

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III  
der Medizinischen Fakultät an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
(Direktor: PD Dr. med. habil. Michel Noutsias)

**Einfluss der Immunglobulin-Spiegel im Serum auf den klinischen Verlauf von  
Intensivpatienten**

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

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

von Claudio Geier  
geboren am 10. Februar 1985 in Wiesbaden

Gutachter:

1. Prof. R. Riessen (Tübingen)
2. apl. Prof. H. Ebelts (Erfurt)
3. PD M. Kochanek (Köln)

03.04.2018

05.11.2018



## REFERAT

Immunglobuline spielen eine entscheidende Rolle bei der Immunantwort auf mikrobielle Infektionen. In einigen kürzlich veröffentlichten Studien ergaben sich Hinweise darauf, dass die Immunglobulinspiegel bei stationärer Krankenhausaufnahme einen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Patienten haben könnten. In dieser prospektiven klinischen Studie werden die Immunglobulinspiegel IgG, IgM, IgA und Ig gesamt von 340 Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) gemessen. Die Patienten werden entsprechend der jeweiligen Aufnahmediagnose einer der folgenden Gruppen zugeordnet: Sepsis, respiratorisches Versagen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, akutes Nierenversagen, postoperativer Zustand, Zustand nach Reanimation, Gastrointestinale Erkrankungen und Sonstige. Während des Aufenthaltes auf der Intensivstation werden die klinischen Endpunkte Mortalität, Einsatz von Nierenersatzverfahren, invasive mechanische Beatmung, Substitution von Gerinnungsfaktoren und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erfasst. Bei allen Patienten wird der Serumspiegel von Immunglobulin G, Immunglobulin M und Immunglobulin A, sowie deren Summe am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt.

Es findet sich kein Zusammenhang zwischen den Immunglobulinspiegeln bei ITS-Aufnahme und der Sterblichkeit während des Intensivaufenthaltes. In der logistischen Regressionsanalyse findet sich jedoch unter Berücksichtigung des APACHE II-Scores bei Aufnahme ein Zusammenhang zwischen erniedrigten IgG-Spiegeln und vermehrtem Bedarf an invasiver mechanischer Beatmung bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ebenso findet sich ein Zusammenhang zwischen höheren IgM-Spiegeln und einer gesteigerten Verabreichung an Gerinnungsfaktoren, sowohl bei Patienten mit Sepsis oder respiratorischem Versagen, als auch in der Gesamtkohorte. Die Ergebnisse dieser Studie geben keinen Hinweis darauf, dass die Immunglobulinspiegel bei Aufnahme einen Einfluss auf die Letalität von Intensivpatienten haben.

Geier, Claudio: Einfluss der Immunglobulin-Spiegel im Serum auf den klinischen Verlauf von Intensivpatienten, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 48 Seiten, 2018

---

---

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Zielstellung .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Patienten und Methodik .....</b>	<b>9</b>
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	9
3.2 Messung der Immunglobulinspiegel .....	9
3.3 Gruppeneinteilung .....	10
3.4 Erfasste Daten .....	11
3.5 Endpunkte .....	13
3.6 Statistik .....	13
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
4.1 Demographische Daten .....	14
4.2 Immunglobulinspiegel im Serum bei Aufnahme .....	16
4.2.1 Zusammenhang zwischen Immunglobulinspiegeln und Alter und Geschlecht .....	18
4.2.2 Zusammenhang zwischen Immunglobulinspiegeln und dem Plasmaalbuminspiegel .....	19
4.3 Eintreffen der klinischen Endpunkte .....	19
4.4 Prognostische Relevanz der Immunglobulin-Spiegel .....	21
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>27</b>
5.1 Immunglobulinspiegel als Prädiktor für den klinischen Verlauf von internistischen Intensivpatienten .....	27
5.1.1 IgG und invasive mechanische Beatmung .....	29
5.1.2 IgM und Gabe von Gerinnungsfaktoren .....	30
5.1.3 IgA-Spiegel und Nierenversagen .....	30
5.2 Einflüsse auf die Immunglobulinspiegel .....	32
5.3. Methodenkritik .....	33
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>34</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>35</b>
<b>Thesen .....</b>	<b>39</b>

---

**VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
°C	Grad Celsius
AaDO <sub>2</sub>	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ALI	Acute Lung Injury
ANOVA	Analysis of Variance
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
dl	Deziliter
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
g	Gramm
GI	Gastrointestinaltrakt
HK	Herz-Kreislauf-Erkrankung
IE	Internationale Einheiten
Ig gesamt	Immunglobuline gesamt
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
ITS	Intensivstation
IVIg	Intravenöse polyvalente Immunglobuline
IVIgG	Intravenöses Immunglobulin G
IVIgGMA	Intravenöse Immunglobuline G, M und A
J	Jahre
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
l	Liter
log.	Logistisch
m	Meter

mg	Milligramm
min <sup>-1</sup>	Pro Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
n	Anzahl
NEV	Nierenersatzverfahren
NK-Zellen	Natural-Killer-Zellen
NYHA	New York Heart Association
OP	Postoperativer Zustand
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoff-Partialdruck
pg	Piktogramm
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PPSB	Prothrombinkonzentrat
Reg.	Regression
RV	Respiratorisches Versagen
SE	Sepsis
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SO	Sonstige Erkrankungen
Tab.	Tabelle
Z.n.	Zustand nach

## 1. EINLEITUNG

Der menschliche Körper ist täglich einer Vielzahl von pathogenen Keimen ausgesetzt. Im Laufe der Evolution hat er ein faszinierendes System im Kampf gegen Krankheitserreger entwickelt – das angeborene unspezifische und das erworbene spezifische Immunsystem. Im Rahmen der spezifischen Immunabwehr spielen Immunglobuline eine entscheidende Rolle. Ihre Hauptaufgabe ist es, Antigene zu erkennen, zu opsonisieren und zu neutralisieren sowie das Komplementsystem zu aktivieren. Jeder Antikörper besteht aus jeweils zwei identischen leichten und schweren Ketten. Anhand der schweren Ketten werden die Antikörper des Menschen in die Klassen IgA, IgD, IgE, IgG und IgM eingeteilt. Die Immunglobuline IgG, IgM und IgA stellen den größten Anteil der Immunglobuline des Menschen. IgA bildet circa 15% der Immunglobuline und befindet sich vor allem auf Schleimhäuten als Schutz vor eindringenden Keimen. Es kommt membrangebunden als Monomer, oder in der sekretorischen Form als Dimer vor. IgM spielt vor allem zu Beginn einer Immunreaktion eine entscheidende Rolle, da es als erstes Immunglobulin im Rahmen der Primärantwort auf ein Antigen gebildet wird. Seine Hauptfunktion liegt in der Agglutination der Antigene und der Aktivierung des Komplementsystems. Es kann als Pentamer bis zu 5 Antigene binden und liegt entweder in löslicher Form oder membrangebunden auf naiven B-Zellen vor (Ehrenstein, 2010). IgG werden bei Erstkontakt mit einem bakteriellen oder viralen Antigen etwas später als IgM gebildet. Nach Zweitkontakt mit dem Antigen werden von B-Gedächtniszellen dann jedoch bereits innerhalb von Stunden hochspezifische IgG-Antikörper gebildet. Sie neutralisieren Endotoxine, stimulieren die Phagozytose und modifizieren die Cytokinfreisetzung. Zudem spielen sie eine wichtige Rolle in der Immunabwehr des Neugeborenen, da sie plazentagängig sind und über die Muttermilch übertragen werden (Boes, 2000; Übersicht in: Peter et al. 2012).

Die Wichtigkeit eines funktionierenden Immunsystems zeigt sich bei Betrachtung der Krankheitsbilder einer internistischen Intensivstation. Schwere Infektionskrankheiten wie Sepsis oder Pneumonie zählen zu den häufigsten Aufnahmediagnosen. Daneben sind kardiale Erkrankungen wie Myokardinfarkt, kardiogener Schock, schwere Herzrhythmusstörungen, entzündliche Herzerkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz sowie Lungen- und Nierenversagen, aber auch endokrinologische oder Stoffwechsellentgleisungen sowie akute Gerinnungsstörungen weitere häufige Krankheitsbilder der Intensivstation.

Die Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Reaktion des Körpers auf eine Infektion weist trotz intensiver Forschung hinsichtlich neuer Therapieansätze weiterhin eine hohe Letalität auf (Vincent, 2007; Martin, 2000). In dieser Studie wird Sepsis gemäß der Sepsisleitlinie s-2k der Deutschen Sepsisgesellschaft e.V. als nachgewiesene oder vermutete Infektion zusätzlich zum Vorhandensein von zwei oder mehr Kriterien eines systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS) definiert: Körpertemperatur  $> 38\text{ °C}$  oder  $< 36\text{ °C}$ , Herzfrequenz  $> 90/\text{min.}$ , Atemfrequenz  $> 20/\text{min.}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$ , Leukozytenzahl  $> 12.000/\text{mm}^3$  oder  $< 4000/\text{mm}^3$  oder eine Linksverschiebung mit  $> 10\%$  unreifer Leukozyten (Bone, 1992; Reinhart, 2010).

In der Therapie der Sepsis spielt vor allem eine frühe kalkulierte Antibiotikatherapie sowie die Aufrechterhaltung eines suffizienten Kreislaufes mittels Infusionstherapie und gegebenenfalls Katecholamingaben eine entscheidende Rolle. Zudem gilt es, den Infektfokus ausfindig zu machen und wenn möglich zu sanieren. Eine rasche Diagnostik und frühzeitige Therapie sind essentiell. Innerhalb der ersten 3 Stunden nach Diagnosestellung sollten der Laktatlevel bestimmt, Blutkulturen entnommen, eine Antibiotikatherapie begonnen und kristalloide Infusionen verabreicht werden (Dellinger, 2012).

Mit Hinblick auf die essentielle Rolle der Immunglobuline bei der Infektabwehr, erscheint der therapeutische Einsatz von intravenösen polyvalenten Immunglobulinen (IVIg) vor allem in der Sepsistherapie ein vielversprechender Ansatz zu sein. Die Lösungen enthalten aufgereinigte polyvalente Immunglobuline von bis zu 10.000 verschiedenen gesunden Blutspendern und haben somit ein breites Spektrum an verschiedenen Antikörpern. Es konnte nachgewiesen werden, dass die hergestellten Lösungen Antikörper gegen pathogen-spezifische Lipopolysaccharide (u.a. *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa*) enthalten (Trautmann, 1998). Außerdem stimulieren sie die Aktivierung und Differenzierung von B-, T- und dendritischen Zellen, wie auch die Neutralisation von Endotoxinen und die Phagozytose (Negi, 2007; Andersson, 1996). Gleichzeitig werden der Abbau von Zytokinen gefördert und bakterielle Toxine neutralisiert (Ballou, 2010). Im Tiermodell (Ratte) stieg die Aufnahme von Lipopolysacchariden in Leber und Milz durch die vorherige Gabe von IVIg an (Nys, 1999).

Über den Einfluss von intravenösen polyvalenten Immunglobulinen (IVIg) auf den klinischen Verlauf von Patienten wurde in den letzten 30 Jahren intensiv geforscht. Der Schwerpunkt lag dabei meist auf der Sepsis, da deren Inzidenz seit Jahren steigt und die Mortalität weiterhin hoch ist. 2006 wurde durch das Kompetenzzentrum Sepsis für Deutschland eine Sepsis-Inzidenz von 154.000 Personen pro Jahr errechnet (Brunkhorst, 2006). Die Mortalität von Patienten mit Sepsis beträgt circa 40%, kann jedoch bei schwerer Sepsis und septischem Schock auch noch deutlich höher liegen (Friedmann, 1998; Werdan, 2007).

Wie anhand der folgenden Definition erkennbar ist, liegt einer der Gründe für die hohe Mortalität in den komplexen und vielschichtigen physiologischen und pathophysiologischen Abläufen während der Sepsis:

„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.“ (Schuster, 1999)

In den vergangenen Jahren kamen verschiedene Metaanalysen und klinische Studien, die eine mögliche Reduktion der Mortalität bei schwerer Sepsis oder septischem Schock bei IVIg-Therapie untersuchten, zu differenten Ergebnissen. In einigen Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität von Sepsispatienten. Schedel et al. fanden in einer prospektiven, randomisierten, klinischen Studie mit 55 Patienten im septischen Schock aufgrund einer gramnegativen Infektion eine deutlich reduzierte Mortalität (4% versus 32%) in der Patientengruppe, die ein polyvalentes Immunglobulinpräparat mit IgG, IgM und IgA (IVIgGMA) erhielt (Schedel, 1991). In einer weiteren Studie wurde Sepsispatienten mit Neutropenie, bei denen eine gramnegative Infektion vermutet wurde, ebenfalls IVIgGMA verabreicht und anschließend für 18 Stunden der Endotoxin-Plasmaspiegel kontrolliert. Bei den Überlebenden wurde im Vergleich zu den Versterbenden eine signifikante Reduktion der Endotoxin-Plasmaspiegel (34 pg/ml versus 126 pg/ml) im Anschluss an die IVIgGMA-Gabe gemessen (Behre, 1992). Rodriguez et al. stellten bei Patienten nach abdominaler Operation und darauf folgender Sepsis eine Reduktion der Mortalität nach Gabe von IVIgGMA von 48,1% (Kontrollgruppe) auf 27,5% ( $p= 0,06$ ) fest (Rodriguez,

2005). Drei Metaanalysen aus dem Jahre 2007 hatten ähnliche Ergebnisse – sie alle kamen zu dem Schluss, dass die Gabe von IVIgGMA für Sepsispatienten einen Überlebensvorteil bringt (Laupland, 2007; Turgeon, 2007; Kreymann, 2007). Eine andere Metaanalyse aus dem Jahre 2010 wiederum fand keine ausreichende Evidenz für eine Mortalitätsreduktion durch die Gabe von IVIgGMA (Alejandria, 2010). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer weiteren Studie aus dem Jahr 2006 (n=211), in der bei neutropenen Patienten mit Sepsis nach Chemotherapie bei hämatoonkologischer Erkrankung kein Überlebensvorteil durch die Gabe von IVIgGMA gegenüber Placebo gefunden wurde (Hentrich, 2006). Auch in einer neueren Studie fanden Toth et al. (n=33) bei Patienten mit septischem Schock und MODS keinen Vorteil hinsichtlich Mortalität oder Morbidität durch die Gabe von IVIgGMA (Toth, 2013). In der S2k-Leitlinie der deutschen Sepsis-Gesellschaft, die sich aktuell in der Überarbeitung befindet, wird für die Gabe von IVIgGMA der Empfehlungsgrad C (bei Evidenzgrad Ia) angegeben. (Reinhart, 2010).

Betrachtet man die Gabe von Immunglobulin-G-Präparationen (IVIgG), so stellt sich die Datenlage etwas eindeutiger dar. Zwar wurde in einer Studie mit 62 chirurgischen Sepsispatienten und einem Sepsisscore > 20 eine signifikant niedrigere Mortalität (38% versus 67%) in der Gruppe gemessen, die IVIgG erhielt (Dominioni, 1991), zwei große Studien von Werdan et al. aus den Jahren 2007 und 2008 (SBITS, n= 653; ESSICS, n= 244) kamen jedoch zu einem anderen Ergebnis. In der SBITS-Studie wurde keine Reduktion der 28-Tages-Mortalität durch die IVIgG-Gabe gegenüber einem Placebo gefunden. Auch in den sekundären Endpunkten 7-Tages-Mortalität, Schweregrad der Sepsis und APACHE-II-Score konnte keine signifikante Verbesserung durch die IVIgG-Gabe erzielt werden (Werdan, 2007). Bei der Behandlung von Patienten mit schwerem SIRS nach kardiochirurgischem Eingriff konnte im Rahmen der ESSICS-Studie die Gabe von IVIgG ebenfalls keine signifikante Senkung der 28-Tages-Mortalität oder der Morbidität bewirken (Werdan, 2008).

Als Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse sowohl der Studien mit IVIgG als auch derer mit IVIgGMA wurde neben Unterschieden in Methodik, den verwendeten IVIg-Seren, deren Dosis und der Definition bzw. dem Schweregrad der Sepsis vor allem die häufig geringe Zahl an untersuchten Patienten gesehen (Pildal, 2004). Betrachtet man die Studien genauer, so fällt auf, dass das Augenmerk bei fast allen oben genannten Studien ausschließlich auf die Immunglobulin-Spiegel nach Gabe der Seren gerichtet war. Lediglich in der SBITS-Studie wurde die endogene Konzentration von

Immunglobulin G bei Krankheitsbeginn bestimmt (Interventionsgruppe  $9,8 \pm 5,8$  g/l, Placebogruppe  $9,4 \pm 4,6$  g/l). Die Antikörperspiegel vor Beginn der Therapie könnten die körpereigene Reaktion auf eine immunmodulierende Therapie und möglicherweise den klinischen Verlauf beeinflussen. Zu diesem Thema finden sich einige interessante Studien. Cafiero untersuchte die prophylaktische Wirkung der Gabe von IVIgG bei Patienten mit Operation eines kolorektalen Karzinoms oder eines Karzinoms des restlichen Gastrointestinaltraktes. Patienten, bei denen anhand eines Screeningtests eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer postoperativen Sepsis festgestellt wurde, erhielten präoperativ entweder ein Antibiotikum (Cefoxitin) oder das Antibiotikum plus IVIgG. Patienten mit IVIgG und Antibiotikum entwickelten signifikant weniger postoperative Infektionen im Vergleich zu der Gruppe, die lediglich das Antibiotikum erhielt. In der Gruppe mit Kolonkarzinom ( $n= 80$ ) entwickelten 37 Patienten mit alleiniger Antibiotikaprophylaxe eine Infektion, wohingegen dies nur bei 21 der Patienten mit Antibiotikagabe plus IVIgG der Fall war ( $p < 0,004$ ). Bei den Patienten mit Operation am übrigen Gastrointestinaltrakt ( $n= 79$ ) zeigten 33 der Patienten mit Antibiotikagabe eine postoperative Infektion gegenüber 19 Patienten, die präoperativ IVIgG plus Antibiotikum erhielten. Zudem fand sich bei den Patienten mit Infektion trotz präoperativer Prophylaxe mit IVIgG und Antibiotikum, verglichen mit den Patienten ohne Infektion, ein signifikant niedrigerer basaler IgG-Spiegel. Die Patienten mit Antibiotikum plus IVIgG Prophylaxe, die keine postoperative Infektion entwickelten, zeigten einen signifikanten IgG-Anstieg, wohingegen sich bei den Patienten mit Infektion nach Antibiotikaprophylaxe ein deutlicher Abfall der IgG-Spiegel zeigte (Cafiero, 1992).

Zwei kürzlich veröffentlichte Studien haben sich einer ähnlichen Frage angenommen und die Immunglobulinspiegel in Patienten mit septischem Schock bestimmt, um den Einfluss der Immunglobulinspiegel auf den klinischen Verlauf genauer zu untersuchen (Venet, 2011; Taccone, 2009). In der Studie von Taccone et al. benötigten die Patienten mit septischem Schock, welche niedrige IgG-Spiegel aufwiesen ( $< 6,5$  g/l), mehr vasoaktive Substanzen, entwickelten häufiger ein akutes Lungenversagen (ALI/ARDS) und hatten eine höhere Mortalität. Erniedrigte IgM-Spiegel hatten dagegen keinen signifikanten Einfluss auf den klinischen Verlauf (Taccone, 2009). In der Studie von Venet et al. konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen Mortalität oder klinischem Verlauf und erniedrigten IgG-Spiegeln bei Patienten mit septischem Schock nachgewiesen werden (Venet, 2011). Zu einem vergleichbaren Ergebnis gelangten auch Dietz et al., die in einer retrospektiven Analyse der SBITS-Daten ebenfalls keinen

ungünstigen Einfluss niedriger IgG-Serumspiegel auf die 28-Tage-Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock finden konnten. Es zeigte sich jedoch ein Trend hin zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit niedrigen IgM-Serumspiegeln. In einer weiteren Studie wurde der Verlauf der IgM-Spiegel bei Patienten mit Sepsis untersucht. Dabei fanden sich erniedrigte IgM-Werte bei Patienten im septischen Schock. Desweiteren wurde beim Vergleich der Überlebenden und Versterbenden eine niedrigere IgM-Produktion bei den Patienten gemessen, welche den septischen Schock nicht überlebten (Giamarellos-Bourboulis, 2013). Und auch in einer Studie von Tamayo waren niedrige Spiegel von IgG1, IgG2, IgG3, Ig gesamt, IgA und IgM mit einer höheren 28-Tage-Mortalität bei septischem Schock vergesellschaftet (Tamayo, 2012).

Da die meisten der oben genannten Studien nur eine vergleichsweise geringe Anzahl an Patienten enthielten (Taccone 21 Patienten, Vennet 62 Patienten, Päsler 84 Patienten, Tamayo 42 Patienten), sind größere Studien nötig, um eine ausreichende Evidenz erzielen zu können.

Betrachtet man die maßgebliche Rolle, die Immunglobuline bei Entstehung und Verlauf verschiedenster Krankheiten spielen, so stellt sich die Frage, ob die Immunglobulinspiegel neben der Sepsis nicht auch bei anderen Krankheitsbildern einen Einfluss auf den klinischen Verlauf haben könnten.

Für IgA beispielsweise wurde gezeigt, dass es verschiedene inflammatorische Krankheiten wie Asthma und Glomerulonephritis hemmen kann. Patienten mit einem selektiven IgA-Mangel zeigen zudem vermehrt Infekte des Respirationstraktes und des Gastrointestinaltraktes, wie auch Arthritis, Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn (Ballow, 2002; Schwartz-Albiez, 2009). Der Mangel an IgG-Unterklassen kann mit wiederholten Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes vergesellschaftet sein (Ballow, 2002). IgM ist atheroprotektiv wirksam, indem es die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen durch Endothelzellen und Makrophagen hemmt (Ballow, 2002). In einer großen amerikanischen Studie wurde der klinische Verlauf von 473 Patienten mit allgemeiner variabler Immundefizienz über vier Jahrzehnte beobachtet. Während des Untersuchungszeitraumes litten 28,5% der Patienten an einer chronischen Lungenerkrankung, 15,4% hatten entzündliche Darmerkrankungen, 9,1% Hepatitis oder andere Lebererkrankungen und 15,2% erkrankten an Krebs – Inzidenz und Prävalenz in dieser Kohorte lagen damit deutlich höher als bei einem Vergleichskollektiv ohne Immundefizienz (Resnick, 2011).

Die Immunglobulinspiegel bei Aufnahme eines Patienten auf die Intensivstation könnten nützliche Marker für Verlauf und Prognose sein – nicht nur bei septischen Patienten. Bisher wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen den Immunglobulinspiegeln und dem klinischen Verlauf intensivpflichtiger Patienten noch nicht umfassend untersucht. Daher sollte mit dieser Arbeit erstmals ein möglicher Zusammenhang zwischen den Immunglobulinspiegeln und dem klinischen Verlauf häufiger Krankheitsbilder bei Intensivpatienten untersucht werden.

### 2. ZIELSTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Serumspiegel von IgG, IgM, IgA und Ig gesamt bei Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation zu bestimmen und mögliche Korrelationen zwischen den Immunglobulinspiegeln und dem klinischen Verlauf zu untersuchen.

Insbesondere wurden folgende Fragen formuliert:

1. Gibt es Unterschiede in den Serumspiegeln von IgG, IgM, IgA oder Ig gesamt bei Aufnahme auf die Intensivstation in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen den Immunglobulinspiegeln von IgG, IgM, IgA oder dem Gesamtspiegel bei Aufnahme auf ITS und den klinischen Endpunkten Sterblichkeit, Notwendigkeit von invasiver mechanischer Beatmung, akute Anwendung eines Nierenersatzverfahrens (RRT), Substitution von Gerinnungsfaktoren oder der Gabe von Erythrozytenkonzentraten?
3. Welche prognostische Relevanz haben die Immunglobulinspiegel bei Aufnahme auf die ITS in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose?

### **3. PATIENTEN UND METHODIK**

#### **3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

Diese prospektive, nicht-interventionelle Studie wurde auf der Internistischen Intensivstation (ITS) der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) durchgeführt. Während des Zeitraumes vom 1. Mai 2012 bis zum 30. April 2013 werden alle Patienten erfasst, die auf der Intensivstation behandelt und bei denen im Rahmen der Standardbehandlung die Immunglobulinspiegel zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme bestimmt werden. Dabei wird nicht unterschieden, ob die Patienten durch den Rettungsdienst gebracht oder von der Notaufnahme beziehungsweise von anderen Stationen oder Krankenhäusern auf die Intensivstation verlegt werden. Um einer möglichen Verfälschung der Immunglobulinwerte durch therapeutische Maßnahmen auf der Intensivstation (z.B. Medikamentengabe, Infusionen, Dialyse) vorzubeugen und eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, werden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen die Immunglobulinwerte direkt bei der ersten Blutentnahme auf ITS bestimmt werden.

Die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wurde über das geplante Forschungsvorhaben informiert, ein formaler Genehmigungsprozess war aufgrund des nicht-interventionellen Studiendesigns nicht erforderlich.

#### **3.2 Messung der Immunglobulinspiegel**

Die Immunglobulinspiegel werden im Rahmen der Standardbehandlung bestimmt. Dies erfolgt mittels Immunturbidimetrie mit dem Gerät Beckman & Coulter DxC800 im Zentrallabor des UKH. Bei dieser fotometrischen quantitativen Messmethode wird dem zu untersuchenden Blutserum ein spezifischer, jeweils gegen IgG, IgM oder IgA gerichteter Antikörper im Überschuss hinzugegeben. Dadurch entstehen Licht absorbierende und streuende Immunkomplexe. Die Antigenkonzentration ist laut Lambert-Beer-Gesetz dabei in weiten Bereichen proportional zur Lichtabsorption. In einer Messzelle wird die Lichtabsorption nach Zugabe der Antikörper fotometrisch gemessen. Dabei wird die der Antigenkonzentration proportionale Extinktionszunahme pro Minute gemessen und so die Menge an Immunglobulinen im Serum bestimmt (Töpfer, 2013).

### 3.3 Gruppeneinteilung

Alle Patienten werden anhand ihrer Aufnahmediagnose zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation aufgrund der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte in eine der folgenden Gruppen eingeteilt.

**Tabelle 1 Definitionen der Aufnahmediagnosen**

Gruppenbezeichnung	enthaltene Behandlungsindikationen
Sepsis (SE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle Schweregrade der Sepsis</li> </ul>
respiratorisches Versagen (RV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumonie</li> <li>• COPD</li> <li>• ARDS</li> </ul>
Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HK)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Herzinsuffizienz</li> <li>• hypertensive Krise</li> <li>• kardiales Lungenödem</li> <li>• kardiogener Schock</li> <li>• Lungenembolie</li> <li>• Endokarditis</li> </ul>
akutes Nierenversagen (ANV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose ANV</li> </ul>
postoperativer Zustand (OP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITS-Aufnahme im Anschluss an einen operativen Eingriff</li> </ul>
Z.n. Reanimation (CPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITS-Aufnahme nach oder während erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation</li> </ul>
gastrointestinale Erkrankungen (GI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gastrointestinale Blutung</li> <li>• akute Pankreatitis</li> <li>• akutes Abdomen</li> </ul>
Sonstige (SO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• andere als die oben aufgeführten Behandlungsindikationen</li> </ul>

COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung    ARDS = acute respiratory distress syndrome  
 ITS = Intensivstation

### 3.4 Erfasste Daten

Erhoben werden die demographischen Daten Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) der Patienten. Desweiteren wird das Vorhandensein folgender, in der Patientenakte aufgeführter, chronischer Erkrankungen erfasst, wenn sie bei Aufnahme bestehen oder innerhalb eines Jahres vor Aufnahme auftraten: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Dialysebehandlung, koronare Herzkrankheit, Zustand nach Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Lungenerkrankung sowie Tumorerkrankung (siehe Tabelle 3). Die Vorerkrankungen werden anhand der elektronischen Patientenakte erhoben.

Für alle Patienten wird zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)- Score ermittelt (Knaus, 1985). Dieser Score setzt sich aus 3 Teilen zusammen – dem Acute Physiology Score, den Age Points und den Chronic Health Points. Die Addition dieser drei Werte ergibt den APACHE-II-Score. Er wird jeweils für ein Zeitintervall von 24 Stunden berechnet, wobei immer der schlechteste Wert der Einzelparameter in die Berechnung eingeht.

Bei dem Acute Physiology Score werden folgende Parameter erhoben:

- Körpertemperatur (°C)
- arterieller Mitteldruck (mmHg)
- Herzfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ )
- Atemfrequenz ( $\text{min}^{-1}$ )
- Oxygenierung ( $\text{PaO}_2$  oder  $\text{AaDO}_2$  abhängig vom  $\text{FiO}_2$ )
- arterieller pH-Wert
- Natrium (mmol/l)
- Kalium (mmol/l)
- Kreatinin (mg/dl)
- Hämatokrit (%)
- Leukozyten
- Glasgow-Coma-Scale

Je weiter der jeweils gemessene Wert nach oben oder unten von der Norm abweicht, desto mehr Punkte werden vergeben. Der Kreatininwert wird bei akutem Nierenversagen doppelt gewichtet. Anhand der Glasgow-Coma-Scale wird der Wachheitsgrad eines Patienten bestimmt. Die Werte liegen zwischen 3 (komatös) und 15 (wach, orientiert).

Bei den Age Points werden je nach Altersgruppe ( $\leq 44$  ; 45 – 54; 55 – 64; 65 – 74;  $\geq 75$  Jahre) bis zu 6 Punkte vergeben.

Im dritten Abschnitt (chronic health points) werden die Vorerkrankungen des Patienten berücksichtigt. Dabei werden immunsupprimierte Patienten oder Patienten mit Vorerkrankungen an folgenden Organen berücksichtigt:

**Tabelle 2 Definitionen der im APACHE II - Score berücksichtigten Vorerkrankungen**

Leber	durch Biopsie gesicherte Leberzirrhose <u>und</u> Pfortaderhochdruck <u>oder</u> obere gastrointestinale Blutung in der Anamnese <u>oder</u> Episoden mit Leberinsuffizienz/ hepatischer Enzephalopathie/ hepatischem Koma in der Anamnese
Herz	NYHA IV
Atmung	chronisch restriktive/ obstruktive/ gefäßbedingte Erkrankung mit schwerer Einschränkung der Lungenfunktion <u>oder</u> chronische Hypoxie/ Hyperkapnie/ schwere pulmonale Hypertension/ sekundäre Polyzythämie <u>oder</u> Abhängigkeit von maschineller Beatmung
Niere	chronische Dialysetherapie
Immunschwäche	Therapiebedingte Schwäche des Immunsystems (Immunsuppression, Bestrahlung, Chemotherapie, Hochdosis-Steroidtherapie, oder Langzeitgabe von Steroiden)  Erkrankung, die mit einer Schwäche des Immunsystems einhergeht (z.B. Leukämie, Lymphome, Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS))

### 3.5 Endpunkte

Die klinischen Endpunkte dieser Studie sind Sterblichkeit, Notwendigkeit von invasiver mechanischer Beatmung, akute Anwendung eines Nierenersatzverfahrens (NEV), Substitution von Gerinnungsfaktoren sowie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten. Im folgenden sind die jeweiligen Definitionen aufgelistet:

Die Endpunkte Sterblichkeit, Notwendigkeit von invasiver mechanischer Beatmung sowie akute Anwendung eines Nierenersatzverfahrens sind dichotom. Die Anzahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate und der Gerinnungsfaktoren wird quantitativ erhoben.

Alle Endpunkte werden nur während des Aufenthaltes auf der Intensivstation erfasst.

### 3.6 Statistik

Für die statistischen Analysen wird SPSS (Version 21) für Mac benutzt. Alle gemessenen metrischen Variablen werden mittels deskriptiver Statistik unter Annahme der Normalverteilung berechnet. Es werden univariate und multivariate logistische Regressionen durchgeführt, um den Einfluss der Immunglobulinspiegel im Serum auf die dichotomen Endpunkte Überleben, Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (NEV), Notwendigkeit der invasiven Beatmung, Substitution von Gerinnungsfaktoren und Bluttransfusion zu bestimmen. In dem multivariaten Modell wird der APACHE II-Score bei Aufnahme als Confounder berücksichtigt. In beiden Regressionsmodellen werden die Daten zum einen für die Gesamtkohorte sowie für die folgenden zwei Subgruppen berechnet:

1. Patienten mit der Aufnahmediagnose Sepsis oder respiratorisches Versagen
2. Patienten mit der Aufnahmediagnose Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Bei Vergleichen zwischen mehreren Gruppen wird mittels ANOVA (analysis of variance) auf Unterschiede getestet. Bei signifikantem Ergebnis erfolgt die Post-Hoc-Testung mit Hilfe des Bonferroni-Tests.

Ein Wert von  $p$  kleiner als 0,05 wird als statistisch signifikant angesehen.

## **4. ERGEBNISSE**

### **4.1 Demographische Daten**

618 Patienten werden im Untersuchungszeitraum vom 01.05.2012 bis 30.04.2013 auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle (Saale) behandelt. Bei 340 dieser Patienten werden die Serumspiegel von IgG, IgM und IgA bei Aufnahme auf der Intensivstation bestimmt.

Die demographischen Patientendaten sind, unterteilt nach der Aufnahmediagnose, in Tabelle 3 dargestellt. Die meisten Patienten fallen in die Gruppe Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 86 Patienten, gefolgt von Sepsis (83 Patienten), Zustand nach Reanimation (50 Patienten), respiratorisches Versagen (32 Patienten), gastrointestinale Erkrankungen (29 Patienten), sonstige Erkrankungen (26 Patienten), postoperativer Zustand (19 Patienten) und akutes Nierenversagen (15 Patienten).

**Tabelle 3 Demographische Daten, Aufnahme Diagnosen und Vorerkrankungen von internistischen Intensivpatienten**

	<b>Gesamt</b>	<b>Sepsis</b>	<b>respirat. Versagen</b>	<b>Herz-Kreislauf-Erkrankung</b>	<b>Akutes Nierenversagen</b>	<b>Post-operativer Zustand</b>	<b>Z.n. Reanimation</b>	<b>Gastro-intestinale Erkrankung</b>	<b>Sonstige</b>
	<b>N= 340</b>	<b>N= 83</b>	<b>N= 32</b>	<b>N= 86</b>	<b>N= 15</b>	<b>N= 19</b>	<b>N= 50</b>	<b>N= 29</b>	<b>N= 26</b>
<b>Alter</b>	65 ± 15	62 ± 14	64 ± 17	67 ± 16	63 ± 15	72 ± 10	69 ± 13	62 ± 17	56 ± 18
<b>männlich</b>	210 (61,8%)	54 (65,1%)	16 (50%)	55 (64%)	11 (73,3%)	12 (63,2%)	29 (58%)	18 (62,1%)	15 (57,7%)
<b>weiblich</b>	130 (38,2%)	29 (34,9%)	16 (50%)	31 (36%)	4 (26,7%)	7 (36,8%)	21 (42%)	11 (37,9%)	11 (42,3%)
<b>Größe (m)</b>	1,71 ± 0,09	1,72 ± 0,09	1,70 ± 0,10	1,70 ± 0,09	1,72 ± 0,07	1,70 ± 0,10	1,70 ± 0,11	1,72 ± 0,09	1,73 ± 0,11
<b>Gewicht (kg)</b>	84,9 ± 22,1	87,7 ± 26,4	85,8 ± 21,1	83,0 ± 18,0	86,2 ± 29,6	81,5 ± 15,1	86,1 ± 24,4	82,3 ± 21,1	83,6 ± 16,7
<b>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,1 ± 7,7	29,7 ± 9,0	29,5 ± 7,8	28,5 ± 6,2	28,7 ± 8,4	27,9 ± 3,6	30,7 ± 10,0	27,6 ± 6,0	28,0 ± 5,6
<b>APACHE II-Score</b>	24,7 ± 9,7	28,1 ± 8,3	24,9 ± 9,9	20,3 ± 9,8	26,6 ± 8,9	18,9 ± 9,5	30,5 ± 8,1	22,9 ± 8,8	21,0 ± 9,2
<b>VORERKRANKUNGEN:</b>									
<b>Hypertonie</b>	197 (58,1%)	40 (48,2%)	20 (62,5%)	57 (66,3%)	13 (86,7%)	14 (73,7%)	27 (55,1%)	12 (41,4%)	14 (53,8%)
<b>Diabetes mellitus</b>	125 (36,9%)	34 (41%)	12 (37,5%)	33 (38,4%)	10 (66,7%)	5 (26,3%)	16 (32,7%)	7 (24,1%)	8 (30,8%)
<b>Chronische Dialyse</b>	13 (3,8%)	5 (6%)	0	6 (7%)	0	1 (5,3%)	0	1 (3,4%)	0
<b>Koronare Herzkrankheit</b>	127 (37,5%)	21 (25,3%)	7 (21,9%)	48 (55,8%)	5 (33,3%)	11 (57,9%)	24 (49%)	6 (20,7%)	5 (19,2%)
<b>Z.n. Schlaganfall</b>	33 (9,7%)	7 (8,4%)	3 (9,4%)	7 (8,1%)	2 (13,3%)	4 (21,1%)	6 (12,2%)	1 (3,4%)	3 (11,5%)
<b>Herzinsuffizienz</b>	89 (26,3%)	14 (16,9%)	3 (9,4%)	33 (38,4%)	8 (53,3%)	9 (47,4%)	17 (34,7%)	2 (6,9%)	3 (11,5%)
<b>Lungenerkrankung</b>	55 (16,2%)	17 (20,5%)	15 (46,9%)	12 (14%)	2 (13,3%)	1 (5,3%)	2 (4,1%)	3 (10,3%)	3 (11,5%)
<b>Krebs</b>	38 (11,2%)	14 (16,9%)	4 (12,5%)	6 (7%)	4 (26,7%)	0	6 (12,2%)	1 (3,4%)	3 (11,5%)

#### **4.2 Immunglobulinspiegel im Serum bei Aufnahme**

Die bei Aufnahme gemessenen Immunglobulinspiegel im Serum sind in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose in Tabelle 4 dargestellt. Die Konzentration von Ig gesamt bei Patienten mit der Aufnahmediagnose akutes Nierenversagen (18,52 g/l  $\pm$  11,87 g/l) unterscheidet sich signifikant von den beiden Patientengruppen mit der Aufnahmediagnose CPR (11,89 g/l  $\pm$  4,73 g/l) und Sonstige (11,34 g/l  $\pm$  3,31 g/l). Ebenso unterscheidet sich der IgA- Spiegel der Patienten mit der Aufnahmediagnose akutes Nierenversagen (8,27 g/l  $\pm$  13,66 g/l) von allen anderen Gruppen (siehe Tabelle 4 und Abbildung 5,  $p < 0,05$ ).

Tabelle 4 Ig-Serumspiegel von Intensivpatienten in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose

	gesamt	Sepsis (SE)	respir. Versagen (RV)	Herz-Kreislauf-Erkr. (HK)	Akutes Nierenversagen (ANV)	post-operativer Zustand (OP)	Z.n. Reanimation (CPR)	Gastro-intestinale Erkrankungen (GI)	Sonstige (SO)	<i>p</i> (ANOVA)
<b>Ig gesamt (g/l)</b>	13,60 ±7,10	14,87 ±9,83	14,15 ±6,69	12,53 ±3,84	18,52 ±11,87*	13,45 ±5,28	11,89 ±4,73	15,11 ±7,89	11,34 ±3,31	0,008
<b>Ig G (g/l)</b>	9,63 ±5,57	11,08 ±9,25	9,60 ±3,68	9,09 ±3,10	9,33 ±4,73	9,88 ±4,33	8,62 ±3,38	10,10 ±4,52	8,20 ±2,49	0,184
<b>Ig M (g/l)</b>	0,84 ±0,56	0,82 ±0,53	0,85 ±0,40	0,84 ±0,45	0,92 ±0,82	0,85 ±0,43	0,71 ±0,43	1,12 ±1,08	0,81 ±0,36	0,174
<b>Ig A (g/l)</b>	3,14 ±3,87	2,98 ±2,20	3,69 ±5,60	2,60 ±1,17	8,27 ±13,66§	2,72 ±1,15	2,56 ±1,59	3,89 ±3,27	2,33 ±1,34	0,000

Ig = Immunglobuline, \* = signifikanter Zusammenhang  $p < 0,05$ , § = signifikanter Zusammenhang  $p < 0,05$

**4.2.1 Zusammenhang zwischen Immunglobulinspiegeln und Alter und Geschlecht**

Um einen möglichen Einfluss des Alters auf die Immunglobulinspiegel zu untersuchen, werden die Patienten in drei Altersgruppen eingeordnet: jünger als 60 Jahre, zwischen 60 und 75 Jahren bzw. älter als 75 Jahre. Es findet sich kein relevanter Unterschied in den Immunglobulinspiegeln zwischen den genannten Altersgruppen (siehe Tabelle 5).

Hinsichtlich des Geschlechts kann eine signifikant höhere IgM-Konzentration bei Frauen im Vergleich zu Männern festgestellt werden (siehe Tabelle 5). Bei den übrigen Immunglobulinspiegeln ist kein Unterschied messbar.

**Tabelle 5 Immunglobulinspiegel in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter**

			Ig total (g/l)	IgG (g/l)	IgM (g/l)	IgA (g/l)
<b>Geschlecht</b>	männlich	N= 210	14,1 ±7,8	9,9 ±6,2	0,8 ±0,5 *	3,4 ±4,7
	weiblich	N= 130	12,8 ±5,7	9,2 ±4,3	0,9 ±0,7 *	2,7 ±1,8
<b>Alter</b>	< 60 J.	N= 116	13,6 ±7,6	9,1 ±4,3	0,9 ±0,6	3,6 ±5,6
	60-75 J.	N= 131	13,3 ±7,2	9,6 ±6,4	0,8 ±0,4	2,9 ±3,0
	> 75 J.	N= 92	14,0 ±6,4	10,3 ±5,8	0,8 ±0,7	2,9 ±1,7

\*  $p < 0,05$

Ig = Immunglobulin

J = Jahre

#### 4.2.2 Zusammenhang zwischen Immunglobulinspiegeln und dem Plasmaalbuminspiegel

Um eine mögliche Korrelation zwischen dem Albumin- und Ig-Spiegeln auch in dem Patientenkollektiv dieser Studie untersuchen zu können, werden die Albuminspiegel bei Aufnahme erhoben. Es findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Plasmaalbuminspiegeln und den Immunglobulinspiegeln IgM und IgA (IgM: Regressionskoeffizient -0,087 bei  $p = 0,001$ ; IgA Regressionskoeffizient -0,085 bei  $p = 0,002$ ; siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6** Abhängigkeit der Ig-Spiegel vom Albuminspiegel im Serum

	Regressionskoeffizient	<i>p</i>
Ig gesamt (g/l)	-0,060	0,142
IgG (g/l)	-0,049	0,242
IgM (g/l)	-0,087	0,001
IgA (g/l)	-0,085	0,002

Ig = Immungobulin

#### 4.3 Eintreffen der klinischen Endpunkte

Die absolute und relative Häufigkeit (in Prozent) des Eintretens der klinischen Endpunkte während des Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation ist Tabelle 7 zu entnehmen. Die Daten sind nach Aufnahme diagnose getrennt dargestellt. Es zeigt sich eine hohe Letalität von 48% bei den Patienten nach stattgehabter kardiopulmonaler Reanimation und eine Letalität von 42,2% bei den Sepsispatienten. Die niedrigste Sterblichkeit (5,3%) findet sich bei den Patienten, die nach einer Operation auf die Intensivstation verlegt werden. Patienten mit Sepsis müssen (nach den reanimierten Patienten) am häufigsten invasiv beatmet werden (84,3%) und benötigen (nach den Patienten mit der primären Aufnahme diagnose eines akuten Nierenversagens) am häufigsten ein Nierenersatzverfahren (49,4%). Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wie auch die Substitution von Gerinnungsfaktoren wird bei der Patientengruppe mit gastrointestinalen Erkrankungen am häufigsten durchgeführt (55,2% bzw. 27,6% der Patienten).

Tabelle 7 Eintreten der klinischen Endpunkte getrennt nach Aufnahmeidiagnose

	gesamt	Sepsis	respirator. Versagen	Herz- Kreislauf- Erkr.	akutes Nieren- versagen	post- operativer Zustand	Z. n. Reanima- tion	Gastro- intestinale Erkrankung	Sonstige
<b>Tod</b>	103/ 340 (30,3%)	35/ 83 (42,2%)	9/ 32 (28,1%)	18/ 86 (20,9%)	3/ 15 (20,0%)	1/ 19 (5,3%)	24/ 50 (48,0%)	8/ 29 (27,6%)	5/ 26 (19,2%)
<b>Invasive Beatmung</b>	214/ 340 (62,9%)	70/ 83 (84,3%)	23/ 32 (71,9%)	36/ 86 (41,9%)	7/ 15 (46,7%)	7/ 19 (36,8%)	47/ 50 (94,0%)	11/ 29 (37,9%)	13/ 26 (50,0%)
<b>Nierenersatz- verfahren</b>	95/ 340 (27,9%)	41/ 83 (49,4%)	5/ 32 (15,6%)	16/ 86 (18,6%)	10/ 15 (66,7%)	4/ 19 (21,1%)	10/ 50 (20,0%)	7/ 29 (24,1%)	2/ 26 (7,7%)
<b>Gerinnungs- substitution</b>	42/ 340 (12,4%)	15/ 83 (18,1%)	1/ 32 (3,1%)	6/ 86 (7,0%)	3/ 15 (20,0%)	1/ 19 (5,3%)	5/ 50 (10,0%)	8/ 29 (27,6%)	3/ 26 (11,5%)
<b>Transfusion</b>	113/ 340 (33,2%)	42/83 (50,6%)	10/ 32 (31,2%)	13/ 86 (15,1%)	5/ 15 (33,3%)	5/ 19 (26,3%)	18/ 50 (36,0%)	16/ 29 (55,2%)	4/ 26 (15,4%)

#### 4.4 Prognostische Relevanz der Immunglobulin-Spiegel

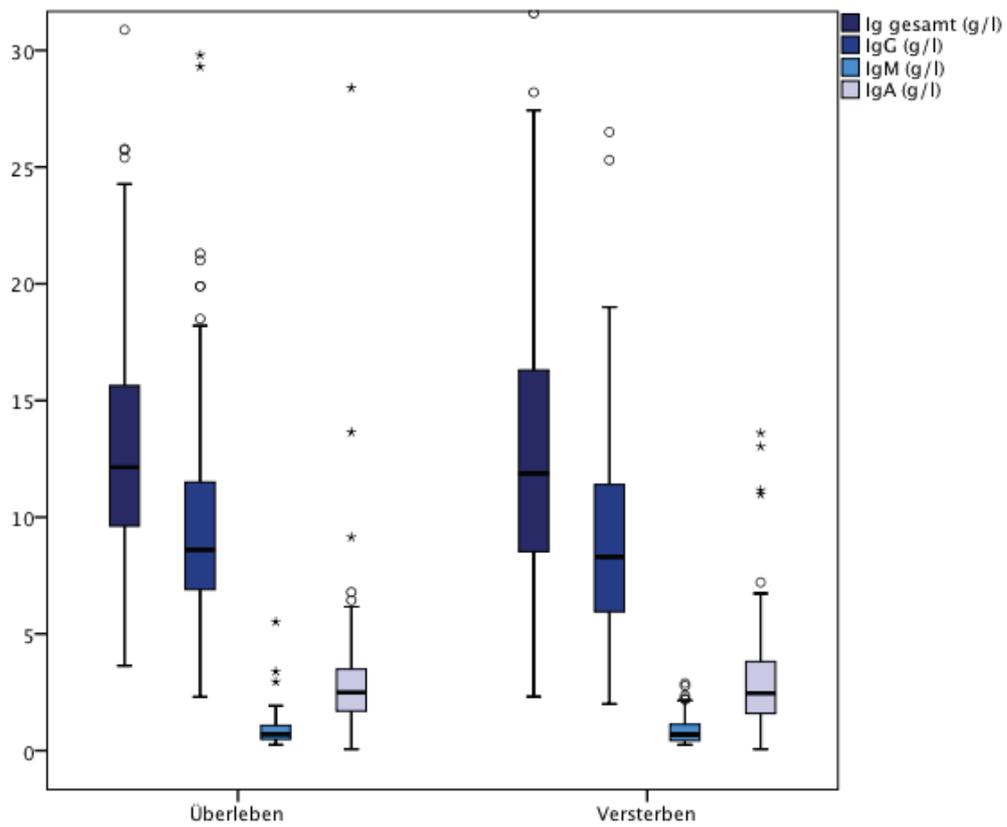
Um die prognostische Relevanz der Immunglobulinspiegel hinsichtlich der erhobenen dichotomen Endpunkte zu untersuchen, werden die mittleren Immunglobulinspiegel retrospektiv für Patienten mit eingetretenem bzw. nicht eingetretenem Endpunkt Tod verglichen (siehe Tabellen 8 und 9, Abbildung 1). Desweiteren wird mit Hilfe der logistischen Regression der Einfluss der Immunglobulinspiegel auf die definierten dichotomen Endpunkte Mortalität, invasive Beatmung, Nierenersatzverfahren, Substitution von Gerinnungsfaktoren und Bluttransfusion untersucht. Die Regressionsanalysen werden sowohl univariat (siehe Tabelle 8) als auch multivariat (siehe Tabelle 9) unter Berücksichtigung des potentiellen Confounders APACHE II-Score bei Aufnahme berechnet. In diesen Regressionsmodellen werden die Daten sowohl für die gesamte Kohorte als auch für die zwei unabhängigen Subgruppen von Patienten mit der Aufnahmediagnose Sepsis bzw. respiratorisches Versagen einerseits und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen andererseits berechnet.

Wie den Tabellen 8 und 9 entnommen werden kann, findet sich kein Einfluss der Immunglobulinspiegel bei ITS-Aufnahme auf die Mortalität. Die Immunglobulinspiegel von Überlebenden und Versterbenden in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose sind ergänzend in den Abbildungen 2 bis 5 als Boxplot dargestellt.

Innerhalb der Subgruppe von Patienten mit der Aufnahmediagnose Herz-Kreislauf-Erkrankung benötigen Patienten mit niedrigeren IgG-Spiegeln häufiger eine invasive Beatmung (univariat: odds ratio= 0,772; p= 0,004; mit Berücksichtigung des Confounders APACHE II-Score: odds ratio= 0,794; p= 0,037; siehe Tabellen 8 und 9).

Hohe IgM-Spiegel sind sowohl bei Patienten mit der Aufnahmediagnose Sepsis/ respiratorische Insuffizienz (odds ratio= 2,823; p= 0,032) als auch im Gesamtkollektiv (odds ratio= 1,852; p= 0,013) signifikant mit einer häufigeren Substitution von Gerinnungsfaktoren assoziiert (siehe Tabelle 8). Dieser Unterschied bleibt auch bestehen, wenn der Confounder APACHE II-Score berücksichtigt wird (Sepsis/ respiratorische Insuffizienz: Odds ratio= 2,761; p= 0,039; Gesamtkollektiv: Odds ratio= 1,886; p= 0,011, siehe Tabelle 9).

**Abbildung 1** Immunglobulinspiegel in Abhängigkeit vom Überlebensstatus auf der Intensivstation



Ig = Immunglobulin; Unterschiede nicht sinifikant

**Tabelle 8 Zusammenhang zwischen Immunglobulin-Spiegeln und Auftreten der dichotomen Endpunkte (binär logistische Regression, univariat)**

			Tod		Beatmung		NEV		Gerinnungs-Subst.		Transfusion	
			OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>
<b>Ig gesamt</b>	gesamt	N= 340	1,008	0,615	1,004	0,785	1,035	0,038	1,039	0,045	1,020	0,216
	Sepsis +RV	N= 115	1,018	0,396	1,031	0,347	1,026	0,230	1,01	0,721	1,013	0,528
	HK	N= 86	0,991	0,902	<b>0,841</b>	<b>0,010</b>	0,905	0,207	1,18	0,112	0,902	0,232
<b>Ig G</b>	gesamt		1,016	0,427	1,001	0,971	1,033	0,126	1,013	0,619	1,016	0,426
	Sepsis +RV		1,019	0,423	1,027	0,488	1,028	0,270	1,006	0,857	1,016	0,500
	HK		0,999	0,989	<b>0,772</b>	<b>0,004</b>	0,920	0,382	1,175	0,198	0,860	0,173
<b>Ig M</b>	gesamt		1,083	0,699	0,892	0,564	0,964	0,867	<b>1,852</b>	<b>0,013</b>	0,822	0,373
	Sepsis +RV		1,322	0,465	1,237	0,617	1,255	0,550	<b>2,823</b>	<b>0,032</b>	0,979	0,954
	HK		1,264	0,684	1,055	0,914	0,526	0,364	1,011	0,991	0,344	0,206
<b>Ig A</b>	gesamt		0,990	0,769	1,018	0,592	1,048	0,136	1,073	0,034	1,036	0,238
	Sepsis +RV		1,011	0,839	1,100	0,436	1,023	0,681	1,013	0,860	1,002	0,967
	HK		0,884	0,601	0,881	0,504	0,668	0,140	1,817	0,073	1,048	0,853

Gerinnungs-Subst. = Gerinnungssubstitution: Gabe von Fresh frozen plasma/ Prothrombinkonzentraten  
 HK = Herz-Kreislauf-Erkrankungen  
 Ig = Immunglobulin  
 NEV = Nierenersatzverfahren  
 RV = respiratorisches Versagen  
 Transfusion = Gabe von Erythrozytenkonzentraten

**Tabelle 9 Zusammenhang zwischen Immunglobulin-Spiegeln und dem Auftreten der dichotomen Endpunkte unter Berücksichtigung des Confounders APACHE II-Score (binär logistische Regression, multivariat)**

			Tod		Beatmung		NEV		Gerinnungs-Subst.		Transfusion	
			OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	OR	<i>p</i>
<b>Ig gesamt</b>	gesamt	N= 340	1,008	0,676	1,009	0,721	1,035	0,054	1,027	0,191	1,022	0,210
	Sepsis+ RV	N= 115	1,016	0,494	1,046	0,341	1,021	0,372	1,004	0,883	1,016	0,496
	HK	N= 86	1,004	0,968	0,855	0,057	0,928	0,385	1,104	0,673	0,928	0,452
<b>Ig G</b>	gesamt		1,016	0,519	1,012	0,726	1,038	0,129	0,997	0,927	1,021	0,367
	Sepsis +RV		1,012	0,641	1,038	0,542	1,024	0,402	1,000	0,992	1,021	0,454
	HK		1,022	0,844	<b>0,794</b>	<b>0,037</b>	0,953	0,649	1,142	0,688	0,877	0,317
<b>Ig M</b>	gesamt		1,347	0,176	1,031	0,909	1,028	0,902	<b>1,886</b>	<b>0,011</b>	0,919	0,707
	Sepsis +RV		1,669	0,220	1,829	0,389	1,343	0,470	<b>2,761</b>	<b>0,039</b>	1,108	0,797
	HK		1,343	0,650	1,441	0,593	0,682	0,578	0,215	0,326	0,474	0,370
<b>Ig A</b>	gesamt		0,989	0,734	1,007	0,861	1,041	0,218	1,068	0,069	1,032	0,323
	Sepsis +RV		1,028	0,616	1,137	0,476	1,014	0,802	1,007	0,928	0,999	0,979
	HK		0,841	0,558	0,801	0,441	0,668	0,171	1,366	0,527	1,160	0,600

Gerinnungs-Subst. = Gerinnungssubstitution: Gabe von Fresh frozen plasma/ Prothrombinkonzentraten  
 HK = Herz-Kreislauf-Erkrankungen  
 Ig = Immunglobulin  
 NEV = Nierenersatzverfahren  
 RV = respiratorisches Versagen  
 Transfusion = Gabe von Erythrozytenkonzentraten

## Abbildungen 2-5 Immunglobulinspiegel von Überlebenden und Verstorbenen in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose

Abbildung 2

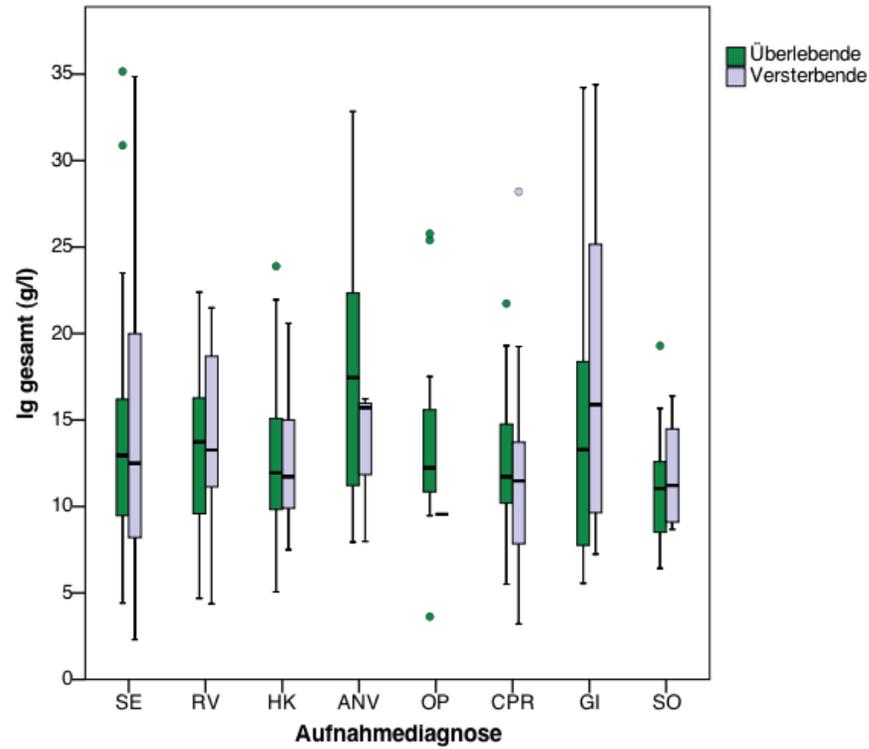
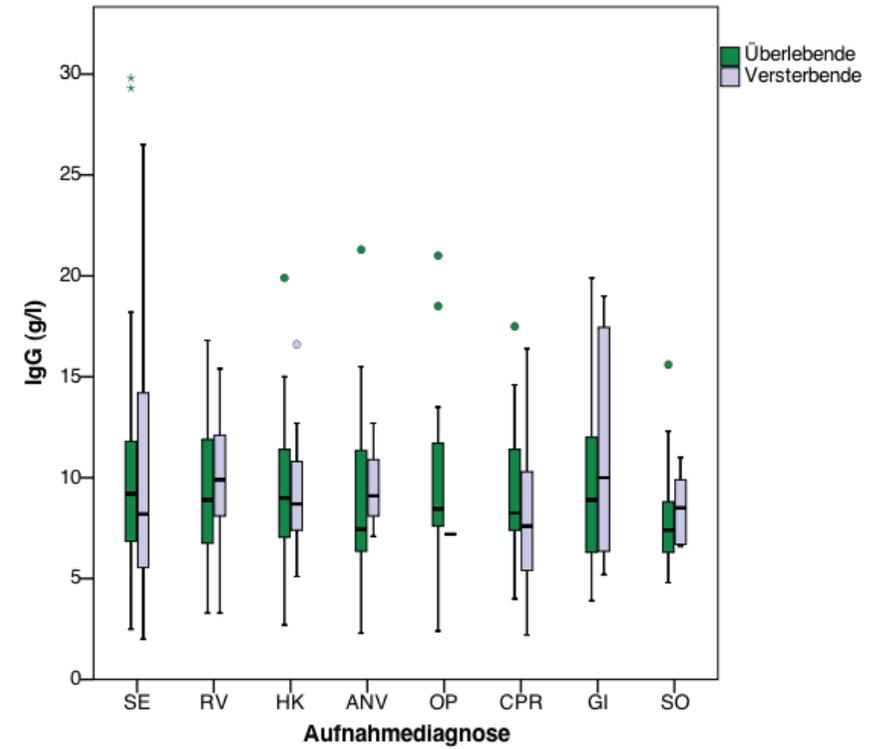


Abbildung 3



SE= Sepsis, RV= respiratorisches Versagen, HK= Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ANV= akutes Nierenversagen, OP= postoperativer Zustand, CPR= Zustand nach Reanimation, GI= gastrointestinale Erkrankung, SO= Sonstige, Ig= Immunglobuline

Abbildung 4

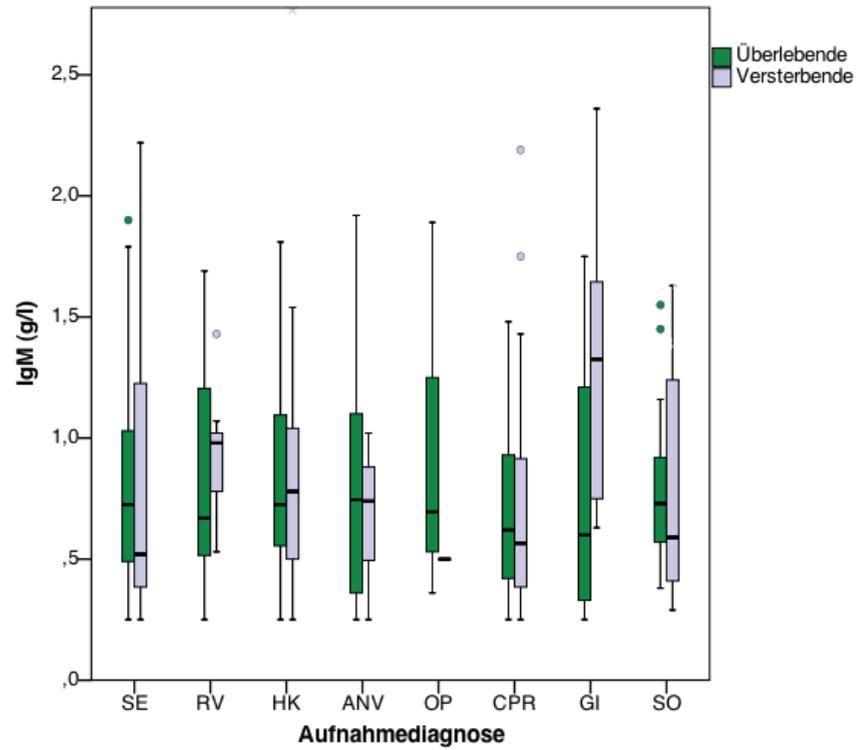
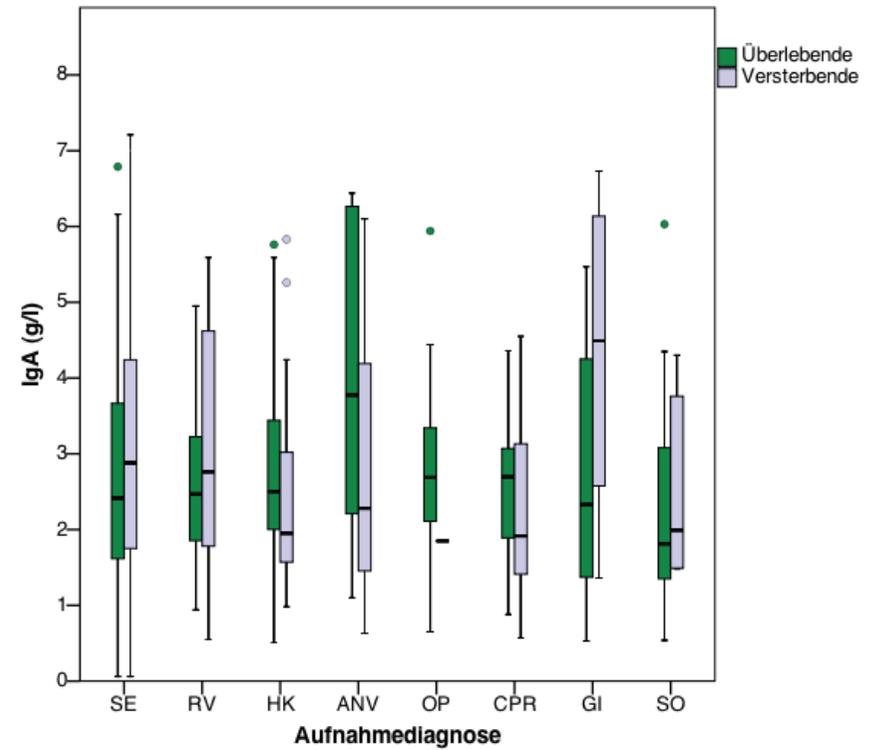


Abbildung 5



SE= Sepsis, RV= respiratorisches Versagen, HK= Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ANV= akutes Nierenversagen, OP= postoperativer Zustand, CPR= Zustand nach Reanimation, GI= gastrointestinale Erkrankung, SO= Sonstige, Ig= Immunglobuline

## 5. DISKUSSION

### 5.1 Immunglobulinspiegel als Prädiktor für den klinischen Verlauf von internistischen Intensivpatienten

Die wichtige Rolle der Immunglobuline im Rahmen der Erregerabwehr bei akuten Infektionen ist allgemein bekannt. Die Serumspiegel von zirkulierenden Immunglobulinen sind nach schwerer Infektion häufig erniedrigt, bei Patienten mit Sepsis befinden sie sich oft im unteren Bereich der Norm (Werdan, 2001). Giamarellos-Bourboulis fand heraus, dass Patienten, welche eine Sepsis überlebten, eine höhere Produktion und Freisetzung von Immunglobulin M hatten als solche die nicht überlebten (Giamarellos-Bourboulis, 2012). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit septischem Schock und niedrigen IgG-Spiegeln häufiger ein ARDS entwickelten, weniger Vasopressor-freie Tage und eine höhere Letalität aufwiesen als Patienten im septischen Schock mit normalen IgG-Werten (Taccone, 2009). Venet et al. hingegen konnten diesen negativen Einfluss von niedrigen Immunglobulinspiegeln auf die Mortalität in ihrer Studie nicht nachweisen, einen Trend in die gleiche Richtung stellte jedoch auch diese Untersuchung fest (Venet, 2011). In Zusammenschau können diese Ergebnisse zu der Vermutung führen, dass die Serumspiegel der Immunglobuline einen Einfluss auf klinische Endpunkte von Intensivpatienten haben und dass möglicherweise eine Substitution zum Zwecke der Normalisierung niedriger Immunglobulinspiegel einen therapeutischen Ansatz darstellen könnte, um den klinischen Verlauf weiter zu verbessern.

Das Ziel dieser Studie ist es, bei Intensivpatienten die Serumspiegel der Immunglobuline IgG, IgM, IgA zu erfassen und eine mögliche Assoziation mit dem klinischen Verlauf zu untersuchen. Dabei wird das Hauptaugenmerk nicht nur auf die Sepsis, sondern auf verschiedene internistische Krankheitsbilder gelegt, die häufig zu einem Intensivaufenthalt führen.

Die Mittelwerte der Immunglobuline aller untersuchten Patienten betragen für IgG  $9,63 \pm 5,57$  (g/l), für IgM  $0,84 \pm 0,56$  (g/l) und für IgA  $3,14 \pm 3,87$  (g/l). Die Werte entsprechen den in der Literatur angegebenen Normwerten für Erwachsene (IgG 7 - 16 g/l, IgM 0,4 - 2,3 g/l, IgA 0,7 - 4 g/l; Peter, 2012). Die gemessenen IgG-Werte decken sich ebenfalls mit denen in der SBITS Studie gemessenen Werten (IgG 9,6 g/l; Werdan, 2007)

Es findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Ig-Spiegeln von Patienten mit akutem Nierenversagen und allen anderen Untergruppen: Patienten mit der Aufnahmediagnose „ANV“ haben signifikant höhere Gesamt-Immunglobulinspiegel und IgA-Serumspiegel (Ig gesamt  $18,52 \pm 11,87$  g/l; IgA  $8,27 \pm 13,66$  g/l). Eine erhöhte Produktion von IgA ist bei der IgA-Nephropathie bekannt. Dabei handelt es sich um polymeres IgA1, welches sich in den Glomeruli ablagert (Floege, 2011). So fanden Zhang et al. signifikant höhere Werte von sekretorischem IgA (SigA) bei Patienten mit IgA-Nephropathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ( $18.51 \pm 9.82$  µg/ml vs  $9.96 \pm 5.83$  µg/ml,  $P < 0.001$ ; Zhang, 2008). Doch anhand der in dieser Arbeit erfassten Daten kann keine Aussage getroffen werden, ob die erhöhten IgA-Werte in der Patientengruppe mit akutem Nierenversagen durch Patienten mit IgA-Nephropathie verursacht werden, da nicht zwischen IgA-Subklassen unterschieden wird. Zudem ist zur sicheren Diagnostik einer IgA-Nephropathie eine Nierenbiopsie nötig, so dass anhand eines erhöhten IgA-Wertes kein Zusammenhang zu einer IgA-Nephropathie hergeleitet werden kann.

Als zentrales Ergebnis der vorliegenden Studie kann festgehalten werden, dass sich kein Zusammenhang zwischen den gemessenen Immunglobulinspiegeln und dem Überleben während des Intensivaufenthaltes nachweisen lässt. Dieser Befund steht damit im Einklang mit den Ergebnissen der beiden großen Studien SBITS und ESSICS von Werdan et al., in denen keine Reduktion der 28-Tage-Mortalität durch Gabe von IVIgG gefunden wurde (Werdan, 2008; Werdan, 2009). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Metaanalyse von Alejandria, in der keine Mortalitätsreduktion durch Gabe von IVIgGMA festgestellt werden konnte (Alejandria, 2010)

Es finden sich jedoch Korrelationen zwischen den Ig-Spiegeln bei ITS-Aufnahme und den klinischen Endpunkten Beatmungspflicht und Substitution von Gerinnungsfaktoren. Sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in der Untergruppe Sepsis/ respiratorisches Versagen, benötigen Patienten mit höheren IgM-Spiegeln häufiger Gerinnungsfaktoren. Patienten mit der Aufnahmediagnose Herz-Kreislauf-Erkrankung und niedrigeren IgG-Spiegeln benötigen häufiger eine invasive Beatmung, worauf im folgenden näher eingegangen werden soll.

### 5.1.1 IgG und invasive mechanische Beatmung

In der vorliegenden Studie zeigt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen niedrigen IgG-Spiegeln und einem erhöhten Bedarf an invasiver mechanischer Beatmung bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (OR= 0,794; p= 0,037).

Auch Taccone et al. fanden in ihrer Studie eine Korrelation zwischen niedrigen IgG-Spiegeln und dem Auftreten von ALI/ ARDS. Bei 21 untersuchten Patienten mit septischem Schock entwickelten 83,3% der Patienten mit IgG-Werten von 6,5 g/l oder niedriger ALI/ARDS, wohingegen dies nur bei 33,3% der Patienten mit IgG-Spiegeln über 6,5 g/l der Fall war (Taccone, 2009).

Eine Herz-Kreislauf-Erkrankung kann über verschiedene pathophysiologische Mechanismen (Lungenödem durch hypertensive Entgleisung oder bei Linksherzinsuffizienz, Minderperfusion bei Rechtsherzinsuffizienz, Infarktpneumonie bei Lungenembolie u.a.) eine pulmonale Infektion begünstigen, welche dann zu einem beatmungspflichtigen Lungenversagen führen kann.

Zudem gibt es jedoch auch Hinweise, dass umgekehrt eine Atemwegsinfektion bei vorbestehenden kardiovaskulären Veränderungen einen akuten Myokardinfarkt begünstigen kann. So fanden Zurrù et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Infektionen des Atemtraktes und dem Auftreten von atherothrombotisch bedingten Ischämien (Zurrù, 2009). Viasus et al. stellten in einer Cohorte von 3.921 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie fest, dass 8% während des Krankenhausaufenthaltes ein kardiales Ereignis erlitten (neu aufgetretene oder höhergradige Arrhythmien/ Herzinsuffizienz oder akuter Myokardinfarkt) (Viasus, 2012). In einer weiteren Studie, die ebenfalls die Häufigkeit von kardialen Ereignissen (neu aufgetretene oder höhergradige Arrhythmien/ Herzinsuffizienz oder akuter Myokardinfarkt) bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie untersuchte, fand sich sogar bei 26,7% der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Aufnahme ein kardiales Ereignis (Corrales-Medina, 2012).

Die Daten der vorliegenden Studie reichen nicht aus, um ein zuverlässiges pathologisches Konzept zu entwickeln, anhand dessen man den Zusammenhang zwischen IgG und mechanischer Ventilation befriedigend erklären könnte. Weitere Forschung, unter Berücksichtigung eines möglichen Einflusses von IgG auf die Progression von atherosklerotischen Plaques bei Inflammation wäre wünschenswert, um einen Einfluss der IgG-Spiegel auf den klinischen Verlauf von Patienten mit akuten Herz-Kreislauf-Erkrankungen weiter zu verifizieren.

### **5.1.2 IgM und Gabe von Gerinnungsfaktoren**

Im Rahmen der Sepsis kann eine disseminierte intravasale Koagulopathie als schwere Komplikation auftreten, bei der der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren massive Störungen der Blutgerinnung verursacht und dadurch zu einer hohen Blutungsneigung führt (Levi, 2013; Zeerleder, 2005). Als Surrogatparameter für den Schweregrad von Gerinnungsstörungen und Blutungskomplikationen werden in der vorliegenden Untersuchung Daten über die Substitution von Gerinnungsfaktoren sowie die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhoben. Es findet sich eine positive Korrelation zwischen den Serumspiegeln von IgM und der Substitution von Gerinnungsfaktoren bei Patienten mit der Aufnahmediagnose Sepsis oder respiratorischer Insuffizienz (OR= 2,761; p= 0,039) sowie im Gesamtkollektiv der Patienten (OR= 1,886; p= 0,011). In anderen Worten bedeutet dies, dass Patienten mit höheren IgM-Serumspiegeln während der ITS-Behandlung häufiger Gerinnungsfaktoren verabreicht worden sind (siehe Tabellen 8 und 9). Erhöhte Spiegel von IgM-Isotypen wurden in einigen Studien im Zusammenhang mit einer erhöhten Gerinnungsneigung gebracht. So wurden bei Frauen, die trotz niedrigem Risikoprofil ein thrombotisches Ereignis erlitten hatten (Myokardinfarkt/ lakunärer cerebraler Infarkt/ tiefe Beinvenenthrombose), im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erhöhte IgM-Spiegel gefunden (Salobir, 2007).

In einer Studie von Forastiero et al. wurde bei Patienten mit thrombembolischen Ereignissen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe höhere IgM-Spiegel gemessen (Forastiero, 2005). In den beiden genannten Studien wurde jedoch das Augenmerk auf die Konzentration spezieller Anti-beta2-Glykoprotein I-Antikörper gelegt. Ob die Gesamt-IgM-Spiegel erhöht waren, wurde nicht untersucht. Daher lassen sich die Daten dieser Studie nicht direkt mit den oben genannten vergleichen.

Patienten mit niedrigen IgM-Spiegeln könnten jedoch ein niedrigeres Risiko bezüglich der Entstehung einer disseminierten intravasalen Gerinnung und dem daraus resultierenden Verlust an Gerinnungsfaktoren haben.

Es wäre daher interessant, einen Zusammenhang zwischen den IgM-Serumspiegeln und dem Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung bei Patienten mit Sepsis genauer zu untersuchen.

### **5.1.3 IgA-Spiegel und Nierenversagen**

Patienten mit der Aufnahmediagnose „akutes Nierenversagen“ zeigten signifikant höhere IgA-Spiegel als alle anderen Diagnosegruppen (siehe Tabelle 4, Abbildung 5). Nakayama et. al untersuchten in einer Studie den Wert des IgA-Serumspiegels als

prognostischen Marker für das Vorliegen einer IgA-Nephropathie. Die Patienten mit IgA-Nephropathie hatten signifikant höhere IgA-Spiegel als Patienten mit einer Nephritis, die nicht durch IgA-Antikörper bedingt war. Der durchschnittliche Serumspiegel von IgA bei den Patienten mit IgA-Nephropathie lag bei 349,73 mg/dl  $\pm$  5,64 mg/dl, wohingegen der entsprechende IgA-Spiegel bei Patienten mit anderweitig bedingter Nephropathie nur bei 255,72 mg/dl  $\pm$  6,64 mg/dl lag ( $p < 0,01$ ) (Nakayama, 2008). Mit 827 mg/dl  $\pm$  1366 mg/dl liegen die gemessenen IgA-Spiegel der Patienten mit der Aufnahmediagnose „akutes Nierenversagen“ in der vorliegenden Studie deutlich höher. In den übrigen Gruppen liegen die IgA-Serumspiegel zwischen 233 mg/dl und 389 mg/dl. Der hohe IgA-Spiegel ist bei einer Nephropathie so spezifisch, dass er als einer von 4 klinischen Markern benutzt wird, um die IgA-Nephropathie zu diagnostizieren (Nakayama, 2008; Maeda, 2003).

Der Zusammenhang von IgA-Spiegeln und der Entstehung einer IgA-Nephropathie wurde auch an einem speziellen Mausmodell untersucht, das spontan eine IgA-Nephropathie entwickelte. Während der Krankheitsentstehung stieg der Serumspiegel von IgA um bis zu 850% des Ausgangswertes an (Imai, 1985). Bei demselben Modell wurde außerdem gezeigt, dass Mäuse mit höherem IgA-Spiegel auch mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Nephropathie entwickeln und dies auch zu einem früheren Zeitpunkt taten, als Mäuse desselben Stamms mit niedrigeren IgA-Spiegeln (Miyawaki, 1997). In neueren Studien wurde herausgefunden, dass andersartig glykosyliertes IgA in Kombination mit einem veränderten IgG (es wurde eine Veränderung an der schweren Kette einer Bindungsstelle gefunden) eine wichtige Rolle in der Pathologie der IgA-Nephritis spielt (Eijgenraam, 2008; Suzuki, 2009).

Eine Nierenbiopsie ist jedoch weiterhin Standard zur Diagnostik einer Nephropathie. Da in der vorliegenden Studie keine Biopsien durchgeführt werden, kann nicht abschließend festgestellt werden, ob Patienten mit IgA-Nephritis die hohen IgA-Spiegel in der Gruppe der Patienten mit Nierenversagen verursachen. Desweiteren fand bei der Immunturbidimetrie keine Unterteilung in Subklassen der Immunglobuline statt, so dass hier keine genauere Aussage bezüglich eventuell veränderter Immunglobuline A oder G getroffen werden kann. Insgesamt lässt sich nicht klären, warum die gemessenen IgA-Serumspiegel in der Patientengruppe mit der Aufnahmediagnose „akutes Nierenversagen“ deutlich stärker erhöht sind, als in den oben genannten Studien.

## 5.2 Einflüsse auf die Immunglobulinspiegel

Im Rahmen der sich mit zunehmenden Alter entwickelnden Immunoseneszenz sind die Spiegel der Immunglobuline wie auch die Anzahl und Aktivität von Zellen des Immunsystems häufig erniedrigt. So fanden Andaluz-Ojeda et al. in einer Studie mit 90 nicht-septischen Patienten einer Intensivstation negative Korrelation zwischen dem IgM-Spiegel sowie der Anzahl von verschiedenen Lymphozyten-Populationen und dem Alter (Andaluz-Ojeda, 2013). In der hiesigen Studienpopulation können jedoch keine Unterschiede hinsichtlich der Immunglobulinspiegel in Abhängigkeit vom Alter gefunden werden (siehe Tab. 4). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Päsler, der im Patientenkollektiv der SBITS-Studie ebenfalls keinen Unterschied der IgG-Spiegel in den verschiedenen Altersgruppen fand (Päsler, 2014).

Eine Abhängigkeit der Immunglobulinspiegel vom Geschlecht wurde bereits in mehreren Studien beschrieben. So fanden Gonzales-Quintera et al. in einer Studie mit 460 Erwachsenen höhere IgA-Serumspiegel bei Männern (274 mg/dl versus 228 mg/dl,  $p < 0,05$ ), die IgG und IgM-Serumspiegel waren hingegen bei Frauen höher (IgG 1.120 mg/dl versus 1060 mg/dl; IgM 147 mg/dl versus 112 mg/dl,  $p < 0,05$ ) (Gonzalez-Quintela, 2008). Es finden sich in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls signifikant höhere IgM-Spiegel bei Frauen (IgM Männer: 0,8 g/l  $\pm$  0,5 g/l; IgM Frauen: 0,9 g/l  $\pm$  0,7 g/l). Eine Korrelation zwischen den übrigen gemessenen Immunglobulinspiegeln und dem Geschlecht kann jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden (siehe Tabelle 5).

In zwei vorangegangenen Studien wurden von Taccone und Venet et al. ein Zusammenhang zwischen einer Hypoalbuminämie und niedrigen Immunglobulinspiegeln beschrieben (Taccone, 2009; Venet, 2011). In der Studie mit Patienten im septischen Schock fanden Venet et al. eine Korrelation aller Immunglobulinspiegel mit dem Plasmaproteinspiegel an Tag 1 und 2 nach Manifestation des septischen Schocks (Spearman's- Korrelationskoeffizient  $r$  für IgG:  $r = 0,7154$   $p < 0,0001$ ; IgM:  $r = 0,4176$   $p = 0,0053$ ; IgA:  $r = 0,4606$   $p = 0,0017$ ). Wenn die Immunglobulinsspiegel in Relation zu den niedrigen Plasmaproteinspiegeln gesetzt wurden, so befanden sich die vormals niedrigen Ig-Spiegel im Referenzbereich (Venet, 2011).

Auch Taccone et al. fanden in einer Studie mit Patienten im septischen Schock eine signifikante Korrelation zwischen IgG-Serumspiegeln und dem Plasmaalbuminspiegel. Patienten mit niedrigen IgG-Spiegeln ( $< 6,5$  g/l) hatten einen durchschnittlichen

Plasmaalbuminspiegel von  $2,0 \pm 0,6$  g/dl im Vergleich zu  $3,5 \pm 1,1$  g/dl in der Patientengruppe mit IgG-Serumspiegeln von über 6,5 g/l ( $p= 0,01$ ). Der Determinationskoeffizient  $R^2$  zwischen den IgG-Spiegeln und dem Albuminspiegel betrug 0,49 ( $p= 0,02$ ) (Taccone, 2009).

In der hier untersuchten Studienpopulation findet sich hingegen ein solcher Zusammenhang nicht. Die Ergebnisse der beiden oben genannten Studien sind jedoch nicht direkt mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar, da sie ausschließlich Patienten im septischen Schock untersuchten, in dieser Studie jedoch auch Sepsispatienten ohne Schock eingeschlossen wurden.

### **5.3. Methodenkritik**

Bei den hier dargestellten Ergebnissen muss beachtet werden, dass das Auftreten aller Endpunkte nur während des Intensivaufenthaltes der Patienten erhoben wird. Eventuelle Unterschiede der Patientengruppen, beispielsweise in der 28-Tages-Sterblichkeit, bleiben dabei unbeobachtet. Desweiteren wird bei dem untersuchten Patientenkollektiv nicht unterschieden, ob die Patienten vor Aufnahme auf die Intensivstation bereits eine medikamentöse Therapie auf anderen Krankenhausstationen erhielten, oder ob sie aus dem präklinischen Bereich aufgenommen werden. Bei den Erstgenannten kann ein möglicher Einfluss bereits erfolgter medizinischer Maßnahmen (z.B. Infusion, Transfusion oder medikamentöse Immunsuppression) auf die Immunglobulinspiegel oder die klinischen Endpunkte nicht ausgeschlossen werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie soll der Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von den Immunglobulinen IgG, IgM, IgA von internistischen Intensivpatienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation und dem weiteren klinischen Verlauf untersucht werden. Dabei werden die Patienten getrennt nach verschiedenen Aufnahmediagnosen betrachtet (Sepsis, respiratorisches Versagen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, akutes Nierenversagen, postoperativer Zustand, Z.n. Reanimation, gastrointestinale Erkrankungen, sonstige).

Es findet sich kein Zusammenhang zwischen den Immunglobulinspiegeln bei ITS-Aufnahme und der Sterblichkeit während des Aufenthalts auf der Intensivstation. Jedoch zeigt sich in der logistischen Regression unter Berücksichtigung des Confounders APACHE II-Score ein Zusammenhang zwischen höheren IgG-Spiegeln und geringerem Bedarf an invasiver Beatmung bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Im Gegensatz dazu findet sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei der Subgruppe von Patienten mit Sepsis eine Korrelation zwischen hohen IgM-Spiegeln und höherem Substitutionsbedarf an Gerinnungsfaktoren.

---

**LITERATURVERZEICHNIS**

- Alejandria, Marissa M.; Lansang, Mary Ann D.; Dans, Leonila F.; Mantaring Iii, Jacinto Blas (2013): Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. In: *Cochrane Database Syst Rev* 9, S. CD001090.
- Andaluz-Ojeda, David; Iglesias, Veronica; Bobillo, Felipe; Nocito, Mercedes; Loma, Ana M.; Nieto, Concepcion et al. (2013): Early levels in blood of immunoglobulin M and natural killer cells predict outcome in nonseptic critically ill patients. In: *J Crit Care* 28 (6), S. 1110.e7-1110.e10.
- Andersson, J.; Skansen-Saphir, U.; Sparrelid, E.; Andersson, U. (1996): Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. In: *Clin Exp Immunol* 104 Suppl 1, S. 10–20.
- Ballow, Mark (2002): Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. In: *J Allergy Clin Immunol* 109 (4), S. 581–591.
- Ballow, Mark (2011): The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. In: *J Allergy Clin Immunol* 127 (2), S. 315-23; quiz 324-5.
- Boes, Marianne (2000): Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. In: *Molecular Immunology* 37, S. 1141-1149
- Bone, RC.; Balk, RA.; Cerra FB.; et al. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992): definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. In: *Crit Care Medicine*, S. 864-874
- Brunkhorst, F. M. (2006): Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet). In: *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41 (1), S. 43–44.
- Cafiero, F.; Gipponi, M.; Bonalumi, U.; Piccardo, A.; Sguotti, C.; Corbetta, G. (1992): Prophylaxis of infection with intravenous immunoglobulins plus antibiotic for patients at risk for sepsis undergoing surgery for colorectal cancer: results of a randomized, multicenter clinical trial. In: *Surgery* 112 (1), S. 24–31.
- Corrales-Medina VF1, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. In: *Circulation*. 2012 Feb 14;125(6):773-81.
- Dellinger, RP et al., surviving sepsis campaign, 2012
- Dietz, S.; Lautenschläger, C.; Müller-Werdan, U.; Pilz, G.; Fraunberger, P.; Bujdoso, O.; Paesler, M.; Ebel, H.; Walli, A.; Seidel, D.; Werdan, K. : Serum IgG levels and mortality in patients with severe sepsis and septic shock – the SBITS data.
- Dominioni, L.; Dionigi, R.; Zanello, M.; Chiaranda, M.; Acquarolo, A.; Ballabio, A.; Sguotti, C. (1991): Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. In: *Arch Surg* 126 (2), S. 236–240.
- Ehrenstein, MR; Notley, CA.: The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator. In: *nature*, Vol. 10, S. 778-786.
- Eijgenraam, J. W.; van Kooten, C. (2008): IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: as sweet as it can be. In: *Kidney Int* 73 (10), S. 1106–1108.
- Floege, J (2011): IgA-Nephropathie. In: *Nephrologe* 6, S. 212 - 219

- Forastiero, R.; Martinuzzo, M.; Pombo, G.; Puente, D.; Rossi, A.; Celebrin, L. et al. (2005): A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. In: *J Thromb Haemost* 3 (6), S. 1231–1238.
- Friedman, G.; Silva, E.; Vincent, J. L. (1998): Has the mortality of septic shock changed with time. In: *Crit Care Med* 26 (12), S. 2078–2086.
- Giamarellos-Bourboulis, Evangelos J.; Raftogiannis, Maria (2012): The immune response to severe bacterial infections: consequences for therapy. In: *Expert Rev Anti Infect Ther* 10 (3), S. 369–380.
- Gonzalez-Quintela, A.; Alende, R.; Gude, F.; Campos, J.; Rey, J.; Meijide, L. M.; Fernandez-Merino, C.; Vidal, C. (2008): Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities
- Hentrich, Marcus; Fehnle, Karl; Ostermann, Helmut; Kienast, Joachim; Cornely, Oliver; Salat, Christoph et al. (2006): IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. In: *Crit Care Med* 34 (5), S. 1319–1325.
- Imai, H.; Nakamoto, Y.; Asakura, K.; Miki, K.; Yasuda, T.; Miura, A. B. (1985): Spontaneous glomerular IgA deposition in ddY mice: an animal model of IgA nephritis. In: *Kidney Int* 27 (5), S. 756–761.
- Knaus, W. A.; Draper, E. A.; Wagner, D. P.; Zimmerman, J. E. (1985): APACHE II: a severity of disease classification system. In: *Crit Care Med* 13 (10), S. 818–829.
- Kreymann, K. Georg; Heer, Geraldine de; Nierhaus, Axel; Kluge, Stefan (2007): Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. In: *Crit. Care Med.* 35 (12), S. 2677–2685.
- Laupland, Kevin B.; Kirkpatrick, Andrew W.; Delaney, Anthony (2007): Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. In: *Crit Care Med* 35 (12), S. 2686–2692.
- Levi, Marcel; Schultz, Marcus; van der Poll, Tom (2013): Sepsis and thrombosis. In: *Semin Thromb Hemost* 39 (5), S. 559–566.
- Maeda, Atsuko; Gohda, Tomohito; Funabiki, Kazuhiko; Horikoshi, Satoshi; Shirato, Isao; Tomino, Yasuhiko (2003): Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. In: *J Clin Lab Anal* 17 (3), S. 73–76.
- Martin, GS; Mannino, DM; Eaton, S.; et al (2003): The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. In: *New England Journal of Medicine* 2003, S. 1546-1554
- Miyawaki, S.; Muso, E.; Takeuchi, E.; Matsushima, H.; Shibata, Y.; Sasayama, S.; Yoshida, H. (1997): Selective breeding for high serum IgA levels from noninbred ddY mice: isolation of a strain with an early onset of glomerular IgA deposition. In: *Nephron* 76 (2), S. 201–207.
- Nakayama, Kazutaka; Ohsawa, Isao; Maeda-Ohtani, Atsuko; Murakoshi, Maki; Horikoshi, Satoshi; Tomino, Yasuhiko (2008): Prediction of diagnosis of immunoglobulin A nephropathy prior to renal biopsy and correlation with urinary sediment findings and prognostic grading. In: *J Clin Lab Anal* 22 (2), S. 114–118.

- Negi, Vir-Singh; Elluru, Sriramulu; Siberil, Sophie; Graff-Dubois, Stephanie; Mouthon, Luc; Kazatchkine, Michel D. et al. (2007): Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. In: *J Clin Immunol* 27 (3), S. 233–245.
- Nys, M.; Damas, J.; Damas, P.; Laub, R.; Lamy, M. (1999): Influence of human anti-lipopolysaccharide immunoglobulins on tissue distribution and clearance of lipopolysaccharide in rats. In: *Med Microbiol Immunol* 188 (2), S. 65–71.
- Paesler, M. K. (2014): Einfluss des Alters auf die Immunantwort und den Krankheitsverlauf bei schwerer Sepsis und septischem Schock - eine retrospektive Analyse der SBITS-Studie. Dissertation. Martin-Luther-Universität Halle. Medizinische Fakultät.
- Peter, HH.; Pichler, W.; Müller-Ladner, U. et al. (2012): *Klinische Immunologie*, Elsevier, 3 Auflage, S. 71-76.
- Pildal, Julie; Gotzsche, Peter C. (2004): Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. In: *Clin Infect Dis* 39 (1), S. 38–46.
- Reinhart, K.; Brunkhorst, F. M.; Bone, H-G; Bardutzky, J.; Dempfle, C-E; Forst, H. et al. (2010): Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). In: *Ger Med Sci* 8, S. Doc14.
- Resnick, Elena S.; Moshier, Erin L.; Godbold, James H.; Cunningham-Rundles, Charlotte (2012): Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. In: *Blood* 119 (7), S. 1650–1657.
- Rodriguez, Alejandro; Rello, Jordi; Neira, Jorge; Maskin, Bernardo; Ceraso, Daniel; Vasta, Leonardo; Palizas, Fernando (2005): Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. In: *Shock* 23 (4), S. 298–304.
- Salobir, Barbara; Sabovic, Miso; Hojnik, Maja; Cucnik, Sasa; Kveder, Tanja (2007): Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies of IgM class are linked to thrombotic disorders in young women without autoimmune disease. In: *Immunobiology* 212 (3), S. 193–199.
- Schedel, I.; Dreikhausen, U.; Nentwig, B.; Hockenschnieder, M.; Rauthmann, D.; Balikcioglu, S. et al. (1991): Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. In: *Crit Care Med* 19 (9), S. 1104–1113.
- Schuster, HP; Müller Werdan, U; Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen (1999). In: Schuster HP, Werdan K. (Hrsg): Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Springer, Berlin-Heidelberg. S. 3-26
- Schwartz-Albiez, R.; Monteiro, R. C.; Rodriguez, M.; Binder, C. J.; Shoenfeld, Y. (2009): Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. In: *Clin Exp Immunol* 158 Suppl 1, S. 43–50.
- Suzuki, Hitoshi; Fan, Run; Zhang, Zhixin; Brown, Rhubell; Hall, Stacy; Julian, Bruce A. et al. (2009): Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. In: *J Clin Invest* 119 (6), S. 1668–1677.
- Taccone, Fabio Silvio; Stordeur, Patrick; Backer, Daniel de; Creteur, Jacques; Vincent, Jean-Louis (2009): Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. In: *Shock* 32 (4), S. 379–385.

- Tamayo, Eduardo; Fernandez, Ana; Almansa, Raquel; Carrasco, Elena; Goncalves, Lisbeth; Heredia, Maria et al. (2012): Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. In: *J Crit Care* 27 (6), S. 616–622.
- Töpfer, G. (2013) Immunturbidimetrie. In: Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, Springer Verlag, S. 714–715.
- Toth, Ildiko; Mikor, Andras; Leiner, Tamas; Molnar, Zsolt; Bogar, Lajos; Szakmany, Tamas (2013): Effects of IgM-enriched immunoglobulin therapy in septic-shock-induced multiple organ failure: pilot study. In: *J Anesth* 27 (4), S. 618–622.
- Trautmann, M.; Held, T. K.; Susa, M.; Karajan, M. A.; Wulf, A.; Cross, A. S.; Marre, R. (1998): Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product. In: *Clin Exp Immunol* 111 (1), S. 81–90.
- Turgeon, Alexis F.; Hutton, Brian; Fergusson, Dean A.; McIntyre, Lauralyn; Tinmouth, Alan A.; Cameron, D. William; Hebert, Paul C. (2007): Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. In: *Ann Intern Med* 146 (3), S. 193–203.
- Venet, Fabienne; Gebeile, Rémi; Bancel, Julien; Guignant, Caroline; Poitevin-Later, Françoise; Malcus, Christophe et al. (2011): Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. In: *Int. Immunopharmacol.* 11 (12), S. 2086–2090.
- Viasus, Diego et al. (2013): Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia  
In: *Journal of Infection* , Volume 66 , Issue 1 , 27 – 33
- Vincent JL, Taccone, F.; Schmit, X. (2007): Classification, incidence and outcomes of sepsis and multiple organ failure. In: *Contrib. Nephrol.* 156, S. 64-74
- Werdan, K. (2001): Intravenous immunoglobulin for prophylaxis and therapy of sepsis. In: *Curr Opin Crit Care* 7 (5), S. 354–361.
- Werdan, Karl; Pilz, Günter; Bujdoso, Oskar; Fraunberger, Peter; Neeser, Gertraud; Schmieder, Roland Erich et al. (2007): Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. In: *Crit. Care Med.* 35 (12), S. 2693–2701.
- Werdan, Karl; Pilz, Günter; Müller-Werdan, Ursula; Maas Enriquez, Monika; Schmitt, Dierk V.; Mohr, Friedrich-Wilhelm et al. (2008): Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study. In: *Crit. Care Med.* 36 (3), S. 716–723.
- Zeerleder, Sacha; Hack, C. Erik; Wuillemin, Walter A. (2005): Disseminated intravascular coagulation in sepsis. In: *Chest* 128 (4), S. 2864–2875.
- Zhang et al (2008): The level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes. In: *NDT* 23(1) 207-212.
- Zurrú MC, Alonzo C, Brescacin L, Romano M, Cámara LA, Waisman G, Cristiano E, Ovbiagele B. (2009): Recent respiratory infection predicts atherothrombotic stroke: case-control study in a Buenos Aires healthcare system. In: *Stroke*, 40(6):1986-90.

**THESEN**

1. Bei internistischen Intensivpatienten besteht kein Zusammenhang zwischen den Immunglobulinspiegeln IgG, IgM und IgA zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) und der ITS-Sterblichkeit.
2. Bei internistischen Intensivpatienten besteht kein Zusammenhang zwischen den Immunglobulinspiegeln bei Aufnahme auf die ITS und den klinischen Endpunkten „Einsatz von Nierenersatzverfahren“ oder „Gabe von Erythrozytenkonzentraten“.
3. Bei Patienten mit der Aufnahmediagnose „Herz-Kreislauf-Erkrankung“ findet sich ein Zusammenhang zwischen höheren IgG-Spiegeln und geringerem Bedarf an invasiver mechanischer Beatmung.
4. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den Patienten mit Sepsis zeigt sich eine Korrelation zwischen hohen IgM-Spiegeln und höherem Substitutionsbedarf an Gerinnungsfaktoren.
5. Es kann keine Altersabhängigkeit der Immunglobulinspiegel festgestellt werden.
6. Hinsichtlich des Geschlechts kann eine signifikant höhere IgM-Konzentration bei Frauen festgestellt werden.
7. Es findet sich ein Zusammenhang zwischen der Albumin-Serumkonzentration und den Immunglobulinspiegeln IgM sowie IgA.

---

**TABELLARISCHER LEBENS LAUF**

Claudio Geier

\*10. Februar 1985 in Wiesbaden

---

**BERUFLICHE STATIONEN**

ab 08.2017	<b>Assistenzarzt Orhtopädie</b> ENDO-Klinik Hamburg
04.2017 – 07.2017	<b>Elternzeit</b>
03.2016 – 03.2017	<b>Assistenzarzt Innere Medizin</b> Klinikum Elmshorn
06.2015 – 10.2015	<b>Klinikum Elmshorn</b> 3. Terial Praktisches Jahr, Anästhesie
03.2015 – 06.2015	<b>Klinikum Elmshorn</b> 2. Terial Praktisches Jahr, Innere Medizin
10.2014 – 02.2015	<b>Martha-Maria-Krankenhaus, Halle/Saale</b> 1. Terial Praktisches Jahr, Chirurgie
2005 – 2007	<b>Arbeiter-Samariter-Bund, Mannheim</b> Ausbildung und Arbeit als Rettungsassistent
2004 – 2005	<b>Deutsches Rotes Kreuz, Heidelberg</b> Freiwilliges Soziales Jahr Rettungsdienst

---

**STUDIUM**

2009 - 2015	<b>Martin-Luther-Universität Halle/Saale, Humanmedizin</b>
11.2015	Approbation
09.2011	Physikum

---

**PROMOTION**

02.2017	<b>Publikation</b> in: Medizinische Klinik Intensivmedizin und Notfallmedizin Titel: Influence of the serum levels of immunoglobulins on clinical outcomes in medical intensive-care patients
2013	Beginn der Studie mit dem Thema: Einfluss der Immunglobulin-Spiegel im Serum auf den klinischen Verlauf von Intensivpatienten Universitätsklinikum Halle/Saale Doktorvater: Prof. Dr. Karl Werdan Betreuer: apl. Prof. Dr. Henning Ebelt

---

## **SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

Ich, Claudio Geier, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „**Einfluss der Immunglobulin-Spiegel im Serum auf den klinischen Verlauf von Intensivpatienten**“ unter der Leitung von Prof. Dr. med. habil. Karl Werdan selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertationsschrift aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

---

## **ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE**

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

---

## **DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt meinem akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr. Ebelt, der mir durch die Überlassung des Themas diese Dissertation überhaupt ermöglicht hat. Ganz besonders danke ich Ihm für seine Hilfestellung, seinen Rat, seine Effizienz und seine Geduld.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch den Mitarbeitern der Intensivstation der Inneren Medizin III und insbesondere Frau Ludwig für ihre logistische Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Lebensgefährtin für ihre vielseitige Unterstützung bedanken.

---