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J. Exp. Med.* 1989;169(3):823–832.
- [31] Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J. Exp. Med.* 1996;183(3):949–958.

- [32] Werdan K, Müller-Werdan U: Elucidating molecular mechanisms of septic cardiomyopathy--the cardiomyocyte model. *Mol. Cell. Biochem.* 1996;163-164:291–303.
- [33] Parker MM: Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz* 1998;6(2):130–138.
- [34] Werdan K, Hettwer S, Bubel S, Oelke A, Hoke RS, Wimmer R, Ebelt H, Müller-Werdan U: Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie. *Internist* 2009;50(7):799–809.
- [35] Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K: Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit. Care Med.* 2005;33(9):1994–2002.
- [36] Müller-Werdan U, Buerke M, Ebelt H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, Ruß M, Schlegel F, Schlitt A, Schmidt HB, Söffker G, Werdan K: Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol* 2006;11(3):226–236.
- [37] Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG, Suffredini AF: Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit. Care Med.* 1996;24(7):1117–1124.
- [38] Klöckner U, Rueckschloss U, Grossmann C, Ebelt H, Müller-Werdan U, Loppnow H, Werdan K, Gekle M: Differential reduction of HCN channel activity by various types of lipopolysaccharide. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2011;51(2):226–235.
- [39] Zorn-Pauly K, Pelzmann B, Lang P, Mächler H, Schmidt H, Ebelt H, Werdan K, Koidl B, Müller-Werdan U: Endotoxin impairs the human pacemaker current *I_f*. *Shock* 2007;28(6):655–661.
- [40] Ebelt H, Werdan K: Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2012;107(1):24–28.
- [41] Wilhelm J, Hettwer S, Schürmann M, Bagger S, Gerhardt F, Mundt S, Muschick S, Zimmermann J, Ebelt H, Werdan K: Afterload-related cardiac performance: a hemodynamic parameter with prognostic relevance in patients with sepsis in the Emergency Department. *Crit Care* 2011;15(Suppl 1):P71.

- [42] McLean AS, Huang SJ, Kot M, Rajamani A, Hoyling L: Comparison of cardiac output measurements in critically ill patients: FloTrac/Vigileo vs transthoracic Doppler echocardiography. *Anaesth Intensive Care* 2011;39(4):590–598.
- [43] Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP: Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20(8):550–554.
- [44] Charpentier J, Luyt C-E, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, Dhainaut J-F, Mira J-P, Chiche J-D: Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Critical Care Medicine* 2004;32(3):660–665.
- [45] J. Romero-Bermejo F, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, J. Huertos-Ranchal M: Sepsis-induced Cardiomyopathy. *CCR* 2011;7(3):163–183.
- [46] Parker MM: Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Ann Intern Med* 1984;100(4):483.
- [47] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F: Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical Care Medicine* 2008;36(6):1701–1706.
- [48] Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F: Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001;94(3):400–406.
- [49] Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, Ruß M, Lautenschläger C, Müller-Werdan U, Ebel H: Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 2011;100(8):661–668.
- [50] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332(6159):78–81.
- [51] Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H: Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet* 1990;335(8692):801–802.
- [52] Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Nagai R, Abe S, Takeuchi T: Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J. Biol. Chem.* 1997;272(33):20545–20554.

- [53] Hall C: Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal of Heart Failure* 2004;6(3):257–260.
- [54] Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K: Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130(1):229–239.
- [55] Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M: Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;78(6):1307–1311.
- [56] Sviri GE, Shik V, Raz B, Soustiel JF: Role of brain natriuretic peptide in cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145(10):851-60; discussion 860.
- [57] Ogawa Y, Itoh H, Nakagawa O, Shirakami G, Tamura N, Yoshimasa T, Nagata K, Yoshida N, Nakao K: Characterization of the 5'-flanking region and chromosomal assignment of the human brain natriuretic peptide gene. *J. Mol. Med.* 1995;73(9):457–463.
- [58] Liang F: Mechanical Strain Increases Expression of the Brain Natriuretic Peptide Gene in Rat Cardiac Myocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1997;272(44):28050–28056.
- [59] LaPointe MC: Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. *Peptides* 2005;26(6):944–956.
- [60] Qian J-Y, Leung A, Harding P, LaPointe MC: PGE2 stimulates human brain natriuretic peptide expression via EP4 and p42/44 MAPK. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;290(5):H1740-6.
- [61] Pikkarainen S, Tokola H, Kerkelä R, Majalahti-Palviainen T, Vuolteenaho O, Ruskoaho H: Endothelin-1-specific activation of B-type natriuretic peptide gene via p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear ETS factors. *J. Biol. Chem.* 2003;278(6):3969–3975.
- [62] Majalahti T, Suo-Palosaari M, Sárman B, Hautala N, Pikkarainen S, Tokola H, Vuolteenaho O, Wang J, Paradis P, Nemer M, Ruskoaho H: Cardiac BNP gene activation by angiotensin II in vivo. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007;273(1-2):59–67.
- [63] Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A: Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J. Endocrinol. Invest.* 1996;19(9):581–585.

- [64] Willenbrock R, Lambert R, Tremblay J, Bavaria G, Langlois Y, Léveillé J, Flanagan R, Hamet P: In vivo measurement of atrial natriuretic peptide receptors using nuclear imaging. *Am. J. Hypertens.* 1992;5(11):832–836.
- [65] Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(5):321–328.
- [66] Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG: Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81(11):3871–3876.
- [67] Blackburn RE, Samson WK, Fulton RJ, Stricker EM, Verbalis JG: Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. *Am J Physiol* 1995;269(2 Pt 2):R245-51.
- [68] Arjona AA, Hsu CA, Wrenn DS, Hill NS: Effects of natriuretic peptides on vascular smooth-muscle cells derived from different vascular beds. *Gen Pharmacol* 1997;28(3):387–392.
- [69] Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, Kasahara M, Hashimoto R, Katsuura G, Mukoyama M, Itoh H, Saito Y, Tanaka I, Otani H, Katsuki M: Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(8):4239–4244.
- [70] Burnett J, Kao P, Hu D, Hesser D, Heublein D, Granger J, Opgenorth T, Reeder G: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986;231(4742):1145–1147.
- [71] Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC: Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88(3):1004–1009.
- [72] Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90(1):195–203.
- [73] Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E: State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure* 2008;10(9):824–839.

- [74] McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AHB, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS: B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the breathing not properly multinational study. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;41(3):571–579.
- [75] Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS: Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology* 2014;176(3):611–617.
- [76] McDonagh TA, Robb SD, Murdoch, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJV, Dargie HJ: Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *The Lancet* 1998;351(9095):9–13.
- [77] Remme W: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* 2001;22(17):1527–1560.
- [78] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland, John G. F., Coats, Andrew J. S., Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano, Giuseppe M. C., Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer, Peter: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–2200.
- [79] Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray, J. J. V., Mant J: The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350(mar04 22):h910.
- [80] Fuat A, Murphy JJ, Hungin, A Pali S, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie, W Stuart A, Duffy V, Cawley P: The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *The British journal of general practice the journal of the Royal College of General Practitioners* 2006;56(526):327–333.
- [81] Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Soheli N, Raina P: BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):453–470.

- [82] Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, Cecere M, Petraglia L, Pagano G, Fimiani L, Rengo G, Leosco D, Trimarco B, Perrone-Filardi P: Changes of Natriuretic Peptides Predict Hospital Admissions in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 2014;2(2):148–158.
- [83] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray, J. J. V., Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang, W. H. W., Tsai EJ, Wilkoff BL: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-e327.
- [84] Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G, Atmatzidis S, Chrisofos M, Evangelopoulou V, Frantzeskaki F: Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study. *Journal of Hospital Infection* 2011;77(1):58–63.
- [85] Găini S, Koldkjær O, Pedersen C, Pedersen S: Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006;10(2):R53.
- [86] Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ: Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014;52(9).
- [87] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J: Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39(2):206–217.
- [88] Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R: Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26(2):S148-S152.
- [89] Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 2004;32(5):1166–1169.
- [90] Hoeboer SH, van der Geest, P J, Nieboer D, Groeneveld, A B J: The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015;21(5):474–481.

- [91] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985;13(10):818–829.
- [92] McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, Balik M, Tang B, Seppelt I: Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock*. *Critical Care Medicine* 2007;35(4):1019–1026.
- [93] Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, Hennekens CH: Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *International Journal of Infectious Diseases* 2004;8(5):271–274.
- [94] Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, Tilis Y, Matas Z, Fux A, Boaz M, Halabe A: BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *European Journal of Internal Medicine* 2006;17(8):536–540.
- [95] Ueda S, Nishio K, Akai Y, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, Masui K, Yoshioka A, Okuchi K: Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock* 2006;26(2):134–139.
- [96] Post F, Weilemann LS, Messow C-M, Sinning C, Münzel T: B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients*. *Critical Care Medicine* 2008;36(11):3030–3037.
- [97] Chen Y, Li C: Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine* 2009;27(6):701–706.
- [98] Yucel T, Memiş D, Karamanlioglu B, Süt N, Yuksel M: The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis. *Experimental and clinical cardiology* 2008;13(4):183–188.
- [99] Zhao H-y, An Y-z, Liu F: Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Chinese critical care medicine* 2009;21(5):293–295.
- [100] Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakyntinos E: New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care* 2014;18(3):R94.

8. Thesen

1. Patienten in der Frühphase einer ambulant erworbenen Sepsis haben häufig über die Norm erhöhte BNP-Plasmaspiegel.
2. Patienten mit ambulant erworbener schwerer Sepsis oder septischem Schock haben bei stationärer Aufnahme signifikant höhere BNP-Plasmaspiegel als Patienten mit ambulant erworbener Sepsis ohne Zeichen der Organdysfunktion.
3. Es besteht eine mäßig starke positive Korrelation zwischen dem BNP-Plasmaspiegel und dem APACHE-II-Score als Maß der Krankheitsschwere bei Patienten in der Frühphase einer ambulant erworbenen Sepsis.
4. Patienten, welche innerhalb von 30 Tagen einen der drei klinischen Endpunkte "30-Tages-Letalität", "Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie" oder "Notwendigkeit einer invasiven Beatmung" erreichen, haben schon bei stationärer Aufnahme signifikant höhere BNP-Plasmaspiegel als Patienten, auf die dies nicht zutrifft.
5. Im multivariaten Regressionsmodell ist das Vorliegen einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks in der Frühphase einer ambulant erworbenen Sepsis im untersuchten Patientenkollektiv der stärkste Prädiktor für die drei klinischen Endpunkte "30-Tages-Letalität", "Notwendigkeit einer invasiven Beatmung" und "Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie".

Lebenslauf

Name: Kai Jörg Spindler
geboren: am 29.12.1987 in Dippoldiswalde

Berufliche Tätigkeit

seit 01/2015 Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Neurochirurgie

Studium

2007- 2014 Studium der Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
11/2014 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2010 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

03/14 - 07/14 Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV
Hämatologie/Onkologie/Hämostaseologie
01/14 - 03/14 St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhaus Halle (Saale), Klinik für
Allgemein- und Viszeralchirurgie
12/13 - 01/14 Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie
08/13 - 12/13 Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Neurochirurgie

Famulaturen

03/13 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Neurochirurgie
08/12 - 09/12 Universitätsklinikum Halle (Saale), Zentrale Notaufnahme
07/12 - 08/12 Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Neurochirurgie
03/12 Universitätsklinikum Halle (Saale), Zentrale Notaufnahme
02/12 Fach- und Privatkrankenhaus Klinik Bavaria Kreischa, Intensivstation
09/11 Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Neurologische Klinik
02/11 - 03/11 Kreiskrankenhaus Freiberg, Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin

Schulbildung

1998-2006 St. Benno-Gymnasium Dresden, Abitur im Juli 2006

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stelle. Ich versichere, dass keine früheren Promotionsversuche mit derselben oder einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Halle (Saale), 27.01.2018

Kai Jörg Spindler

Danksagung

Ich bedanke mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. med. Henning Ebelt für die Überlassung des Themas und die stetige fachliche Beratung im Rahmen der Durchführung der Studie und späteren Auswertung der Daten.

Darüber hinaus gilt mein Dank insbesondere den übrigen Doktoranden der ProFS²-Studie Frau Dr. med. Sophia Kaulen, Frau Dr. med. Juliane Mieth, Herrn Christian Hübner und Herrn Roland Schwab. Die kollegiale Teamarbeit im Rahmen der Datenerhebung hat zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ich danke außerdem meinen Eltern, welche mir mit ihrer durchgehenden und bedingungslosen Unterstützung das Studium der Humanmedizin überhaupt erst ermöglichten.

Meiner Frau Heidi kann ich gar nicht genug danken.