

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

**Einfluss des Alters auf die Immunantwort und den Krankheitsverlauf bei  
schwerer Sepsis und septischem Schock - eine retrospektive Analyse der  
SBITS-Studie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Maximilian Kurt Päsler

geboren am: 20.05.1983 in Lichtenfels

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. M. Bauer, Jena
2. Prof. Dr. med. J. Schreiber, Magdeburg
3. Prof. Dr. med. M. Bucher, Halle

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 8.5.2012

Tag der Verteidigung: 19.10.2012

## Referat

Insbesondere alte Menschen haben ein erhöhtes Risiko, an einer Sepsis zu erkranken und zu versterben. Dazu tragen die im Alter auftretenden Veränderungen des angeborenen und erworbenen Immunsystems - die Immunseneszenz – bei.

Ziel dieser Untersuchung war es, altersabhängige Unterschiede der Immunantwort auf eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock nachzuweisen. Hierzu führten wir eine retrospektive Analyse der SBITS-Studie durch. Die prospektive, multizentrische Studie untersuchte an 643 Patienten die Gabe von intravenösem IgG versus Placebo bei schwerer Sepsis. Für 540 Patienten lagen die Körpertemperatur, Leukozytenzahl, Interleukin-6 sowie die löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteine 55 und 75 (sTNFRP 55 bzw. 75) an Tag 0 vor. Wir teilten die Patienten in vier Altersgruppen ein (<50 Jahre, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre, >70 Jahre) und analysierten die erwähnten Parameter sowie den APACHE II Score und dessen Einzelparameter an Tag 0 und Tag 4 in den verschiedenen Altersgruppen.

Bezüglich des APACHE II Scores zeigte sich bei älteren Patienten ein schwächerer Abfall des Scores im Sinne einer geringeren Reduktion der Krankheitsschwere. Da keiner der Einzelparameter hierfür verantwortlich gemacht werden konnte, sahen wir die verzögerte Auflösung des MODS als Hinweis auf eine Homöostenose, also einer alle Organe betreffenden Einschränkung der physiologischen Reserven, bei älteren Patienten. Die Immunreaktion zeigte bei älteren Patienten einen signifikant geringeren Temperaturanstieg an Tag 0 sowie signifikant erhöhte sTNFRP-Spiegel an Tag 0. Die übrigen Inflammationsparameter zeigten keine Unterschiede. Wir werteten dies als Hinweis auf eine initiale Hyperinflammation bei älteren Patienten. In Hinblick auf die humorale Immunität zeigten sich – auch nach der Gabe von ivIgG - in allen Altersgruppen vergleichbare IgG-Spiegel im Sinne einer auch im Alter funktionierenden Pharmakokinetik der Immunglobulintherapie. Ein Anstieg der IgG-Spiegel zeigte sich zudem als prognostisch relevant, auch wenn sich dies nicht in eine Mortalitätsreduktion in der Therapiegruppe niederschlug.

Insgesamt zeigte sich, dass sich der ältere Patient hinsichtlich der Krankheitsschwere ihrer physiologischen Reserven, Symptom-präsentation und Inflammationsreaktion, deutlich von jungen Patienten unterscheidet.

Päsler, Maximilian Kurt: Einfluss des Alters auf die Immunantwort und den Krankheitsverlauf bei schwerer Sepsis und septischem Schock – eine retrospektive Analyse der SBITS-Studie. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2012

**Meinen Eltern, für Ihre Unterstützung**

Abkürzungsverzeichnis .....	II
1. Einleitung .....	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Sepsis .....	1
1.2 Immunglobuline zur adjuvanten Sepsistherapie .....	5
1.3 Immunseneszenz.....	11
2. Fragestellung .....	14
3. Patienten und Methoden .....	15
3.1 Die SBITS-Studie.....	15
3.1.1 Einschlußkriterien der SBITS-Studie .....	15
3.2 Einschlusskriterien .....	16
3.3 Methoden.....	16
4. Ergebnisse .....	18
4.1 Charakterisierung der Gruppen.....	18
4.2 Analyse der Inflammationsparameter.....	21
4.2.1 Querschnitts-Analyse der Inflammationsparameter an Tag 0 .....	21
4.2.2 Längsschnitt-Analyse der Inflammationsparameter von Tag 0 zu Tag 4 .....	24
4.2.3 Analyse der Inflammationsparameter bei Überlebenden und Versterbenden im Vergleich .....	27
4.2.4 Analyse der Inflammationsparameter nach Intervention .....	32
4.3 Analyse des APACHE II Score .....	35
4.3.1 Analyse des Apache II Score an Tag 0 und im Verlauf .....	35
4.3.2 Analyse der Einzelparameter des Apache II score .....	38
4.3.3 Analyse des Apache II Scores bei Überlebenden und Versterbenden im Vergleich .....	42
5. Diskussion.....	49
5.1 Einfluss des Alters auf die Immunantwort bei schwerer Sepsis und septischem Schock.....	49
5.2 Einfluss des Alters auf den Verlauf des Apache II Score.....	57
5.3 Einfluss der Therapie mit IgG auf die Immunantwort.....	64
5.4. Veränderungen der Inflammationsparameter bei Überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten.....	67
6. Zusammenfassung.....	69
7. Literaturverzeichnis .....	72
8. Thesen .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

<b>APACHE</b>	Acute Physiological and Chronic Health Evaluation
<b>Ig</b>	Immunglobulin
<b>IL</b>	Interleukin
<b>ivIgG</b>	intravenöses Immunglobulin G
<b>SBITS</b>	Score Based Immunglobulin Therapy in Sepsis
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforming Growth Factor $\beta$
<b>TH-I</b>	T-Helfer Zelle Typ I
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumornekrosefaktor Alpha
<b>sTNFRP</b>	lösliches Tumornekrosefaktorrezeptorprotein
<b>ZVD</b>	Zentralvenöser Druck

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition und Epidemiologie der Sepsis

Unter dem Begriff „Sepsis“ versteht man eine systemische entzündliche Reaktion auf einen lokalen Infektionsherd. 1992 wurde auf einer Consensus Conference der Begriff des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“, kurz SIRS, geprägt, um definierte, klinische Kriterien für das Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion festzulegen. So spricht man von einem „SIRS“, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien vorliegen: Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$ , Herzfrequenz  $>90/\text{min}$ , Atemfrequenz  $>20/\text{min}$  und Leukozytenzahl  $>12000/\mu\text{l}$  oder  $<4000/\mu\text{l}$  (siehe Tab. 1). Da das SIRS auch aufgrund anderer, nicht infektiöser Reize, wie zum Beispiel eines Traumas, Verbrennungen oder Operationen auftreten kann, wird für die Diagnose einer Sepsis noch der Nachweis oder zumindest der hochgradige klinische Verdacht einer Infektion gefordert (Sepsis = SIRS + klinische Infektion) [1]. Von einer „schweren Sepsis“ spricht man, wenn es im Verlauf der Krankheit zum Versagen eines oder mehrerer Organe kommt (schwere Sepsis = SIRS + klinische Infektion + Organdysfunktion). Besteht beim Patienten eine Hypotonie trotz adäquater Infusionstherapie, d.h. einer Vorlast-gesteuerten Gabe von Volumen mit einem ZVD-Zielwert von  $>6\text{mmHg}$  zum Erreichen einer ausreichenden kardialen Vorlast, spricht man von einem septischen Schock. Die 2010 veröffentlichten S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis Gesellschaft empfehlen zur Diagnosestellung einer Sepsis zudem die Verwendung des Prokalzitoninspiegels, da bei einer Serumkonzentration von  $<0,5\text{ ng/ml}$  die Diagnose „Sepsis“ nahezu ausgeschlossen werden kann, während sie bei einem Spiegel  $>2,0\text{ ng/ml}$  sehr wahrscheinlich wird [2].

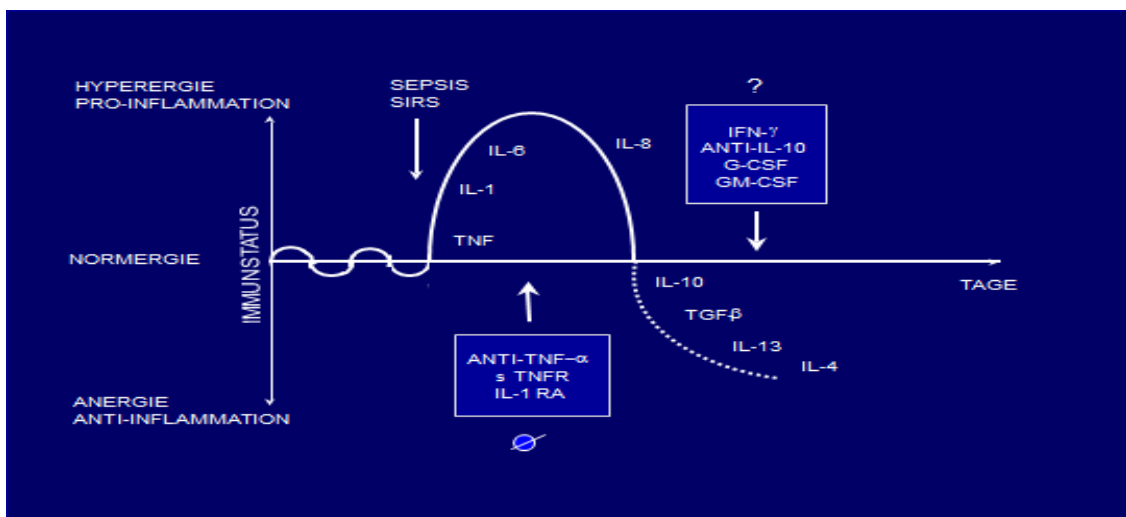
Lange Zeit dachte man, Sepsis würde durch pathogene Keime ausgelöst, die im Körper einen Fokus bilden würden und von dort aus ständig oder rezidivierend in den Blutkreislauf einträten, wodurch die Krankheitssymptome verursacht würden. In den letzten Jahrzehnten zeigte sich allerdings, dass eine überschießende Reaktion des Immunsystems auf den infektiösen Reiz, also eine initiale, unkontrollierte Hyperinflammation die Sepsis verursacht. Nachdem aber Therapieversuche mit antiinflammatorischen Wirkstoffen wie Steroiden oder Tumornekrosefaktor-Antagonisten die Erwartungen nicht erfüllen konnten, erkannte man, dass bei der Pathogenese der Sepsis noch weitere Faktoren eine Rolle spielen mussten

**Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock der S-2-Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Sepsis [2]**

<p><b>Tab. 1 Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock der S-2-Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Sepsis</b></p> <p><b>I. Nachweis der Infektion</b> Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</p> <p><b>II. "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS; mind. 2 Kriterien)</b> - Fieber (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>) oder Hypothermie (<math>\leq 36^{\circ}\text{C}</math>), bestätigt durch eine rektale, intravasale oder -vesikale Messung - Tachykardie: Herzfrequenz <math>\geq 90/\text{min}</math> - Tachypnoe (Frequenz <math>\geq 20/\text{min}</math>) oder Hyperventilation (<math>\text{paCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}</math> bzw. <math>\leq 33 \text{ mmHg}</math>) - Leukozytose (<math>\geq 12.000/\text{mm}^3</math>) oder Leukopenie (<math>\leq 4000/\text{mm}^3</math>) oder <math>\geq 10\%</math> unreife Neutrophile im Differenzialblutbild</p> <p><b>III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)</b> - Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium - Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl <math>\leq 100.000/\text{mm}^3</math>. <i>Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.</i> - Arterielle Hypoxämie: <math>\text{paO}_2 \leq 10 \text{ kPa}</math> (<math>\leq 75 \text{ mmHg}</math>) unter Raumluft oder <math>\text{paO}_2/\text{FiO}_2</math>-Verhältnis von <math>\leq 33 \text{ kPa}</math> (<math>\leq 250 \text{ mmHg}</math>) unter Sauerstoffapplikation. <i>Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.</i> - Renale Dysfunktion: Diurese von <math>\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}</math> für wenigstens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serumkreatinins <math>&gt;2</math>-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs. - Metabolische Azidose: „Base Excess“ <math>\leq -5 \text{ mmol/l}</math> oder Laktatkonzentration <math>&gt;1,5</math>-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.</p> <p><b>Einteilung der Schweregrade:</b> <b>Sepsis:</b> Vorliegen der Kriterien I und II. <b>Schwere Sepsis:</b> Vorliegen der Kriterien I, II und III. <b>Septischer Schock:</b> Vorliegen der Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 h ein systolischer arterieller Blutdruck <math>\leq 90 \text{ mmHg}</math> bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck <math>\leq 65 \text{ mmHg}</math> oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck <math>\geq 90 \text{ mmHg}</math> oder den arteriellen Mitteldruck <math>\geq 65 \text{ mmHg}</math> zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.</p>
---

So fand man bei Patienten mit Sepsis im Verlauf der Krankheit auch Zeichen der Immunsuppression. Aktuell gehen viele Autoren daher von einer kaskadenartigen Antwort auf den auslösenden infektiösen Reiz aus, die durch das Zusammenspiel des Immunsystems und der von ihm produzierten Zytokine in einer Art Mediatornetzwerk ausgelöst wird. Bereits 1972 hatte Thomas et al. festgestellt: "It is our response that makes the disease"[3]. So findet man initial ein Stadium der Hyperinflammation, unter anderem gekennzeichnet durch die Produktion von  $\text{TNF-}\alpha$ , Interleukin-1 oder Interleukin-6 und anderen inflammatorischen Zytokinen. Diese überwiegend von Makrophagen produzierten Zytokine sorgen für eine Steigerung der Gefäßpermeabilität sowie eine verstärkte Adhäsion von Leukozyten und unterstützen so die Inflamationsreaktion im Gewebe. Weiterhin lösen sie Fieber aus und regen die Produktion von Akutphase-Proteinen, also die Reaktion des angeborenen Immunsystems, an. Zusätzlich wird über die Aktivierung von B-Zellen, T-Zellen und dendritischen Zellen auch das erworbene Immunsystem stimuliert. Initial kommt es also

durch verschiedene Zytokine zu einer starken proinflammatorischen Reaktion beider Komponenten der Immunität. Im weiteren Verlauf tritt durch vermehrte Produktion von antiinflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel Interleukin-10 oder Transforming-Growth-Factor- $\beta$  eine hypoinflammatorischen Reaktion auf. Die beiden erwähnten Zytokine werden von aktivierten T-Helfer-Zellen des Typ 2 produziert und wirken hemmend auf T-Helfer-Zellen vom Typ 1. Hierdurch wird die TH1-vermittelte Stimulation der Makrophagen deutlich reduziert, was wiederum die proinflammatorische Wirkung der von den Makrophagen produzierten Zytokine hemmt und damit zu einer hypoinflammatorischen Phase führt. In der zweiten Phase kommt es zu einer Hemmung des Immunsystems, die physiologischerweise den Körper vor einer überschießenden und damit schädlichen Immunantwort schützen soll. Im Rahmen der Sepsis kann dies jedoch zu einer Einschränkung des Immunsystems führen und damit eine effektive Bekämpfung der eingedrungenen Pathogene vermindern



**Abbildung 1: Pro- und Antiinflammation bei Sepsis [4]** *IL = Interleukin, TNF = Tumornekrosefaktor, IFN = Interferon, TGF = Transforming-Growth-factor, G-CSF = Granulozyten Kolonie-Stimulierender-Faktor factor, SIRS = Severe Inflammatory Response Syndrome.*

Beeinflusst wird dieses Netzwerk durch eine Vielzahl weiterer Faktoren, wie der Virulenz des infektiösen Organismus, der Komorbidität, des Ernährungszustandes und des Alters des Patienten [5].

Zusammenfassend lässt sich die Sepsis als die Gesamtheit aller klinischen Symptome und pathophysiologischen Veränderungen beschreiben, die über die Produktion und



Freisetzung zellulärer und humoraler Mediatoren als Reaktion auf die Aktivität und die Stoffwechselprodukte pathogener Keime verursacht werden [4].

Die schwere Sepsis sowie der septische Schock stellen weltweit ein großes sozio-ökonomisches Problem dar. Es erkranken jedes Jahr Millionen Menschen an einer Sepsis und auch in Deutschland werden pro Jahr etwa 79.000 Menschen wegen Sepsis, und ca. 75.000 wegen schwerer Sepsis beziehungsweise septischem Schock intensivmedizinisch behandelt [6]. Trotz Fortschritten in der Diagnostik und der Therapie beträgt die Letalität der schweren Sepsis auf deutschen Intensivstationen immer noch zwischen 40-56% [6]. Insgesamt ergaben Langzeitstudien, dass die Mortalität in den letzten Jahrzehnten jedoch gesunken ist. Martin zeigte, dass in den Vereinigten Staaten die Letalität der Sepsis zwischen 1979 und 1985 bei etwa 27,6% lag; dagegen lag sie von 1993 bis 2000 nur noch bei 17,9%. Infolge einer erhöhten Inzidenz der Sepsis im selben Zeitraum kam es jedoch insgesamt zu einer erhöhten Anzahl an Todesfällen in den USA [7]. Dies wurde unter anderem durch vermehrte invasive Prozeduren, die Verbreitung von immunosuppressiven Medikamenten, Transplantationen und dem Auftreten multiresistenter Erreger erklärt. Aber auch der demographische Wandel hin zu einer immer älteren Bevölkerung dürfte eine Rolle spielen. Epidemiologische Untersuchungen ergaben für Patienten über 65 Jahren ein, im Vergleich zu jüngeren Patienten, 13-fach höheres Risiko, an einer Sepsis zu erkranken. So bilden die über 65-Jährigen zwar nur 1/8 der Bevölkerung der USA, stellen aber etwa 2/3 der Sepsis-Patienten. Auch die Letalität der Sepsis ist in der Gruppe der über 65-Jährigen mit 27,7% gegenüber 17,7% etwa 1,5-fach erhöht [8], sodass das Alter als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Sepsis und den Tod an dieser Erkrankung gilt. Nicht nur in den USA, auch in Deutschland gilt es als sicher, dass in den nächsten Jahrzehnten der Anteil an älteren und alten Patienten ansteigen wird. Somit sind auch weiter steigende Fallzahlen für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock zu erwarten.

In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurde eine Vielzahl neuer Therapiekonzepte und Medikamente für die Sepsis erstellt und klinisch erprobt. Manche dieser Konzepte werden mittlerweile in internationalen Leitlinien mit hohem Evidenzgrad empfohlen und gelten als etabliert. So zählen heutzutage die „early goal-directed therapy“ [9] und die „low tidal volume ventilation“, zu den Standards [10]. Daneben existieren jedoch noch

andere, zusätzliche Therapiekonzepte und Medikamente, deren Wirksamkeit noch nicht endgültig geklärt ist und weiterer Studien bedarf. So wurde in kleineren Studien die Gabe von Hydrocortison oder eine intensivierete Insulintherapie mit strenger Blutzuckereinstellung bei Patienten mit schwerer Sepsis als letalitätssenkend beschrieben. Beide Konzepte konnten in großen, prospektiven Studien die initialen Hoffnungen jedoch nicht bestätigen und werden aktuell nicht mehr empfohlen [11].

## **1.2 Immunglobuline zur adjuvanten Sepsistherapie**

Eine dieser noch nicht abschließend beurteilbaren Therapien stellt die Gabe von intravenösen Immunglobulin (ivIg) dar, deren Anwendung zur Therapie infektiöser Erkrankungen - wie der Sepsis - seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts immer wieder kontrovers diskutiert worden ist.

Immunglobuline (Antikörper) stellen eine Klasse von Glykoproteinen dar, die von aktivierten B-Zellen - den sogenannten Plasmazellen - produziert werden. Sie bestehen aus 4 Polypeptidketten, jeweils 2 schweren und 2 leichten Ketten, die eine Y-artige Struktur bilden (siehe Abbildung 2). Je nach Struktur der schweren Ketten teilt man die Immunglobuline in 5 Klassen - IgA, IgD, IgE, IgG und IgM – ein [12].

IgA findet man vor allem in den Schleimhäuten des respiratorischen, des Magen-Darm und des Urogenitaltraktes, es wird aber auch über die Muttermilch sezerniert und nimmt so eine wichtige Rolle für das Immunsystem bei Neugeborenen ein.

IgD kommt vor allem als membranständiger B-Zell-Rezeptor vor und spielt eine Rolle bei der Differenzierung der naiven B-Zelle.

IgE kommt fast ausschließlich membrangebunden auf Mastzellen vor und spielt eine Rolle bei der Abwehr von Parasiten. Durch den Sitz auf Mastzellen ist IgE ebenfalls an der allergischen Sofortreaktionen beteiligt.

IgM wird v.a. bei Erstkontakt mit einem Antigen gebildet und liegt im Blut als Pentamer vor, was die Agglutination und die Aktivierung des Komplementsystems begünstigt (siehe unten). Nach einer Infektion erfolgt ein Antigen-switch hin zu IgG, sodass ein hoher IgM-Spiegel ein Hinweis auf eine akute Infektion ist, während ein hoher IgG-Spiegel eher auf eine durchgemachte Infektion hindeutet.

IgG wird etwa 3 Wochen nach einer Infektion gebildet und bleibt sehr lange im Blut erhalten. Aufgrund der Plazentagängigkeit ist es zudem für den maternalen Schutz des Fetus verantwortlich.

Der Aufbau des einzelnen Antikörpers ist in all diesen Klassen gleich. Immunglobuline bestehen aus einer konstanten, aus den schweren Ketten gebildeten  $F_c$ -genannten Region an der Basis des Y sowie zwei variablen, antigenbindenden Regionen  $F_{ab}$  aus leichter und schwerer Kette an den Armen des Y. Als Antigen funktionieren in den meisten Fällen Makromoleküle, z.B. Lipopolysaccharide als Bestandteil von Bakterienoberflächen oder bestimmte Toxinmoleküle. Jeder Antikörper erkennt und bindet gemäß einem Schlüssel-Schloss-Prinzip nur sein spezifisches Antigen.

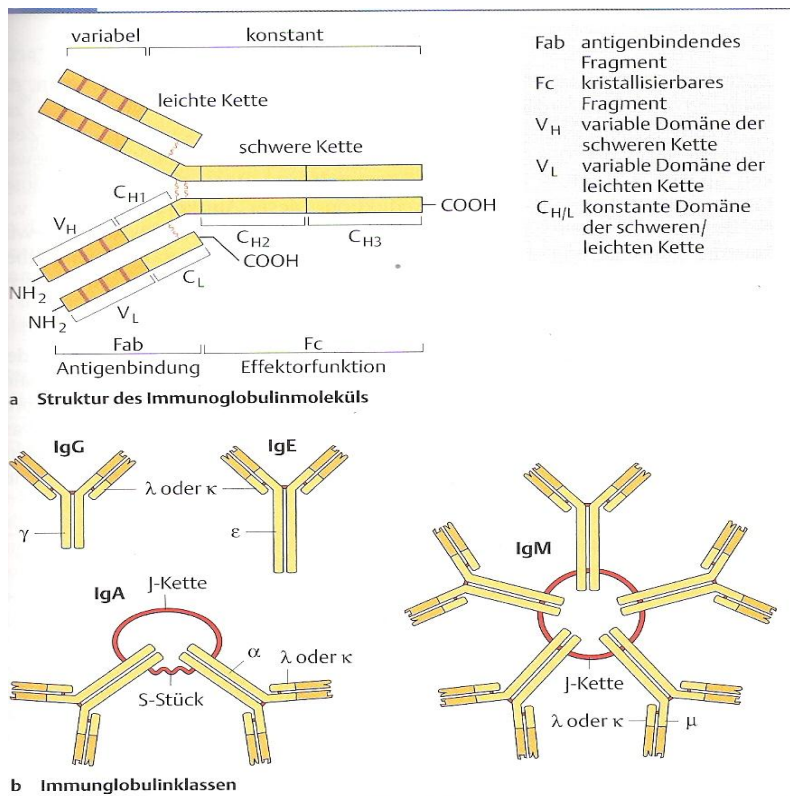
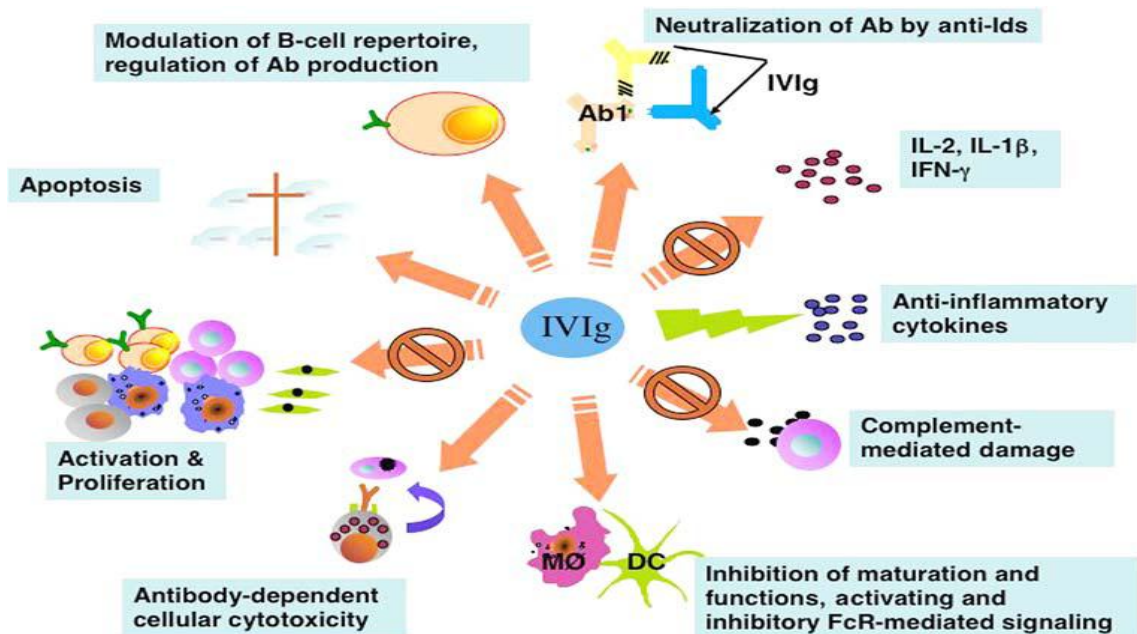


Abbildung 2: Aufbau der Immunglobuline [12]

Sowohl in in-vitro als auch in in-vivo Tiermodellen durchgeführte Experimente ergaben, dass Immunglobuline in der Lage sind, Endotoxine und Superantigene zu neutralisieren [13] und die Freisetzung von Endotoxinen durch Antibiotika zu verhindern [14]. Weiterhin konnten sie in einem Rattenmodell in-vivo eine unspezifische Aktivierung des Komplementsystems unterdrücken [15], aber auch die Opsonierung von Antigenen verbessern [16]. Zudem kann IgG auf B- und T-Zellen einwirken und deren Aktivierung, Differenzierung, Funktion und sogar Apoptose beeinflussen und auch die Produktion von Zytokinen, vor allem von proinflammatorischen Zytokinen, unterdrücken beziehungsweise modifizieren [17]. Einen Überblick über die vielfältigen Immunglobulin Funktionen gibt Abbildung 3.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Immunglobulin- Wirkung in autoimmun und entzündlichen Erkrankungen [18]**

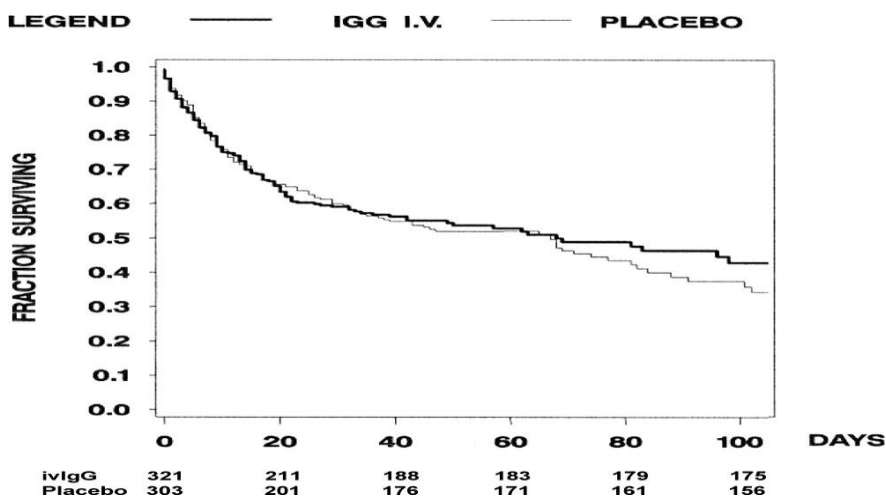
Bereits 1992 konnte Cafiero nachweisen, dass die Gabe von intravenösem Immunglobulin G und A bei Patienten mit abdominalen Operationen aufgrund eines Kolonkarzinoms mit hohem Risiko des periinterventionellen Auftretens einer Sepsis zu einer Reduktion der postoperativen Infektionen führt [19]. Mittlerweile werden intravenöse Immunglobulin-Präparationen neben der reinen Ersatztherapie im Rahmen von primären Immundefizienzen auch für viele Autoimmunerkrankungen oder

entzündliche Erkrankungen mit eindeutigem Nutzen eingesetzt. Beispiele hierfür sind die idiopathische Thrombozytopenische Purpura oder das Guillaume-Barré Syndrom [18, 20]. Für die Sepsistherapie sind Immunglobuline vor allem deshalb interessant, weil sie potenziell in das Mediatornetzwerk bei Sepsis sowohl abmildernd als auch eskalierend eingreifen können. So könnten sie theoretisch durch Opsonierung der auslösenden Pathogene oder Mikroorganismen, Neutralisieren der eventuell frei werdenden Endo- und Exotoxine und einer Verstärkung der Phagozytose dem Immunsystem helfen, die Infektion effektiv zu bekämpfen. Durch Ihre modulierende Wirkung auf Sepsismediatoren, die sowohl zu einer Hyperinflammation als auch einer Hypoinflammation führen können, müssten Immunglobuline jedoch auch zur Abschwächung der systemischen Sepsisreaktion hilfreich sein [17].

Aufgrund dieser Überlegungen wurden in den letzten Jahrzehnten viele Studien zur adjuvanten Therapie der Sepsis mit intravenösen Immunglobulinen durchgeführt, die zum Teil auch eine Senkung der Mortalität ergaben. Allerdings konnte dies nicht immer statistisch signifikant nachgewiesen werden, da in diesen Studien die Patientenzahlen meist recht gering waren, sodass ihnen die statistische Power fehlte, um einen möglichen Effekt signifikant und zweifelsfrei nachzuweisen. In der bis dato größten Studie zu diesem Thema, der 2007 veröffentlichten SBITS-Studie (Score-based Immunglobulin G therapy of patients with Sepsis) von Werdan et al., die auch die Grundlage für diese Arbeit bildet, wurden 653 Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischem Schock und einem Elabute & Stoner Sepsis-Score zwischen 12-27 und einem Apache II Score zwischen 20-35 eingeschlossen. Ziel der Studie war, einen Einfluss von intravenös verabreichtem Immunglobulin G (IgG) auf die Letalität bis Tag 28 in der eingeschlossenen Patientengruppe zu untersuchen. Hierfür wurden die Patienten nach entsprechender Randomisierung prospektiv mit ivIgG oder einem Placebo (Humanalbumin) behandelt. Es konnte kein Einfluss von Immunglobulin G auf die 28-Tage-Mortalität gezeigt werden. Allerdings wurde bei Überlebenden ein von Tag 0 zu Tag 4 stärkerer Abfall des APACHE II Score im Vergleich zu versterbenden Patienten festgestellt (s. Abb. 4&5) [21].

Nicht zuletzt aufgrund der widersprüchlichen Studienlage wurden mehrere Metaanalysen erstellt, die oftmals die gleichen Studien beinhalteten, aber je nach Einschlusskriterien und Gewichtung der eingeschlossenen Arbeiten zu

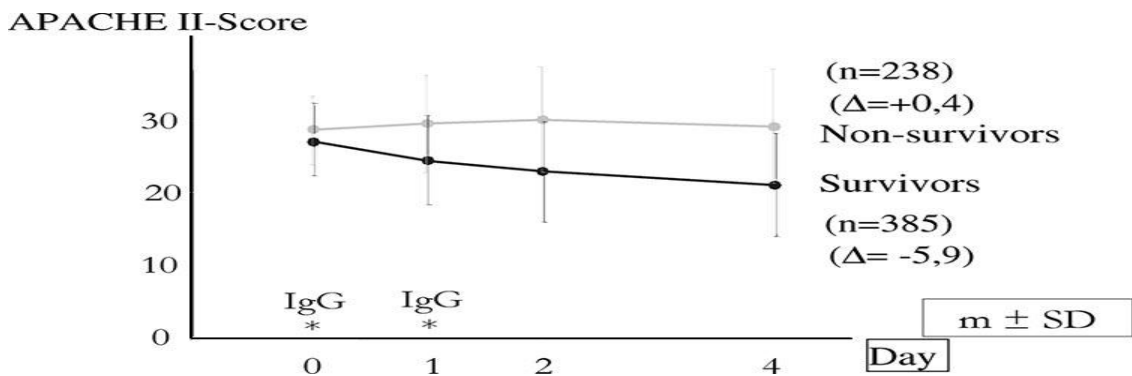
gegensätzlichen Ergebnissen kamen. So kamen Pildal et al. zu dem Ergebnis, dass Immunglobuline nicht für die Therapie der Sepsis verwendet werden sollten, da insgesamt zwar eine Mortalitätsreduktion festzustellen war, die Studien jedoch sehr heterogen waren und eine Analyse der 4 eingeschlossenen hochwertigen, randomisiert-kontrollierten Studien keine signifikante Verbesserung des Outcomes erbrachte [22]. Laupland et al. kamen 2007 in einer weiteren Metaanalyse zu einem ähnlichen Ergebnis, auch hier ergab sich insgesamt eine signifikante Senkung der Letalität, während dies allein für die methodisch hochwertigen Studien nicht der Fall war [23]. Kreyman et al. verfasste 2007 eine weitere Metaanalyse, in der - auch nach Einschluss der hochwertigen Studien - eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit durch ivIgG-Präparationen auf ein relatives Risiko von 0,85 bestehen blieb. Die Autoren empfehlen aufgrund ihrer Analyse die Verwendung von Immunglobulinen für die Therapie der schweren Sepsis [24].



**Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven der SBITS-Patienten in Verum und Placebo-Gruppe,  $p = 0,6695$  [21]**

Erschwert wird diese Diskussion noch zusätzlich durch die Existenz verschiedener Immunglobulin-Präparationen. So gibt es zusätzlich zu den IgG-Präparaten eine Aufbereitung, die nicht nur IgG, sondern auch IgM und IgA enthält. Diese IgGMA-Aufbereitung scheint - der oben erwähnten Metaanalyse von Kreyman zufolge - effektiver zur Therapie der Sepsis zu sein und die Mortalität sogar um 34% zu senken [24].

Versucht man den Stand der wissenschaftlichen Evidenz der adjunktiven Sepsistherapie mit Immunglobulinen zusammenzufassen, muss gesagt werden, dass diese Behandlung derzeit noch kontrovers diskutiert wird. Die aktuellen S-2 Leitlinien zur Therapie der Sepsis äußern bezüglich der Therapie mit ivIgG, dass der Einsatz bei erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht empfohlen wird (Empfehlung Grad B). Hinsichtlich der ivIgGAM-Therapie stellen sie fest, dass der Einsatz bei diesen Patienten erwogen werden kann (Empfehlung Grad C) [2].



**Abbildung 5: Prognostischer Einfluss von Änderungen des APACHE II Scores im Rahmen der SBITS-Studie [21]** ( $m=$  Mittelwert,  $SD=$  Standardabweichung)

Bei einer derart widersprüchlichen Datenlage kommt die Frage auf, ob es spezielle Subgruppen gibt, die von diesen Therapien besonders profitieren könnten. Für andere adjunktive Therapieformen existieren häufig Patientenkollektive, die auf diese Behandlungen besser ansprechen als das Gesamtkollektiv. Die Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign empfehlen zum Beispiel bis Oktober 2010 eine Gabe von rekombiniertem aktiviertem Protein C zur antiinflammatorischen und antithrombotischen Therapie im Rahmen der schweren Sepsis nur für Patienten mit einem Apache II Score von  $> 25$ , da Subgruppenanalysen zeigten, dass diese Patienten am stärksten davon profitieren, während für eine Gruppe mit Apache II Score  $< 20$  kein Nutzen mehr festzustellen war [10]. Aufgrund weiterer Studien musste dieses Präparat im Oktober 2010 jedoch wieder vom Markt genommen werden. Eine Therapie, die, wie die Gabe von Immunglobulinen, auf einer Modulierung des Immunsystems und dessen Antwort auf Infektionen beruht, könnte unter anderem durch altersbedingte Veränderungen des Immunsystems beeinflusst werden.

### 1.3 Immunseneszenz

Die Inzidenz von Arteriosklerose, Infektionen, chronisch entzündlichen Krankheiten sowie vieler Autoimmun- und Krebserkrankungen steigt im Alter deutlich an[25]. Auch wenn die Ursache hierfür zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt ist und verschiedene Erklärungsansätze existieren, gibt es Hinweise darauf, dass altersbedingte Veränderungen des Immunsystems hierbei eine große Rolle spielen. Die sogenannte „Immunseneszenz“ beim alten Menschen betrifft dabei sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem und ist zum einen durch eine erhöhte Basal-Inflammation gekennzeichnet, zum anderen aber auch durch eine verminderte Fähigkeit, auf äußere Stimuli oder infektiöse Reize adäquat zu reagieren [26].

Auch wenn noch nicht alle Phänomene verstanden sind, ist mittlerweile klar, dass bei älteren Menschen verstärkt subklinische, entzündliche Prozesse ablaufen, die unter anderem durch erhöhte Spiegel an Interleukin-6, Interleukin-1 $\beta$  und Tumornekrose-Faktor  $\alpha$  gekennzeichnet sind [27]. Diese, unter dem Begriff *"Inflamm-aging"* zusammengefasste, chronisch-subklinische Entzündung soll unter anderem eine Rolle bei der Entstehung von Diabetes, Osteoporose und Atherosklerose spielen [28]. Im Rahmen der akuten Inflammation, wie sie bei einer Sepsis auftritt, ist vor allem die verminderte Fähigkeit, auf eine Stimulation durch Pathogene adäquat zu reagieren, von Bedeutung. Dieses Phänomen betrifft sowohl die zelluläre als auch die humorale Abwehr. Die angeborene Immunabwehr besteht auf der zellulären Seite vor allem aus neutrophilen Granulozyten, Makrophagen, Dendritischen Zellen und Natürlichen Killerzellen. Während die ersten beiden Zellarten vor allem durch Phagozytose sowie der Produktion von Sauerstoffradikalen und Zytokinen wirken, stellen die Dendritischen Zellen mit Ihrer Antigen-präsentierenden Funktion eine wichtige Verbindung zum adaptiven Immunsystem dar. Die Natürlichen Killerzellen hingegen spielen eine wichtige Rolle in der Bekämpfung Virus-infizierter Zellen und Tumorzellen [26]. Bei älteren Menschen haben neutrophile Granulozyten und Makrophagen nur noch eine reduzierte Phagozytosekapazität, und auch die Produktion von Sauerstoffradikalen ist deutlich eingeschränkt [29]. Zudem ist die Produktion von Immunmediatoren wie IL-1 oder TNF- $\alpha$  durch die Makrophagen und damit die Aktivierung weiterer Zellen der Immunabwehr vermindert [26]. Auch die Natürlichen Killerzellen verlieren im Laufe des Lebens an Funktion, auch wenn dieser



Funktionsverlust zumindest teilweise durch eine vergrößerte Anzahl wieder wettgemacht wird [29]. Veränderungen der Dendritischen Zellen sind noch nicht ganz verstanden, es wird jedoch angenommen, dass auch sie im Alter zumindest teilweise die Fähigkeit verlieren, Antigene aufzunehmen, zu prozessieren und an die Zellen des adaptiven Immunsystems zu präsentieren [26]. Dadurch wird die Kommunikation des angeborenen mit dem adaptiven Immunsystem deutlich eingeschränkt. Und auch dessen Funktion lässt im Alter nach. Eines der sichtbarsten Zeichen hierfür ist sicherlich die bereits früh im Leben einsetzende Involution des Thymus, bei der das funktionelle, T-Zellen produzierende Gewebe durch Fett- und Bindegewebe ersetzt wird. Etwa um das 70. Lebensjahr nimmt das funktionelle, epitheliale Gewebe des Thymus nur noch 10% des Gesamtvolumens ein [30]. Dies geht einher mit einer Verminderung der naiven T-Zellen zugunsten von T-Gedächtniszellen in der Peripherie, was wiederum die Fähigkeit zur Bildung von Keimzentren in den Lymphknoten und damit die adäquate B- und T-Zell Interaktion reduziert [25]. Dies ist umso mehr der Fall, da älterer Menschen nicht nur weniger naive T-Zellen im Blut haben, sondern diese auch noch funktionell eingeschränkt sind. Humane CD8-positive zytotoxische T-Zellen, die normalerweise der Abwehr von Virusinfektionen und Tumorerkrankungen dienen, reagierten bei älteren Probanden in einer in Vitro-Studie verspätet und mit verminderter zytotoxischer Intensität auf die Stimulation durch Influenza-Viren [31]. Auch die Antigenerkennung des T-Zell Rezeptors ist reduziert. Bei jungen Erwachsenen ist dieser Rezeptor in der Lage, etwa  $10^8$  verschiedene Antigen-Muster zu erkennen, während er bei älteren Personen nur noch  $10^6$  erkennt, wodurch die Resistenz gegen Infektionen und die Effektivität von Impfungen sinkt [29]. Zudem ist die Interleukin-2-Produktion der CD4 positiven T-Helfer-Zellen und auch ihre Fähigkeit zur Proliferation und Differenzierung im Alter deutlich eingeschränkt. Die daraus resultierende geringere Stimulation der B-Zellen führt zu einer schlechteren humoralen Immunabwehr mit polyspezifischen Antikörpern niedriger Affinität und gehäufte Autoreaktivität [26]. Unabhängig von der gestörten Stimulation durch T-Helfer Zellen wird auch die B-Zelllinie und damit einhergehend die humorale Abwehr durch die Immunseneszenz negativ beeinflusst. Wie bei den T-Zellen lässt sich eine reduzierte Anzahl an naiven B-Zellen und ein erhöhter Anteil von B-Gedächtniszellen feststellen, da die B-Zell-Lymphopoese im Knochenmark eingeschränkt ist und die Anzahl der Gedächtniszellen durch eine verminderte Apoptoserate steigt [26]. Zudem

kommt es - ähnlich wie bei den T-Zell Rezeptoren - auch bei den B-Zell-Rezeptoren zu einer Verringerung der erkannten Antigenmuster [32], wodurch das Immunsystem älterer Menschen nur noch eingeschränkt dazu in der Lage ist, auf neue Pathogene zu reagieren. Weiter beeinträchtigt wird die Immunabwehr durch die Tatsache, dass ältere B-Zellen statt IgM und IgD vor allem Immunglobulin des Typs IgG produzieren und diese Antikörper zudem eine kürzere Lebensdauer und eine geringere Affinität haben als bei jungen Menschen [33]. Die im Alter deutlich verringerte B-Zell Antwort auf infektiöse Stimuli ist also ein Zusammenspiel aus verminderter Proliferation, gestörten intrinsischen Funktionen und - wie oben erläutert - stark verringerter Stimulation durch T-Helfer Zellen, antigenpräsentierende Zellen und inflammatorischen Zytokine. All diese genannten Mechanismen führen zum Konzept einer Immunseneszenz beim älteren Menschen mit einer im Alter eingeschränkten Immunabwehr.

Zusätzlich zur verringerten Immunantwort auf externe Reize treten durch die Immunseneszenz des humoralen Immunsystems verstärkt autoreaktiven Antikörper auf, die zu einer höheren Prävalenz von Autoimmunkrankheiten im Alter führen [25]. Insgesamt betrifft die Immunseneszenz also sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem und ist auf der einen Seite durch einen erhöhten Basisspiegel an inflammatorischen Zytokinen und autoreaktiven Antikörpern geprägt und auf der anderen Seite durch ein verringertes Vermögen, auf Infektionen durch Bakterien, Viren oder Parasiten adäquat zu reagieren.

## 2. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht als retrospektive Analyse der Daten der SBITS-Studie den Einfluss des Alters und damit der Immunseneszenz auf die Reaktion des Immunsystems im Rahmen einer schweren Sepsis. Hauptaugenmerk der Arbeit soll sein, ob sich das Konzept der Immunseneszenz, welches für andere Bereiche bzw. im Tierexperiment bereits gezeigt werden konnte, auch auf die Reaktion des alten Menschen bei einer schweren systemischen Infektion wie der Sepsis angewendet bzw. untermauert werden kann. Folgende Fragen sollen dabei im Einzelnen geklärt werden:

1. Lassen sich anhand verschiedener inflammatorischer Parameter altersabhängige Unterschiede in der Ausprägung der Entzündung und der Antwort des Immunsystems zu Beginn und im Verlauf der Sepsis nachweisen?
2. Existieren Unterschiede im Krankheitsverlauf – gemessen anhand des APACHE II Score – zwischen alten und jungen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock? Zusätzlich sollen hier Unterschiede im Verlauf des APACHE II Score zwischen überlebenden und versterbenden Patienten beleuchtet werden.
3. Wie reagieren die verschiedenen Altersgruppen auf die in der SBITS-Studie untersuchte Therapie mit intravenösen Immunglobulin G und sind hierbei altersabhängige Unterschiede nachzuweisen?

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Die SBITS-Studie

#### 3.1.1 Einschlußkriterien der SBITS-Studie

Die Grundlage für diese Arbeit bilden die Daten der SBITS-Studie, die von Januar 1991 bis April 1995 in 23 chirurgischen und internistischen Kliniken als randomisiert, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt worden ist [21]. An der Planung und Durchführung der SBITS-Studie war der Autor der vorliegenden Promotionsarbeit (M. Päsler) nicht beteiligt gewesen. Die Einschlusskriterien umfassten dabei drei Bedingungen: Erstens mussten vier von neun erweiterten Sepsis Kriterien positiv sein. Diese Kriterien beinhalteten Körpertemperatur  $< 36^{\circ}\text{C}$  oder  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , Leukozytenzahl  $< 3500/\mu\text{l}$  oder  $> 12.000/\mu\text{l}$ , Herzfrequenz  $> 100/\text{min}$ , Atemfrequenz  $> 28/\text{min}$  oder  $F_{\text{IO}_2} > 0,21$ , mittlerer arterieller Druck  $< 75\text{ mmHg}$ , Thrombozyten  $< 100000/\mu\text{l}$ , positive Blutkulturen oder klinische Anzeichen für eine vorliegende Sepsis, worunter ein eindeutiger septischer Fokus oder eine in den vorangegangenen 48h erfolgte invasive Prozedur gemeint war. Zweitens mussten die Patienten im Elebute-Stoner Sepsis-Score zwischen 12 und 27 Punkte haben. Dieser Score vergibt Punkte in vier Kategorien: lokale Anzeichen für Infektion, Vorliegen von Fieber, Organversagen und Laborwerte. Aus den Punkten lässt sich dann ein einzelner Wert ermitteln, der den Schweregrad der Sepsis anzeigt. Das dritte Einschlusskriterium war ein Apache II Score zwischen 20 und 35. Beim Apache II Score (APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) handelt es sich ebenfalls um ein Scoring-System, das mittels zwölf Vitalparametern, dem Alter und dem vorherigen Gesundheitszustand des Patienten berechnet wird [34]. Wichtig für die weiteren Analysen ist hierbei zudem ein methodischer Unterschied zwischen spontan atmenden Patienten und maschinell beatmeten Patienten. So wird zur Ermittlung des Glasgow Coma Score bei spontan atmenden Patienten jeweils der schlechteste Wert innerhalb 24 Stunden zur Ermittlung des Scores herangezogen, bei maschinell beatmeten hingegen der beste Wert. Dieser Score stellt heutzutage den Goldstandard zur Prognoseabschätzung bei Patienten auf Intensivstationen dar und wurde in zahlreichen Studien prospektiv validiert [21, 35]. Nicht nur sein absoluter Wert sondern auch der Verlauf können zur Prognoseabschätzung verwendet werden. So zeigten Werdan et al,

dass ein Abfall von mehr als 4 Punkten von Tag 0 zu Tag 4 prognostisch günstig ist [21, 35] (s. Abb. 5).

Insgesamt sind 647 Patienten in die Studie eingeschlossen und in die jeweiligen Studienarme randomisiert worden. Die Verumgruppe ist mit einer 5% ivIgG Lösung in einer Dosierung von 900mg/kg Körpergewicht behandelt worden, die auf 2 Einzeldosen mit 600mg/kg Körpergewicht in 12ml Lösung an Tag 0 sowie 300mg/kg Körpergewicht in 6ml Lösung an Tag 1 aufgeteilt gewesen ist. Die Placebogruppe hat von einer identisch aussehenden Lösung aus 0,1% Humanalbumin ebenfalls 12ml an Tag 0 sowie 6ml an Tag 1 erhalten.

### **3.2 Einschlusskriterien**

Für unsere Analyse wählten wir diejenigen Patienten der SBITS-Studie aus, für die die Leukozytenzahl, der IgG-Spiegel, der IL6-Spiegel und der Tumornekrosefaktor-rezeptorproteine 55- und 75-Spiegel am Aufnahmetag (i.e. „Tag 0“) vorlagen. Dies war für 540 der 647 in der SBITS-Studie eingeschlossenen Patienten der Fall.

Die Studiendaten sind dem Verfasser dieser Promotionsarbeit vom Studienleiter der SBITS-Studie – Prof. Dr. K. Werdan – als Excel-Datei Zur Verfügung gestellt worden.

### **3.3 Methoden**

Die bei uns eingeschlossenen Patienten teilten wir in 4 Altersgruppen ein: Gruppe 1: Alter bis inklusive 50 Jahre; Gruppe 2: Alter 51-60 Jahre; Gruppe 3: Alter 61-70 Jahre und Gruppe 4: Alter > 70 Jahre. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass es bis zum heutigen Tag keine einheitliche Alterseinteilung gibt. Wissenschaftliche Arbeiten ziehen hier keine fundierten Altersgrenzen. Es gibt zwar erste Ansätze zur Einteilung in ältere Patienten (65-74 Jahre), alte Patienten (75-84 Jahre) und sehr alte Patienten (>85 Jahre) [36]. Da in unseren Daten jedoch keine Patienten über 75 Jahre erfasst waren, kam diese Einteilung nicht in Frage, so dass wir uns zur o.g. Einteilung nach Dekaden entschieden

Aus den Daten der SBITS-Datenbank übernahmen wir die Patientendaten (lfd. Nr, Initialen, Geburtsdatum bzw. Alter, Einteilung in Placebo- oder Verumgruppe, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, BMI, Gesamtüberleben bzw. Überlebensstatus an Tag 28). Weiterhin analysierten wir den APACHE II Score an Tag

0 und Tag 4 sowie den Elebute-Stoner-Score, die Zahl der Sepsiskriterien, und das Vorliegen eines katecholaminpflichtigen Schocks an Tag 0. Als Inflammationsparameter konnten die Leukozytenzahl, der Interleukin-6 Spiegel, die IgG-Spiegel und die löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteine p55 und p75 jeweils an Tag 0 und Tag 4 erfasst werden. Zur Analyse des APACHE II Score entnahmen wir der SBITS-Datenbank zudem die Einzelparameter des APACHE II Score an Tag 0 und Tag 4.

Die initiale Aufarbeitung der SBITS-Daten wurde mittels Microsoft Excel 2010 vorgenommen, die aufgearbeiteten Daten wurden dann zur statistischen Analyse in SPSS 16.0 übernommen. Die statistische Analyse erfolgte unter Beratung durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität.

Das Signifikanzniveau der p-Werte wurde mit  $<0,05$  festgelegt. Die Ausgangswerte der Inflammationsparameter sowie des APACHE II Scores und seiner Einzelparameter an „Tag 0“ wurden mittels ANOVA Test verglichen, während die Veränderungen von Tag 0 zu Tag 4 mittels des Greenhouse-Geisser Tests in einem allgemeinem linearen Modell mit Messwiederholung durchgeführt wurde. Die Analyse der Mortalitätsdaten erfolgte mittels Chi-Quadrat Test.

In der Untersuchung der Einzelparameter des APACHE II Score wurde zudem eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt.

Die gezeigten Abbildungen wurden unter Verwendung der Software SPSS in Version 16.0, Microsoft Excel und Powerpoint 2007 bzw. 2010 erstellt.

Die Tabellen weisen jeweils den berechneten Mittelwert +- die Standardabweichung aus.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Gruppen

Die wichtigsten demographischen Daten der in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patienten sind in Tab. 2 aufgeführt.

Die Werte der maximalen Körpertemperatur, der Leukozytenzahl, des Interleukin 6-, des IgG-, und der löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorprotein-55- und 75-Spiegel lagen an Tag 0 für insgesamt 540 der 653 in die SBITS-Studie eingeschlossenen Patienten vor. Da wir die Inflammationsreaktion auf einen möglichen Alterseinfluss untersuchen wollten, schlossen wir diese 540 Patienten in unsere Arbeit ein und teilten sie nach dem Alter in 4 Gruppen ein (Gruppe 1: < 50 Jahre, Gruppe 2: 51-60 Jahre, Gruppe 3: 61-70 Jahre, Gruppe 4: >70 Jahre; zur Einteilung siehe Kap.3.3.).

Dabei stellte die 3. Gruppe mit knapp über einem Drittel der Patienten (n= 192) die größte Gruppe. Gruppe 1 und 2 waren mit ca. 25% etwa gleich groß (Gruppe 1 n=132; Gruppe 2 n=131) und die vierte Gruppe war mit knapp 16% die kleinste (n=85; s. Tab. 2).

Das mittlere Alter betrug 37,85±9,2 Jahre für Gruppe 1, 55,26±2,7 Jahre (Gruppe 2), 65,92±2,7 Jahre (Gruppe 3) und 72,46±1,3 Jahre (Gruppe 4).

Insgesamt waren in unsere Studie signifikant mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug über alle Patientengruppen hinweg etwa 2:1. In der jüngsten Gruppe betrug das Verhältnis Männer zu Frauen etwa 2:1, in Gruppe 2 4:1; tendenziell stieg der Anteil der weiblichen Probanden mit den Altersgruppen.

Zwischen unseren Gruppen bestanden keine wesentlichen Unterschiede zwischen Einteilung in Verum- und Placebogruppe und der Zahl der pos. Sepsiskriterien.

Der Ernährungszustand, erhoben anhand des Körpergewichtes und des BMI (body mass index in kg/m<sup>2</sup>) der Patienten, war über alle Gruppen ähnlich.

Bezüglich der Schwere der Erkrankung erhoben wir den APACHE II Score bei Aufnahme, die Zahl der Sepsiskriterien und den Elebute-Stoner Score. Dabei zeigte sich ein signifikant höherer Apache II Score bei den älteren Patienten.

**Tabelle 2: Charakterisierung der Gruppen** \*Sepsiskriterien (max. 9): Temperatur >38.5°C oder <36°C; Leukozytenzahl >12 Gpt/L oder <3.5 Gpt/L; Herzfrequenz >100/min; Atemfrequenz >28/min oder FiO2 (inspiratorischer Sauerstoffanteil) >21%; Mittlerer arterieller Druck < 75 mmHg; Bei invasivem hämodynamischen Monitoring zusätzlich: Herzindex >4.5 L/min/m<sup>2</sup> oder Systemischer Gefäßwiderstand <800 dyne/ sec/cm<sup>5</sup>; Thrombozyten <100 Gpt/l; positive Blutkulturen; Klinisch nachgewiesene Sepsis (Chirurgische oder invasive Prozedur in den vorangegangenen 48h) oder Vorhandensein eines offensichtlichen septischen Fokus; jeweils Mittelwert +- Standardabweichung

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
<b>Altersspanne</b>		<50 Jahre	51-60 Jahre	61-70 Jahre	>70 Jahre	
<b>N</b>		132 (24,44%)	131 (24,26%)	192 (35,56%)	85 (15,74%)	
<b>Mittleres Alter</b>		37,85 +- 9,213	55,26 +-2,711	65,92 +-2,725	72,46 +- 1,287	0,00
<b>Geschlecht</b>	weiblich	46 (34,80%)	30 (22,90%)	55 (28,60%)	35 (41,20%)	0,023
<b>Intervention</b>	Verum	65 (49,20%)	70 (53,40%)	92 (47,90%)	44 (51,80%)	0,782
<b>28-Tage-Überleben</b>		90 (68,20%)	83 (63,40%)	112 (58,30%)	55 (64,70%)	0,330
<b>APACHE II Score</b>		26,27 +-4,21	27,66 +-4,46	28,35 +-4,35	28,73 +-4,63	0,000
<b>Elebute-Stoner-Sepsis-Score</b>		18,74 +-3,90	18,76 +-3,86	18,00 +- 3,86	17,51 +-3,77	0,047
<b>Pos. Sepsis-kriterien*</b>		5,67 +-0,09	5,67 +-0,08	5,64 +-0,08	5,45 +-0,13	0,397
<b>Schock an Tag 0</b>		87 (65,90%)	92 (70,20%)	154 (80,20%)	59 (69,40%)	0,054
<b>Körpergewicht (in Kg)</b>		74,87 +-16,30	74,17 +-14,83	79,06 +-68,07	73,00 +-14,69	0,625
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</b>		24,93 +-4,85	25,21 +-4,43	25,31 +-4,12	24,94 +-4,48	0,851
<b>Kreatininclearance</b>		77,43 +-53,53	61,38 +-45,64	61,03 +-43,22	53,59 +-35,04	0,000

Da der Score auch das Alter des Patienten einbezieht (s.o.) ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Hinweise auf einen erhöhten APACHE II Score aufgrund erhöhter Komorbiditäten sahen wir nicht. Tendenziell wiesen die älteren Patienten häufiger

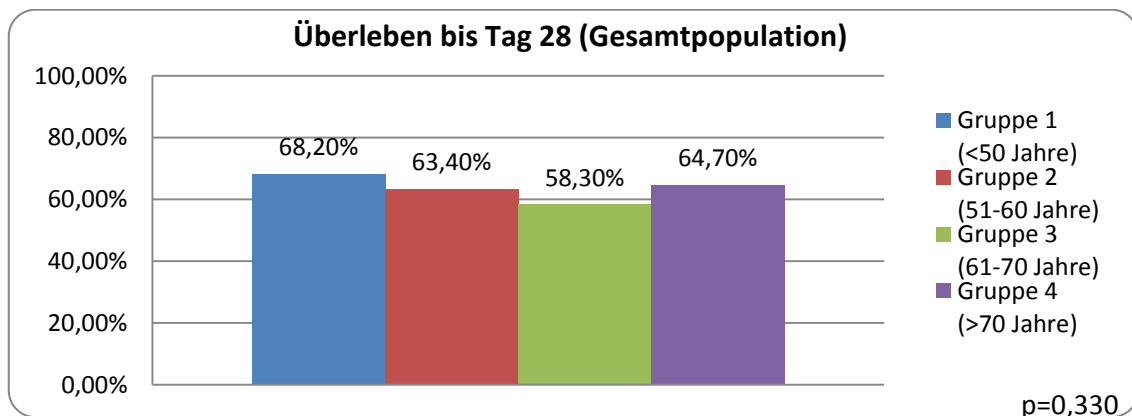


einen Schock an Tag 0 auf, ohne dass dieser Effekt jedoch signifikant war. Die Zahl der positiven Sepsiskriterien zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen.

Dahingegen ergab der Elebute-Stoner-Score sogar einen mit 17,51 geringeren Wert bei der ältesten Gruppe als in den jüngeren Gruppen mit Werten zwischen 18,00 und 18,76.

Mit steigendem Alter zeigte sich zudem eine sinkende Glomeruläre Filtrationsrate als Maß für eine häufiger vorhandene Nierenfunktionseinschränkung.

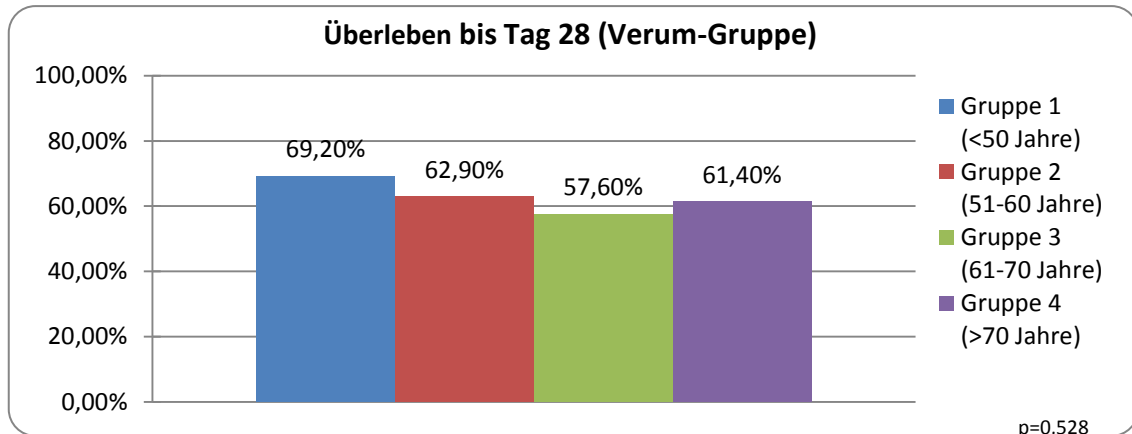
Bezüglich des Überlebens bis Tag 28 gab es in unseren Analysen keine signifikanten, altersabhängigen Unterschiede, auch wenn in der Gruppe der Patienten unter 50 mit 68,2% die meisten Patienten überlebten (Abb. 6).



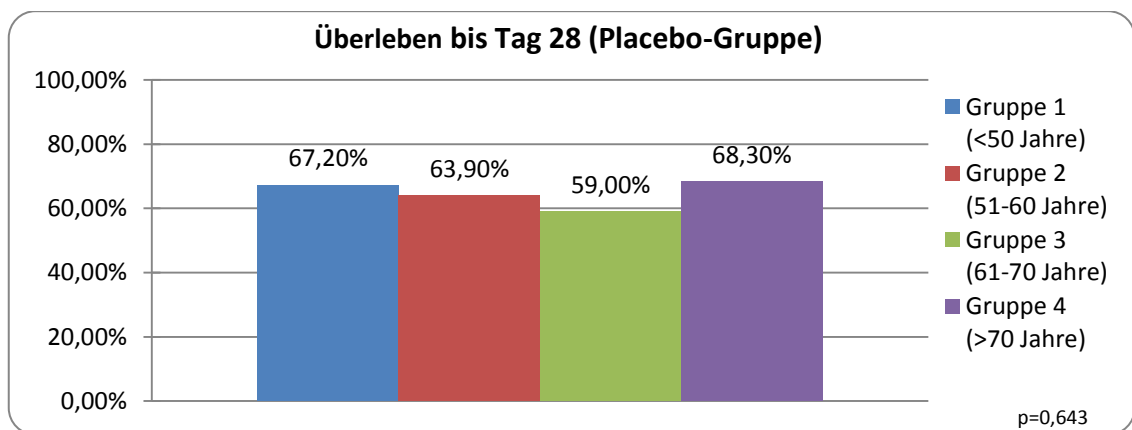
**Abbildung 6: Überleben bis Tag 28 in Abhängigkeit des Alters (p=0,330)** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten)

Zudem untersuchten wir analog zur SBITS Studie die Mortalität stratifiziert nach der Gabe von IgG bzw. Placebo, analysiert für die verschiedenen Altersgruppen. In keiner der untersuchten Altersgruppen konnten wir hierbei einen signifikanten Überlebensvorteil der Verum- gegenüber der Placebogruppe feststellen. Auch innerhalb der einzelnen Gruppen konnten wir keinen signifikanten Einfluß des Alters auf das Überleben feststellen (s. Abb 7 & 8). Ähnlich wie bei der Gesamtpopulation ergab sich in der Verumgruppe ein statistisch nicht-signifikanter Trend bezüglich eines

mit 69,2% besseren Überlebens der Patienten < 50 Jahren am Tag 28 im Vergleich zu den Patienten der Gruppen 2-4.



**Abbildung 7: Überleben bis Tag 28 in den verschiedenen Altersgruppen in der Verumgruppe (p=0,528)** (Gruppe 1= 65 Patienten, Gruppe 2= 70 Patienten, Gruppe 3= 92 Patienten, Gruppe 4= 44 Patienten)



**Abbildung 8: Überleben bis Tag 28 in den verschiedenen Altersgruppen in der Placebogruppe (p=0,643)** (Gruppe 1= 67 Patienten, Gruppe 2= 61 Patienten, Gruppe 3= 100 Patienten, Gruppe 4= 41 Patienten)

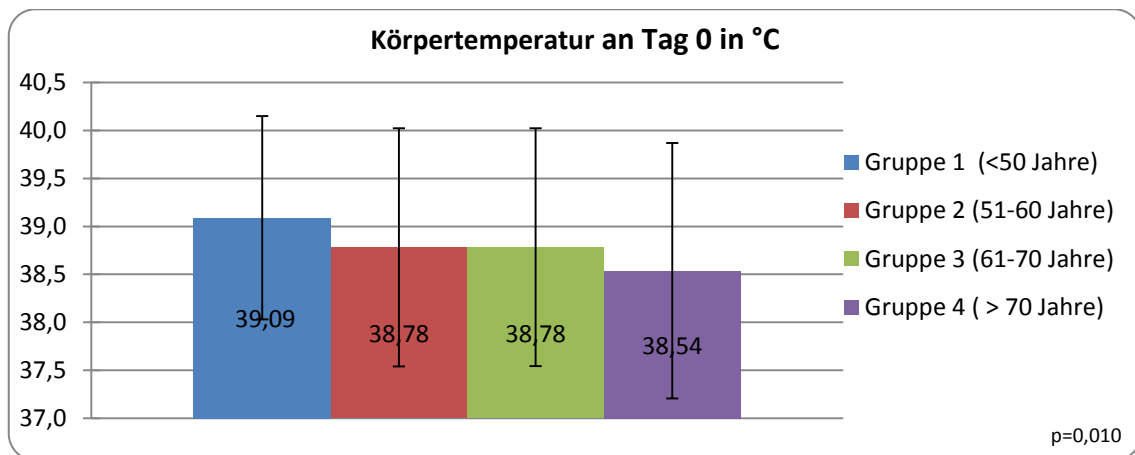
## 4.2 Analyse der Inflammationsparameter

### 4.2.1 Querschnitts-Analyse der Inflammationsparameter an Tag 0

In der SBITS-Studie waren die maximale Körpertemperatur, die Leukozytenzahl, der Immunglobulin G-, der Interleukin-6-, die Tumornekrosefaktor-rezeptorprotein55- und Tumornekrosefaktorrezeptorprotein75-spiegel als Surrogatparameter des Inflamationsstatus erfasst worden. Um Anzeichen einer Immunseneszenz

nachzuweisen betrachteten wir in unserer Post-Hoc-Analyse die Werte dieser Inflammationsparameter an Tag 0.

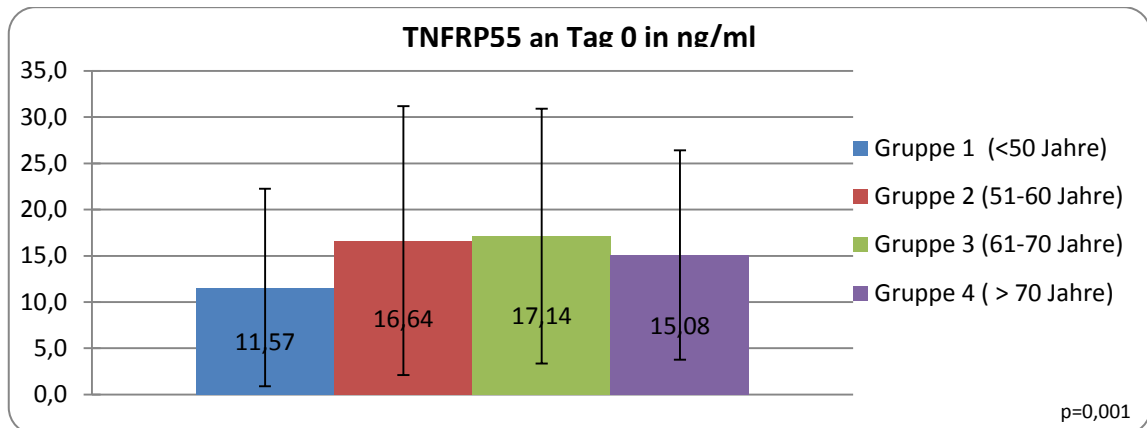
Die max. Körpertemperatur lag in allen Gruppen im febrilen Bereich, also über 38,5° Celcius. Allerdings zeigte sich, dass bei älteren Patienten die maximale Körpertemperatur, also der Fieberanstieg, mit 38,54  $\pm$  1,33 °C signifikant niedriger lag, als bei jüngeren Patienten mit 39,09  $\pm$  1,06°C ( $p=0,010$ ) (s. Abb 9 und Tab. 3).



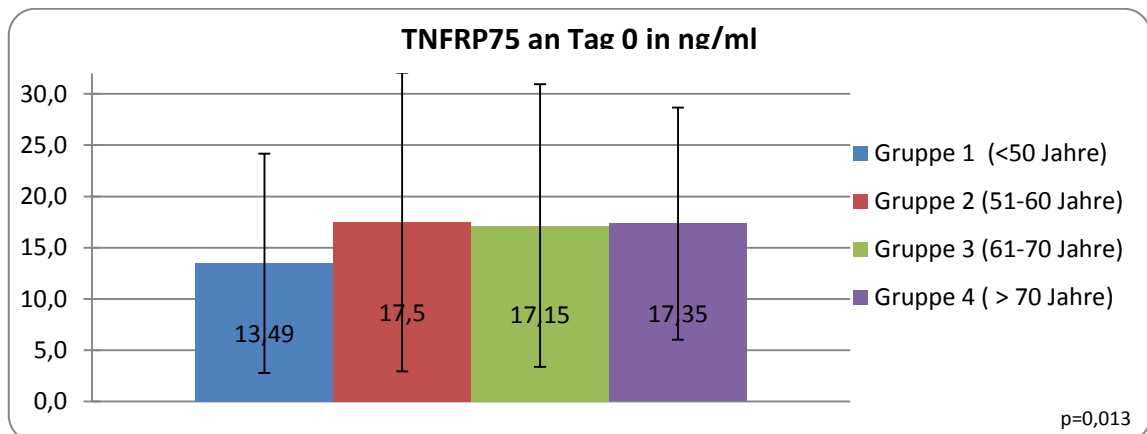
**Abbildung 9: max. Körpertemperatur an Tag 0 in °C** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) (Gruppe 1= 38,54 $\pm$ 1,33°C, Gruppe 2= 38,78 $\pm$ 1,24°C, Gruppe 3= 38,78 $\pm$ 1,24°C, Gruppe 4= 38,54 $\pm$ 1,33°C) (Signifikanzniveau mittels Anova Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)

In einer weiteren post-Hoc Analyse zeigte sich dabei, dass ein signifikanter Unterschied der Körpertemperatur zwar jeweils zwischen Gruppe 1 und den übrigen Gruppen 2-4 nachzuweisen war, jedoch zwischen den Gruppen 2, 3 und 4 nur ein Trend zu einer niedrigeren Körpertemperatur im Alter bestand.

Auch für die proinflammatorisch wirkenden Tumornekroserezeptorproteine 55 und 75 (TNFRP 55 und TNFRP 75) konnte ein signifikanter Zusammenhang des Wertes mit dem Alter gezeigt werden ( $p=0,001$  bzw  $0,013$ ). So lag der Spiegel bei unter 50-jährigen Patienten mit 11,57ng/ml (TNFRP55) bzw. 13,49 ng/ml /TNFRP75) jeweils am niedrigsten und stieg mit dem Lebensalter an. TNFRP55 erreichte in der Gruppe der 61-70 jährigen mit 17,14 ng/ml sein Maximum, TNFRP75 bereits in der Gruppe der 51-60 Jährigen mit 17,50 ng/ml. In der Altersgruppe der über 70 jährigen kam es jeweils zu einem leichten Abfall, der bei TNFRP 75 mit 0,15 ng/ml allerdings nur minimal war (s. Abb. 10 & 11 sowie Tab. 3).



**Abbildung 10: Tumornekrosefaktorrezeptorprotein55 an Tag 0 in ng/ml** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten); (Signifikanzniveau mittels Anova Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)



**Abbildung 11: Tumornekrosefaktorrezeptorprotein75 an Tag 0 in ng/ml** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten); (Signifikanzniveau mittels Anova Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)

Ähnlich wie bei der Körpertemperatur zeigten die post-Hoc-Analysen, dass der signifikante Unterschied vor allem durch den starken Anstieg des Serumspiegel der Tumornekrosefaktorrezeptorproteine zwischen der jüngsten Gruppe und der Gruppe zwischen 51 und 60 Jahren zustande kam, wohingegen innerhalb der Gruppen 2-4 im Vergleich kein relevanter Alterseinfluss mehr nachgewiesen werden konnte.

Die Leukozytenzahl lag zwischen 15,84 und 17,19 G/l und somit in allen Gruppen deutlich über dem Normbereich. Die Patienten über 70 Jahren lagen hierbei mit 17,19 G/l am höchsten, gefolgt von den Patienten unter 50 Jahren mit 16,79 G/l, sodass für die Leukozytenzahl an Tag 0 keine Altersabhängigkeit festgestellt werden konnte (s. Tab 3).

Der Interleukin-6-Spiegel lag zwischen 1403 und 2249 pg/ml und war damit in allen 4 Gruppen erhöht; Der höchste Wert wurde mit 2249 pg/ml in der Gruppe der 51-60 Jährigen gemessen, der niedrigste mit 1403 pg/ml bei den unter 61-70 Jährigen, sodass hier kein Trend in Bezug auf eine Altersabhängigkeit festzustellen war (s. Tab. 3).

Die mittleren IgG Spiegel an Tag 0 waren mit Werten zwischen 8,91 und 9,98 g/l in allen Gruppen normwertig. Die jüngste Altersgruppe lag hierbei mit 8,91 g/l am niedrigsten, die Patienten zwischen 51 und 60 Jahren bot mit 9,98 g/l die höchsten Spiegel. Ein statistischer Trend für eine Altersabhängigkeit des Spiegels zeigte sich nicht (s. Tab. 3).

**Tabelle 3: Inflammationsparameter an Tag 0** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten); (Signifikanzniveau mittels Anova Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)

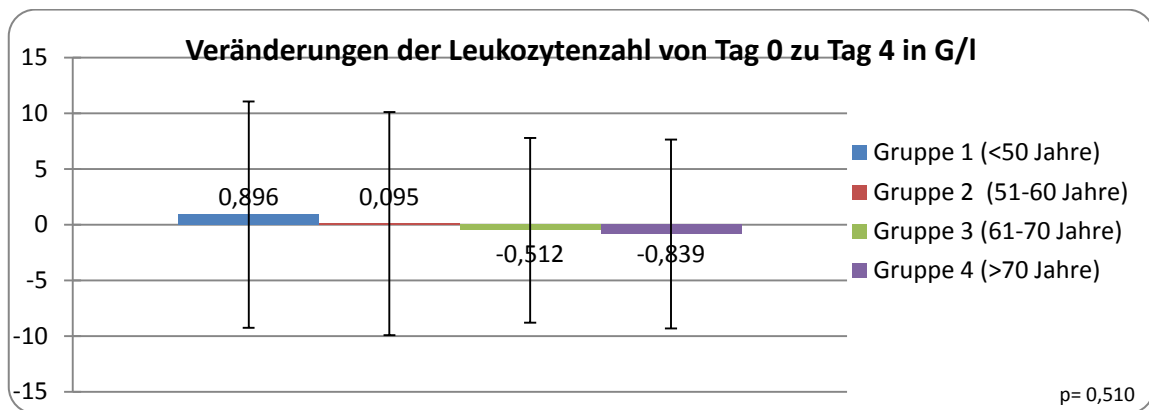
	max Temp. in °C	Leukozyten in G/l	IgG in g/l	IL 6 in pg/ml	TNFRP 55 in ng/ml	TNFRP 75 in ng/ml
<b>Gruppe 1 ( &lt; 50 Jahre)</b>	39,09+- 1,06	16,79+- 9,30	8,91+- 4,94	1512+- 2994	11,57+- 10,69	13,49+- 9,54
<b>Gruppe 2 (51-60 Jahre)</b>	38,78+- 1,24	15,84+- 8,33	9,98+- 5,74	2249+- 4645	16,64+- 14,55	17,50+- 12,70
<b>Gruppe 3 (61-70 Jahre)</b>	38,78+- 1,24	16,05+- 7,89	9,74+- 04,47	1403+- 3242	17,14+- 13,78	17,15+- 11,77
<b>Gruppe 4 ( &gt; 70 Jahre)</b>	38,54+- 1,33	17,19+- 11,59	9,84+- 6,48	1857+- 3536	15,08+- 11,32	17,35+- 11,94
<b>p-Wert</b>	0,01	0,642	0,349	0,187	0,001	0,013

#### 4.2.2 Längsschnitt-Analyse der Inflammationsparameter von Tag 0 zu Tag 4

Um altersbedingte Unterschiede in der Reaktion auf die schwere Sepsis bzw. den septischen Schock festzustellen führten wir zudem eine Analyse der oben genannten Inflammationsparameter bezüglich des Veränderung von Tag 0 zu Tag 4 durch.

Die maximale Körpertemperatur fiel, abgesehen von Gruppe 3, auf subfebrile Temperaturen. In Gruppe 1 hatte die max. Körpertemperatur am Tag 0 mit 39,09°C

den höchsten Ausgangswert und fiel dort auch am stärksten (um  $\Delta 1,05 \pm 1,48$  °C). In der ältesten Gruppe dagegen fiel die Körpertemperatur um lediglich  $\Delta 0,45 \pm 1,73$  °C, bei den 51-60 Jährigen kam es zu einem Abfall um  $\Delta 0,74 \pm 1,61$  °C. Die geringste Reduktion der Körpertemperatur war mit  $\Delta 0,14 \pm 5,02$  °C in der Gruppe der 61-70 Jährigen zu beobachten, sodass sich kein genereller Trend für eine altersabhängig geringere Veränderung der Körpertemperatur von Tag 0 zu Tag 4 feststellen ließ.



**Abbildung 12: Veränderung der Leukozytenzahl in G/l von Tag 0 zu Tag 4** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) ( $p$ -Wert = Interaktion zwischen zeitlicher Veränderung und Altersgruppe)

Die Leukozytenzahl stieg in Gruppe 1 um  $0,9 \pm 10,1$  G/l und in Gruppe 2 um  $\Delta 0,1 \pm 10,01$  G/l an. In Gruppe 3 und 4 kam es von Tag 0 zu Tag 4 hingegen zu einem Abfall der Leukozyten um  $\Delta 0,54 \pm 8,28$  G/l bzw.  $\Delta 0,84 \pm 8,48$  G/l. Aufgrund einer hohen Streuung mit dementsprechend großem Konfidenzintervall erreichte der Trend der Mittelwerte keine statistische Signifikanz (s. Abb. 12).

Bezüglich des Verlaufs der Immunglobulin G-Spiegel analysierten wir nur die Placebogruppe, um einen Effekt der Therapie mit ivIgG auszuschließen. Dabei stieg der Spiegel in allen Altersgruppen von Tag 0 zu Tag 4 in allen Gruppen an. Die Gruppe 4 (>70 Jahre) bot mit  $\Delta 2,42 \pm 3,21$  g/l den stärksten Anstieg, gefolgt von den Altersgruppen 1 (<50 Jahre) und 2 (51-60 Jahre) mit  $\Delta 2,30 \pm 3,53$  g/l bzw.  $\Delta 2,29 \pm 3,69$  g/l. Die Gruppe der 61-70 Jährigen stieg mit nur  $\Delta 1,63 \pm 2,72$  g/l am geringsten an. Insgesamt ließ sich also bei den IgG-Spiegeln und deren Verlauf kein Trend bezüglich einer altersabhängigen Veränderung von Tag 0 zu Tag 4 feststellen. Eine genauere Stratifizierung nach Verum- und Placebogruppe erfolgte im Kapitel 3.2.4

Die Werte für Interleukin 6 fielen in allen Gruppen von Tag 0 zu Tag 4 ab. Patienten über 70 Jahre wiesen an Tag 0 einen mittleren Spiegel von 2144 pg/ml auf und lagen damit am höchsten. Von Tag 0 zu Tag 4 kam es in dieser Gruppe auch zum stärksten Abfall um  $\Delta$  1640+-4225 pg/ml auf 504 pg/ml. In den übrigen, initial nicht so deutlich erhöhten Gruppen, war der Abfall mit Werten von  $\Delta$  700+-1643 pg/ml (< 50 Jahre) und  $\Delta$  900+-3209 pg/ml (51-60 Jahre) und  $\Delta$  819+-2847 pg/ml (61-70 Jahre) deutlich geringer, ein Trend oder gar eine statistische Signifikanz für eine Altersabhängigkeit ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Die Serumkonzentration des löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteins 55 stieg von Tag 0 zu Tag 4 in allen Gruppen leicht an. Vor allem in den Gruppen 3 und 4 kam es zu einem Anstieg um etwa  $\Delta$  1,6+-8,04 ng/ml. Am geringsten ausgeprägt war die Erhöhung des TNFRP-55-Spiegels mit  $\Delta$  0,64+-8,05 ng/ml in der Gruppe der 51-60 Jährigen (s. Tab. 4).

**Tabelle 4: Veränderung der sTNFRP55 und 75 von Tag 0 zu Tag 4** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) (Signifikanzniveau mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)

	TNFRP 55 d0	TNFRP 55 d4	Differenz d0 zu d4	TNFRP 75 d0	TNFRP 75 d4	Differenz d0 zu d4
<b>Gruppe 1</b>	10,383+- 9,35	11,286+- 11,42	0,903+- 7,31	12,983+- 9,29	12,091+- 9,00	-0,892+- 5,89
<b>Gruppe 2</b>	14,287+- 12,12	14,925+- 14,00	0,638+- 8,05	15,438+- 11,34	14,348+- 10,05	-1,09+- 7,72
<b>Gruppe 3</b>	15,701+- 13,00	17,259+- 14,62	1,558+- 8,04	16,181+- 11,06	16,968+- 12,46	0,787+- 9,22
<b>Gruppe 4</b>	15,114+- 11,45	16,709+- 12,60	1,595+- 8,89	17,17+- 11,61	16,725+- 9,60	-0,445+- 6,95
			p=0,796			p=0,227

Der Serumspiegel des löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteins 75 fiel in den Gruppen 1,2 und 4 leicht um  $\Delta$  0,44+-6,95 ng/ml bis  $\Delta$  1,09+-7,73 ng/ml. In Gruppe 3 hingegen stieg er um  $\Delta$  0,78+-9,22 ng/ml (s. Tab. 5), sodass für beide Tumornekrosefaktorrezeptorproteine keine Altersabhängigkeit festzustellen war. Vom absoluten Spiegel der sTNFRP 55 und 75 lagen die beiden Gruppen der über 60 jährigen Patienten allerdings immer noch deutlich höher als die der unter 60 Jährigen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass wir in unserer post-hoc Analyse der in der SBITS-Studie erfassten Inflammationsmarker und ihrer Veränderung von Tag 0 zu Tag 4 keinen statistisch signifikanten Hinweis auf eine Beeinflussung der Immunantwort durch das Alter der Probanden feststellen konnten, auch wenn es einen Trend hin zu höheren sTNFRP 55 und 75 im Alter gibt.

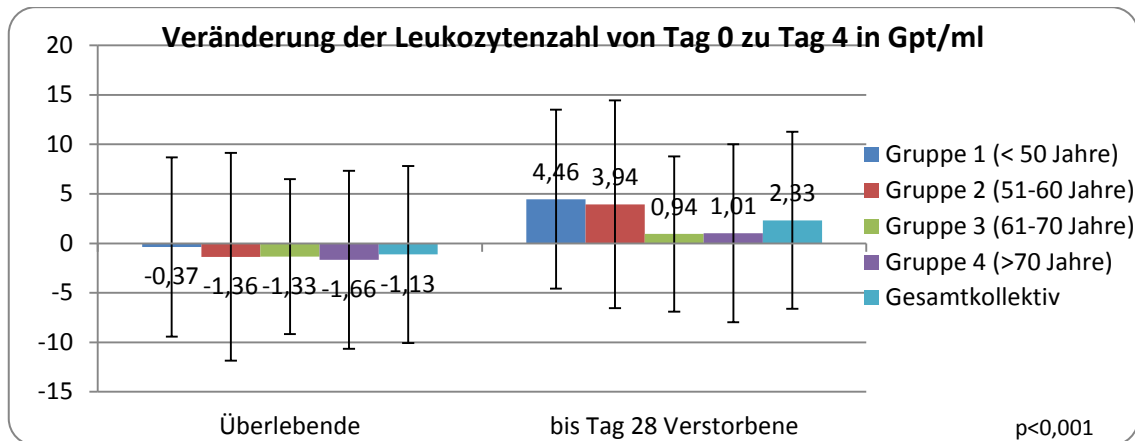
#### **4.2.3 Analyse der Inflammationsparameter bei Überlebenden und Versterbenden im Vergleich**

Wir betrachteten zudem die oben genannten Inflammationsparameter und ihren Verlauf von Tag 0 zu Tag 4 im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom 28-Tage-Überleben des Patienten. Auch hier analysierten wir die Altersgruppen unter 50 Jahren, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre und über 70 Jahren getrennt.

Der Verlauf der maximalen Körpertemperatur ließ keine Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen erkennen ( $p=0,083$ ). In der jüngsten Altersgruppe kam es sowohl bei überlebenden Patienten als auch bei bis Tag 28 verstorbenen Patienten zu einem Abfall um  $\Delta 1,1\pm 1,4$  °C bzw.  $\Delta 0,94\pm 1,7$  °C. Bei den 51- 60 jährigen blieb die maximale Körpertemperatur von Tag 0 zu Tag 4 bei den Überlebenden annähernd konstant, wohingegen sie bei den Verstorbenen um  $\Delta 0,8$  °C fiel. In den beiden höchsten Altersgruppen stieg die Körpertemperatur der verstorbenen Patienten leicht an, die der Überlebenden fiel dagegen ab. Ein Trend bezüglich der Entwicklung der Körpertemperatur in Abhängigkeit von der Prognose des Patienten ließ sich folglich nicht erkennen (s. Tab. 6).

Bezüglich der Leukozytenzahl stellten wir fest, dass bei Patienten, die bis zum Tag 28 oder länger überlebten, in allen Altersgruppen ein Abfall der Leukozyten von Tag 0 zu Tag 4 festzustellen war, der zwischen  $\Delta 0,37\pm 10,3$  G/l (Gruppe 1) bis  $\Delta 1,66\pm 8,2$  G/l (Gruppe 4) lag. Bei Patienten, die bis Tag 28 verstarben, fanden wir hingegen in allen Gruppen einen Anstieg. Der höchste Anstieg zeigte sich in Gruppe 1 mit  $\Delta 4,46\pm 9,0$  G/l, der geringste mit  $\Delta 0,94\pm 7,8$  G/l in der Gruppe der 61-70 jährigen ( Abb. 13). In der statistischen Analyse zeigte sich ein eindeutiger, signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Leukozytenzahl von Tag 0 zu Tag 4 und dem Überleben bis Tag 28. ( $p=0,000$ ).

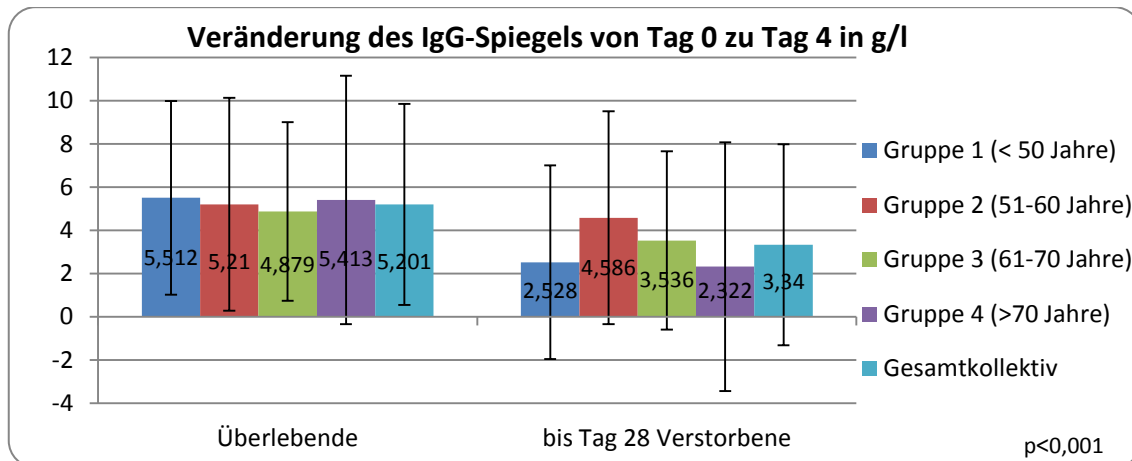




**Abbildung 13: Verlauf der Leukozytenzahl von Tag 0 zu Tag 4 in Gpt/l bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (*p*-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden; *p*= 0,82 (Überlebende) bzw. 0,184 (bis Tag 28 Versterbene))

Sowohl bei Überlebenden als auch bei den bis Tag 28 verstorbenen Patienten kam es zu einem Anstieg des Immunglobulin-G-Spiegels von Tag 0 zum Tag 4. Bei den Überlebenden fiel dieser allerdings deutlich höher aus und betrug mindestens  $\Delta 4,88 \pm 4,89$  g/l in Gruppe 3. Die übrigen Gruppen stiegen mit  $\Delta 5,21 \pm 5,35$  g/l (Gruppe 2),  $\Delta 5,41 \pm 4,47$  g/l (Gruppe 4) und  $\Delta 5,51 \pm 4,72$  g/l (Gruppe 1) sogar noch stärker an. Auch die bis Tag 28 verstorbenen Patienten stiegen zwischen Tag 0 und Tag 4 mit dem IgG-Spiegel an.

Die maximale Erhöhung fand sich mit  $\Delta 4,59 \pm 4,93$  g/l in Gruppe 2, der geringste Anstieg mit  $\Delta 2,32 \pm 5,75$  g/l in Gruppe 4. Allerdings fiel der stärkste Anstieg in der Gruppe der verstorbenen Patienten ( $\Delta 4,59$  g/l in Altersgruppe 2) immer noch geringer aus, als der geringste Anstieg der Überlebenden Patienten (4,88 g/l in Altersgruppe 3) (Abb. 15). In der Gruppe der überlebenden Patienten lagen die Spiegel an Tag 4 alle über 14 g/l, wohingegen dies bei versterbenden Patienten nur in der Altersgruppe der 51-60 Jährigen Patienten der Fall war. Auch die statistische Analyse bestätigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Immunglobulin G Spiegels und dem Überleben bis Tag 28 (*p*=0,000) (s. Tab 5 und Abb. 14).



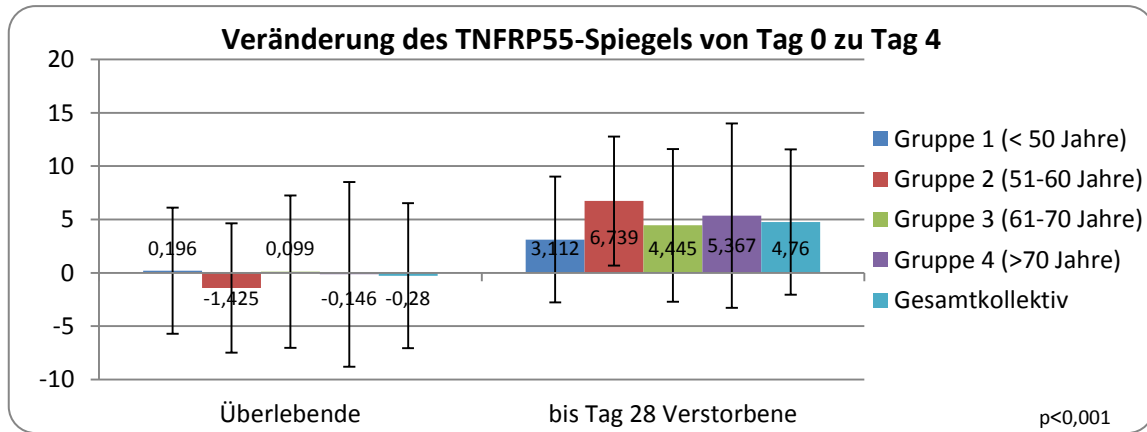
**Abbildung 14: Verlauf des IgG-Spiegels von Tag 0 zu Tag 4 in g/l bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Gesamtkollektiv (Verum-Placebogruppe): Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) ( $p$ -Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden  $p = 0,85$  (Überlebende) bzw.  $0,343$  (bis Tag 28 Verstorbene))

Dieses Ergebnis ließ sich – unabhängig vom Alter - sowohl in der Verumgruppe als auch in der Placebogruppe der ursprünglichen SBITS-Studie nachvollziehen. Das Therapiestratum zeigte bei Überlebenden einen Anstieg um etwa  $7,97 \pm 4,71$  g/l, bei Versterbenden einen Anstieg von  $5,64 \pm 4,85$  g/l ( $p = 0,002$ ). In der Placebogruppe zeigte sich bei Überlebenden einen Anstieg um  $2,47 \pm 3,22$  g/l, bei Versterbenden um  $1,03 \pm 3,04$  g/l ( $p = 0,004$ ).

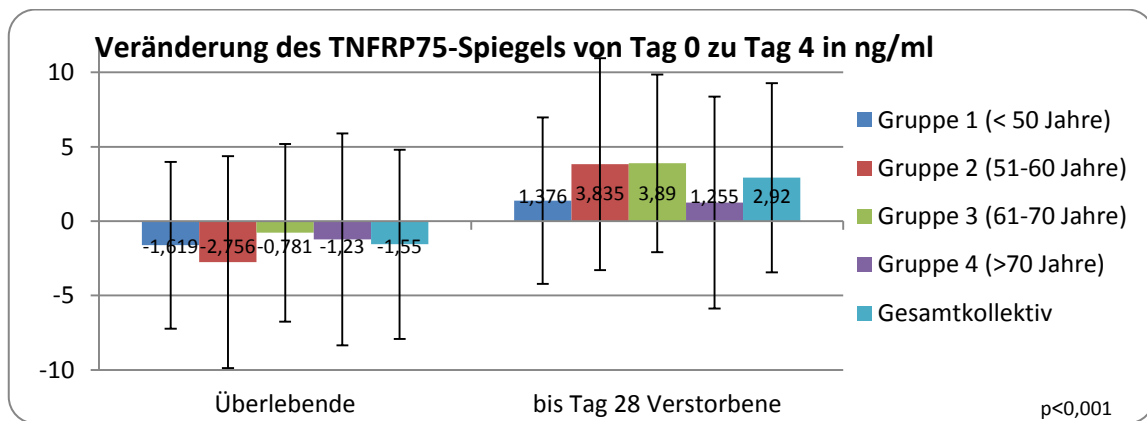
Die Interleukin-6-Spiegel zeigten sich insgesamt sehr uneinheitlich und mit großem Standardfehler, ein Trend war nicht zu erkennen. Die größte Veränderung von Tag 0 zu Tag 4 fand sich mit einem Abfall um  $\Delta 1766$  pg/ml bei den bis Tag 28 verstorbenen Patienten über 70 Jahren, die zweitgrößte Veränderung allerdings mit  $\Delta 1582$  pg/ml bei den bis Tag 28 überlebenden Patienten über 70 Jahren. Insgesamt kam es in allen Gruppen zu einem Abfall des IL-6-Spiegels. Es zeigte sich jedoch kein Hinweis auf einen stärkeren Abfall bei überlebenden Patienten (s. Tab. 7).

Sowohl die Spiegel des Tumornekrosefaktorproteins 55 als auch 75 zeigten eine klare Verbindung mit dem Überleben des Patienten. Bei TNFRP 55 stiegen die Spiegel bei bis Tag 28 überlebenden Patienten nur wenig ( $\Delta 0,20 \pm 5,90$  ng/ml in Altersgruppe 1) oder fielen sogar deutlich ab ( $\Delta 1,43 \pm 6,05$  ng/ml in Altersgruppe 2). Bei den Patienten,

die bis Tag 28 verstarben, stieg der TNFRP55-Spiegel hingegen deutlich an, um mindestens  $\Delta 3,11+10,45$  ng/ml in der Gruppe der unter 50 Jährigen. In den übrigen



**Abbildung 15: Verlauf des TNFRP55-Spiegels von Tag 0 zu Tag 4 in ng/ml bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Gesamtkollektiv (Verum- & Placebogruppe): Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden  $p=0,46$  (Überlebende) bzw.  $0,60$  (bis Tag 28 Verstorbene))



**Abbildung 16: Verlauf des TNFRP75-Spiegels von Tag 0 zu Tag 4 in ng/ml bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Gesamtkollektiv (Verum- & Placebogruppe): Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) . (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden  $p=0,27$  (Überlebende) bzw.  $0,63$  (bis Tag 28 Verstorbene))

Altersgruppen fiel der Anstieg mit maximal  $\Delta$  6,74+-10,08 ng/ml sogar noch stärker aus (Abb. 15). Analog dazu zeigte sich auch bei den Spiegeln des TNFRP 75 ein Abfall zwischen  $\Delta$  0,78+-5,60 bis  $\Delta$  2,76+-7,18 ng/ml bei überlebenden Patienten sowie ein Anstieg bei Versterbenden um  $\Delta$  1,26+-6,41 bis  $\Delta$  3,89+-13,07 ng/ml (s. Abb. 16).

Für beide Tumornekrosefaktorrezeptorproteine erbrachte die statistische Analyse einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verlauf von Tag 0 zu Tag 4 und dem Überleben bzw. dem Versterben bis Tag 28.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass, abgesehen von Interleukin 6 und der Körpertemperatur, ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Inflammationsparameter von Tag 0 zu Tag 4 und dem Überleben beziehungsweise dem Versterben der Patienten bis Tag 28 besteht. Ein Anstieg von Leukozyten, TNFRP 55 und TNFRP 75 scheinen hierbei prognostisch ungünstig zu sein, ein Anstieg von IgG über einen Schwellenwert von ca.  $\Delta$ 4,5 g/l hinaus scheint dahingegen prognostisch günstig zu sein.

**Tabelle 5: Verlauf der IgG-Spiegel in g/l bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Gesamtkollektiv (Verum- & Placebogruppe Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden)

IgG (g/l)	Überlebende			bis Tag 28 Verstorbene		
	Tag 0	Tag 4	Veränderung	Tag 0	Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	8,677	14,189	5,512	9,828	12,356	2,528
<b>(&lt; 50 Jahre)</b>	+4,88	+7,03	+4,71	+5,15	+4,66	+4,48
<b>Gruppe 2</b>	9,616	14,826	5,21	11,623	16,209	4,586
<b>(51-60 Jahre)</b>	+6,13	+6,49	+5,35	+5,10	+7,08	+4,93
<b>Gruppe 3</b>	9,507	14,386	4,879	9,186	12,722	3,536
<b>(61-70 Jahre)</b>	+4,49	+6,71	+4,88	+4,00	+5,62	+4,13
<b>Gruppe 4</b>	8,915	14,328	5,413	11,011	13,333	2,322
<b>(&gt;70 Jahre)</b>	+4,88	+6,61	+4,47	+9,21	+7,64	+5,75

p<0,001

**Tabelle 6: Verlauf der maximalen Körpertemperatur in °C bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden)

Temp. (°C)	Überlebende (Tag 28)			Verstorbene (Tag 28)		
	Tag 0	Tag 4	Veränderung	Tag 0	Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	39,21	38,10	-1,11	38,96	38,02	-0,94
<b>(&lt; 50 Jahre)</b>	+0,13	+0,12	+1,4	+0,21	+0,79	+1,7
<b>Gruppe 2</b>	38,11	38,14	0,03	38,89	38,08	-0,81
<b>(51-60 Jahre)</b>	+0,13	+0,12	+1,6	+0,20	+0,72	+1,7
<b>Gruppe 3</b>	38,86	38,25	-0,61	38,61	39,14	0,53
<b>(61-70 Jahre)</b>	+0,12	+0,10	+1,6	+0,15	+0,56	+7,5
<b>Gruppe 4</b>	38,70	37,90	-0,80	38,17	38,36	0,19
<b>(&gt;70 Jahre)</b>	+0,16	+0,14	+1,7	+0,24	+0,88	+1,6
						p=0,083

**Tabelle 7: Verlauf des Interleukin-6-Spiegels in pg/ml bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.; (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden)

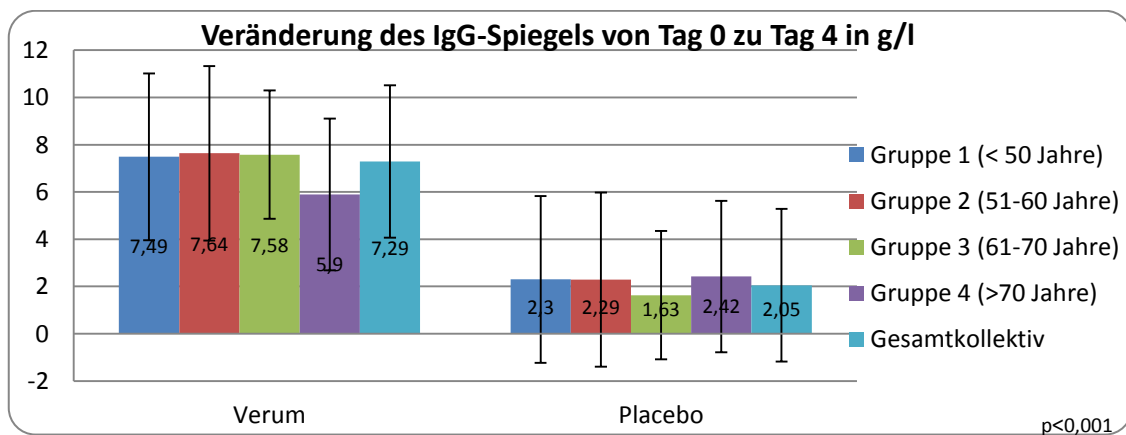
IL-6 in pg/ml	überlebende			bis Tag 28 verstorbene		
	Tag 0	Tag 4	Veränderung	Tag 0	Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	998,06	215	-783,06	1446,24	1010,16	-436,08
<b>(&lt; 50 Jahre)</b>	+1645	+311	+1662	+2206	+2513	+1587
<b>Gruppe 2</b>	1046,09	278,3	-767,79	3012,22	1725,17	-1287,05
<b>(51-60 Jahre)</b>	+2559	+717	+2526	+5100	+2827	+4763
<b>Gruppe 3</b>	1119,84	279,49	-840,35	1253,82	475,88	-777,94
<b>(61-70 Jahre)</b>	+2937	+557	+2811	+2970	+654	+2949
<b>Gruppe 4</b>	1915	333,08	-1581,92	2641,33	874,78	-1766,55
<b>(&gt;70 Jahre)</b>	+3804	+700	+3820	+4827	+1290	+5116
						p=0,754

### 3.2.4 Analyse der Inflammationsparameter nach Intervention

Hier analysierten wir weiterhin den Verlauf der Inflammationsparameter in den Strata der Therapie, d.h in Abhängigkeit davon, ob die Patienten im Rahmen der SBITS-Studie intravenöses IgG oder als Placebo Humanalbumin erhalten hatten.

Bezüglich der IgG-Spiegel zeigte sich eine deutliche Wirkung der Verabreichung der Immunglobulin-Präparation. Im Verlauf von Tag 0 zu Tag 4 stiegen die IgG-Spiegel in der Verum-Gruppe zwischen  $\Delta 5,9+5,68$  g/l und  $\Delta 7,64+5,15$  g/l an. In der Placebogruppe kam es zwar auch zu einem Anstieg, der aber mit Werten zwischen  $\Delta 1,63+2,72$  g/l und  $\Delta 2,42+3,21$  g/l deutlich geringer ausfiel. Einen Unterschied in den Altersgruppen gab es hierbei nicht. Der signifikant größere Anstieg ( $p=0,000$ ) in der Verumgruppe, zeigt also, dass die Gabe von Immunglobulinen über alle Altersgruppen hinweg zu einer Erhöhung des Immunglobulinspiegels führt (s. Abb. 17).

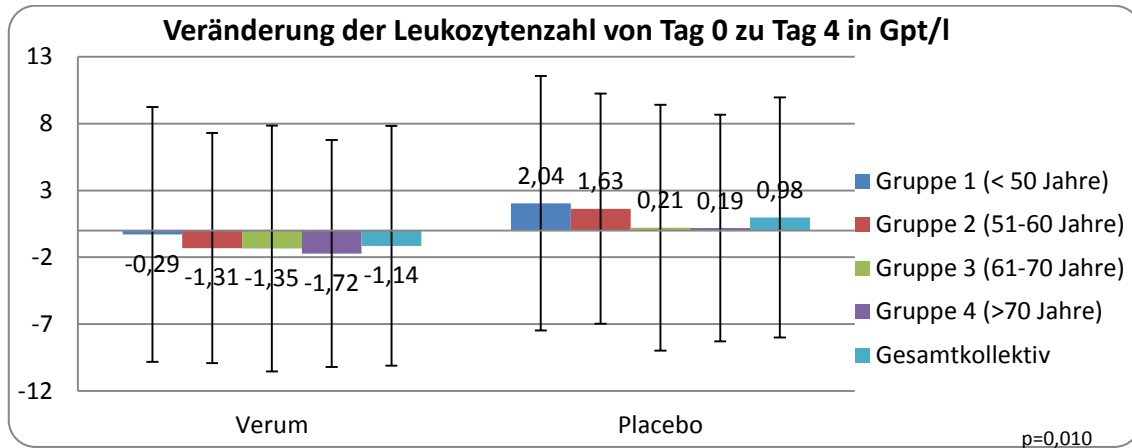
Die Körpertemperatur fiel von Tag 0 zu Tag 4, abgesehen von den 61-70 Jährigen Patienten der Placebogruppe, in allen Gruppen ab. Die Veränderung war mit Werten zwischen  $\Delta 0,28+1,90$  °C und  $\Delta 1,23+1,63$  °C in der Verumgruppe und, abgesehen vom oben erwähnten Ausreißer der Altersgruppe 3, von  $\Delta 0,64+1,51$  bis  $\Delta 0,90+1,34$  °C in der Placebogruppe vergleichbar. Ein Trend oder gar ein signifikanter Unterschied im Temperaturverlauf zwischen Überlebenden und Versterbenden war nicht zu erkennen.



**Abbildung 17: Verlauf des IgG Serum-Spiegels von Tag 0 zu Tag 4 in g/l in der Verum(IgG) im Vergleich zur Placebogruppe** (Verum(IgG): Gruppe 1: 65 Pat., Gruppe 2: 70 Pat., Gruppe 3: 92 Pat., Gruppe 4: 44 Pat.; Placebo: Gruppe 1: 67 Pat., Gruppe 2: 61 Pat., Gruppe 3: 100 Pat., Gruppe 4: 41 Pat.) ( $p$ -Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Intervention mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen in Verum oder Placebogruppe;  $p=0,36$  (Verumgruppe) bzw.  $0,53$  (Placebogruppe))

Der Verlauf der Leukozytenzahl wiederum war deutlich abhängig vom Therapiestratum (IgG oder Placebo). In allen Altersgruppen des Verum-Armes kam es zu einem Abfall der Leukozyten zwischen  $\Delta 0,29+9,52$  G/l und  $\Delta 1,72+8,97$  G/l. In der Placebogruppe hingegen nahm die Leukozytenzahl von Tag 0 zu Tag 4 sogar leicht zu und stieg

zwischen  $\Delta 0,19 \pm 8,47$  G/l bis  $\Delta 2,04 \pm 10,67$  G/l an (s. Abb. 18). Die Gabe von intravenösem Immunglobulin führt also zu einem signifikantem Abfall der der Leukozytenzahl von Tag 0 zu Tag 4 ( $p=0,010$ ).

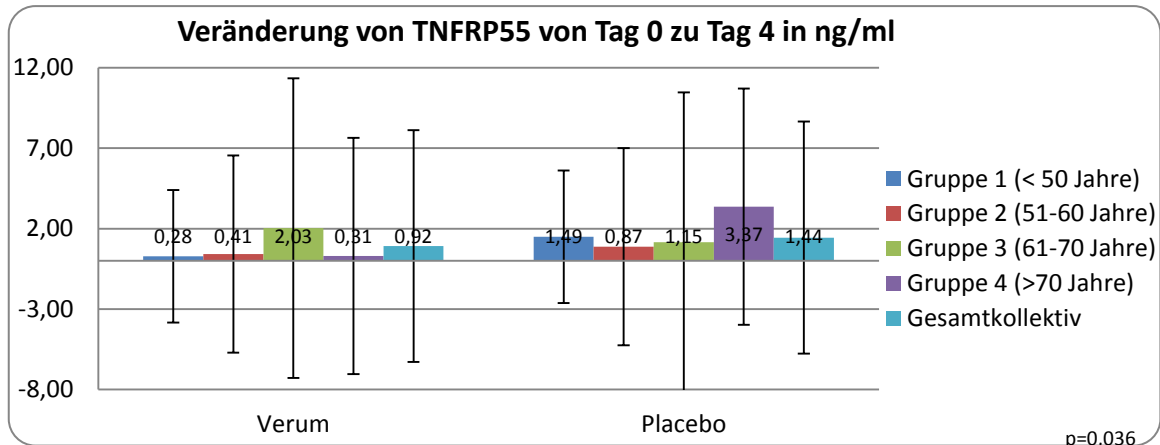


**Abbildung 18: Verlauf der Leukozytenzahl von Tag 0 zu Tag 4 in G/l in Abhängigkeit der Verum vs. Placebogruppe** (Verum(IgG): Gruppe 1: 65 Pat., Gruppe 2: 70 Pat., Gruppe 3: 92 Pat., Gruppe 4: 44 Pat.; Placebo: Gruppe 1: 67 Pat., Gruppe 2: 61 Pat., Gruppe 3: 100 Pat., Gruppe 4: 41 Pat.) ( $p$ -Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Intervention mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen in Verum oder Placebogruppe  $p=0,85$  (Verumgruppe) bzw.  $0,59$  (Placebogruppe))

Bezüglich der Dynamik des IL-6 Spiegels vom Tag 0 zum Tag 4 sahen wir keinen Einfluss der Therapie ( $p=0,061$ ). Die Tendenz zeigte jedoch auch hier einen stärkeren Abfall des Inflammationsparameters in der Verumgruppe. Dort fiel der Spiegel zwischen  $\Delta 662 \pm 2572$  und  $\Delta 2416 \pm 4790$  pg/ml, in der Placebogruppe kam es zu geringer ausgeprägten Veränderungen, mit einem Abfall zwischen  $\Delta 507 \pm 1349$  und  $\Delta 956 \pm 3078$  pg/ml.

Bei der Gruppe der Tumornekrosefaktorrezeptorproteine sah man beim TNFRP 55 sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe einen Anstieg. In der Verumgruppe kam es zu einem insgesamt relativ gering ausgeprägtem Anstieg zwischen  $\Delta 0,28 \pm 4,12$  und  $\Delta 0,41 \pm 6,13$  ng/ml. Nur in der Gruppe der 61 bis 70-jährigen Patienten kam es zu einem deutlichen Anstieg von  $\Delta 2,02 \pm 9,31$  ng/ml. Demgegenüber stieg der TNFRP 55 Serumspiegel der mit Humanalbumin behandelten Patienten deutlich stärker an. In der Gruppe der über 70-jährigen kam es zu einem Anstieg um  $\Delta 3,37 \pm 10,58$  ng/ml, und auch die übrigen Gruppen stiegen zwischen  $\Delta 0,87 \pm 9,70$  ng/ml (Gruppe 2) und  $\Delta 1,50 \pm 9,40$  ng/ml (Gruppe 1) an. In der

statistischen Analyse ergab sich folglich auch ein unabhängig vom Alter signifikant stärkerer Anstieg für die Placebogruppe (s. Abb.19).



**Abbildung 19: Verlauf des TNFRP55-Spiegels von Tag 0 zu Tag 4 in ng/ml in Abhängigkeit der Verum vs. Placebogruppe** (Verum(IgG): Gruppe 1: 65 Pat., Gruppe 2: 70 Pat., Gruppe 3: 92 Pat., Gruppe 4: 44 Pat.; Placebo: Gruppe 1: 67 Pat., Gruppe 2: 61 Pat., Gruppe 3: 100 Pat., Gruppe 4: 41 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Intervention mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen in Verum oder Placebogruppe;  $p=0,49$  (Verumgruppe) bzw.  $0,69$  (Placebogruppe))

Der sequenzielle Verlauf des löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteins 75 zeigte keinen eindeutigen Trend. In der Gruppe der mit ivIgG behandelten Patienten kam es, abgesehen von der Altersgruppe 3, zu einem Abfall. Dabei fielen die ältesten Patienten mit  $\Delta 1,37+7,24$  ng/ml am stärksten ab, die jüngsten Patienten unter 50 boten mit  $\Delta 0,69+5,80$  ng/ml die geringste Spiegelreduktion. In der Placebogruppe kam es dagegen bei den jüngeren Patienten, d.h. den unter 50 und den 51 – 60 Jährigen zu einem Abfall des TNFRP 75-Spiegels um  $\Delta 1,08+6,03$  bzw  $\Delta 1,48+8,43$  ng/ml. Bei den über 60 Jährigen stieg der Spiegel hingegen mit  $\Delta 0,11+5,43$  ng/ml in Altersgruppe 3 und  $\Delta 0,82+6,45$  ng/ml in Gruppe 4 an.

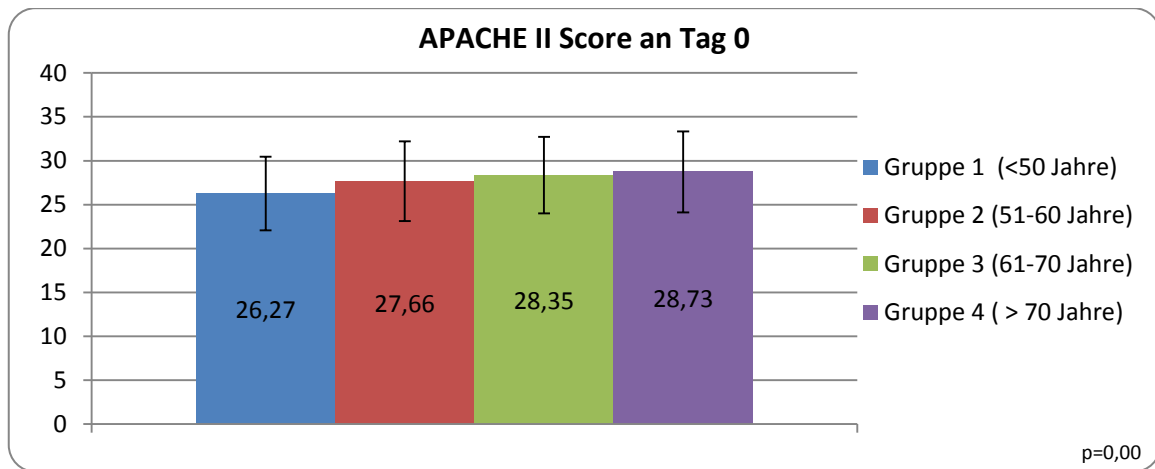
### 4.3 Analyse des APACHE II Score

#### 4.3.1 Analyse des Apache II Score an Tag 0 und im Verlauf

Wir analysierten zudem das Verhalten des APACHE II Score als Maß für die Schwere der Erkrankung. Dieser Score dient, wie bereits erwähnt, zur Abschätzung der Krankheitsschwere und der Prognose des Patienten und stellt diesbezüglich den Goldstandard auf vielen Intensivstationen dar. Eine Verbesserung des Scores von mindestens 4 Punkten ist prognostisch überlebensrelevant (Werdan et al., 2007).



Damit bietet sich der APACHE II Score an, um unterschiedliche Krankheitsverläufe, -schweregrade und Prognoseunterschiede in den verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen. Im Score werden zudem alle relevanten Organsystem (Herz-Kreislauf, Niere, Neurologie) anhand physiologischer und laborchemischer Parameter erfasst. Aus diesem Grund analysierten wir auch die Einzelparameter des APACHE II Scores, um festzustellen, ob altersabhängige Veränderungen eines bestimmten Organsystems Einfluss auf den APACHE II Score und damit die Prognose des Patienten haben.



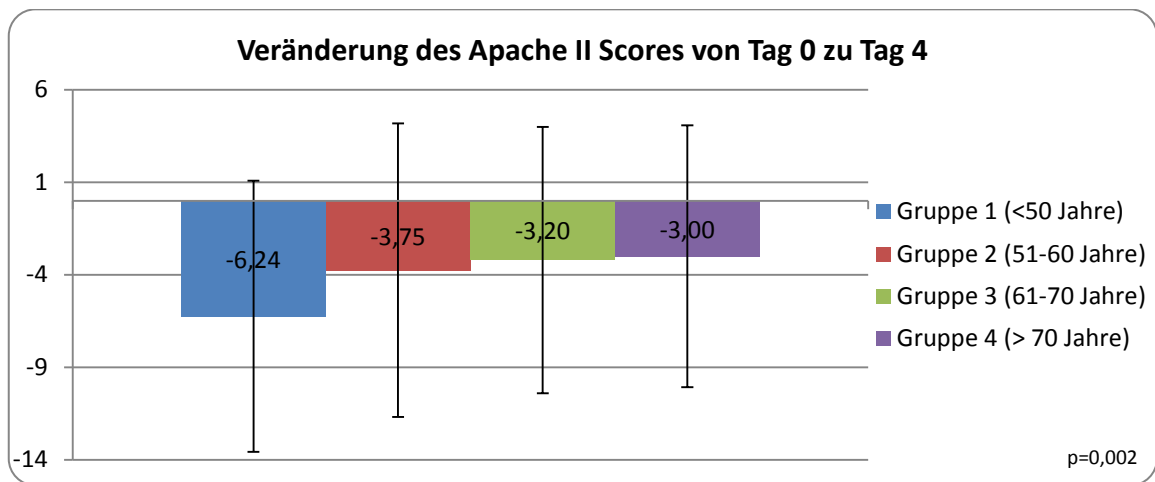
**Abbildung 20: APACHE II Score an Tag 0** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) (Signifikanzniveau mittels Anova Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt) (Gruppe 1: 26,27+/-4,28, Gruppe 2: 27,66+/-4,43, Gruppe 3: 28,35+/-4,36 Gruppe 4: 28,73+/-4,60)

Da der APACHE II Score auch das Alter des Patienten einbezieht (s. Kapitel 2.1.1.), war zu erwarten, dass eine Beziehung zum Alter besteht. Dies bestätigte sich auch in der Analyse von Tag 0. Der mittlere initiale APACHE II Score stieg von der jüngsten Gruppe mit einem Score von 26,14 hin zur zur ältesten mit 28,57 deutlich an.

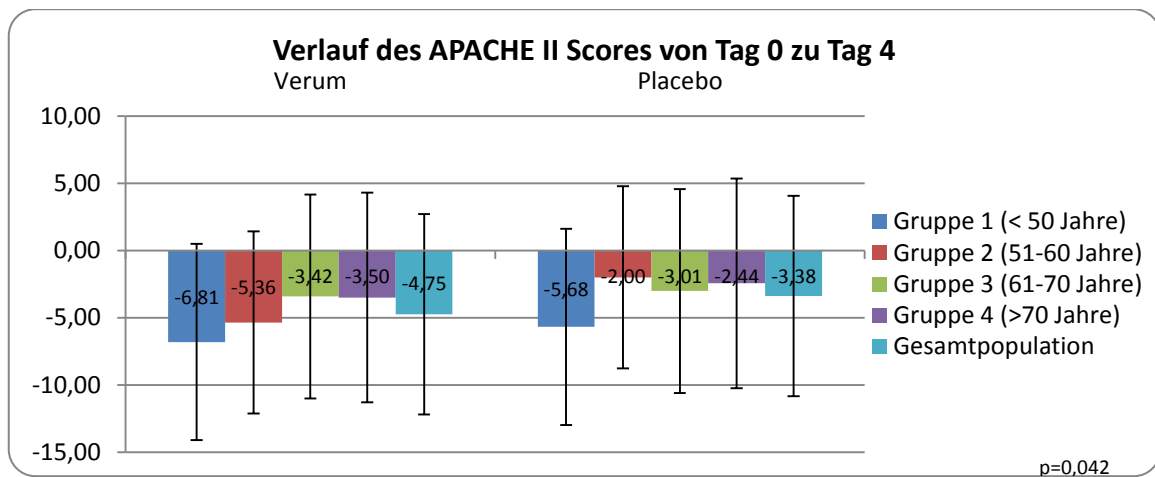
Im Verlauf von Tag 0 zu Tag 4 kam es in allen Gruppen zu einem deutlichen Abfall des APACHE II Scores. Dieser war deutlich altersabhängig. In Gruppe 1 war der Abfall mit  $\Delta 6,37 \pm 7,32$  Punkten fast doppelt so stark ausgeprägt wie in Gruppe 4 mit lediglich  $\Delta 3,16 \pm 7,08$  Punkten (s. Abb 21).

Zudem sahen wir in der Gruppe der Patienten die IgG erhalten hatten, einen mit  $\Delta 4,75 \pm 7,45$  Punkten signifikant stärkeren Abfall des Apache II Score Punkte verglichen mit den Patienten der Placebogruppe, die um  $\Delta 3,37 \pm 7,46$  Punkte fielen ( $p=0,042$ ) (s. Abb 22). Dies führte nach vergleichbaren Ausgangswerten von ca. 27,5 Punkten an

Tag 0 zu einem Unterschied von 2 Punkten an Tag 4 (Verumgruppe 22,5 Punkte; Placebo 24,5 Punkte). Dieser stärkere Abfall des Apache-II-Scores zieht sich durch alle Altersgruppen, wobei analog zum Gesamtkollektiv ein geringerer Abfall des Scores im Alter auffiel.



**Abbildung 21: Änderung des Apache II Scores von Tag 0 zu Tag 4** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) (Signifikanzniveau mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)



**Abbildung 22: Verlauf des APACHE II Scores von Tag 0 zu Tag 4 in Verum(ivIgG)- und Placebogruppe** (Verum(IgG): Gruppe 1: 65 Pat., Gruppe 2: 70 Pat., Gruppe 3: 92 Pat., Gruppe 4: 44 Pat.; Placebo: Gruppe 1: 67 Pat., Gruppe 2: 61 Pat., Gruppe 3: 100 Pat., Gruppe 4: 41 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Intervention mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Einfluss des Alters auf den Verlauf des APACHE II Scores in der Verum Gruppe  $p=0,031$ , in der Placebogruppe  $p=0,035$ )

#### 4.3.2 Analyse der Einzelparameter des Apache II score

Um genauer differenzieren zu können, welche Veränderungen den Abfall des Apache II Scores bewirken, führten wir eine Analyse der verschiedenen Parameter des Scores durch.

Das kardiovaskuläre System wird im APACHE II Score über die Herzfrequenz und den mittleren Blutdruck erfasst.

Der mittlere Blutdruck lag an Tag 0 zwischen 68,13+-23,05 mmHg (Gruppe 3) und 71,65+-25,06 mmHg (Gruppe 4). Im Verlauf zu Tag 4 stieg der Blutdruck in allen Altersgruppen an, der stärkste Anstieg fand sich mit  $\Delta$  9,79+-32,25 mmHg in der Gruppe der 61-70 Jährigen, die an Tag 0 den niedrigsten Blutdruck aufwiesen. Der geringste Anstieg zeigte sich mit  $\Delta$  3,22+-33,16 mmHg in der Gruppe der unter 50 Jährigen (s. Tab 8).

Die Herzfrequenz lag an Tag 0 in der Gruppe der 51-60 Jährigen Patienten mit 130,1+-25,2 /min am höchsten, die Gruppen 2 bis 4 lagen mit Herzfrequenzen zwischen 123,6+-27,2/min (Gruppe 4) und 128,2+-25,8 /min (Gruppe 1) nahe beieinander. Im Verlauf fielen alle Gruppen auf Werte zwischen 111,7+-22,3/min und 115,1+-21,7/min. Die Patienten unter 50 Jahren sowie die Patienten zwischen 51-60 Jahren, die an Tag 0 die höchste Frequenz geboten hatten, fielen mit  $\Delta$  14,5+-29,16 Schlägen/min am stärksten ab (s. Tab. 8).

Weder auf die Veränderung des Blutdrucks noch auf die der Herzfrequenz sahen wir einen Einfluss des Alters. Betrachtet man die Mittelwerte der Gruppen, überschreiten die Gruppen 1-3 bezüglich des mittleren Blutdrucks den Grenzwert von 70mmHg, während die Gruppe 4 bereits an Tag 0 darüber liegt. Für die Berechnung des APACHE II Scores an Tag 4 würde das bedeuten, dass die Gruppen 1-3 zwei Punkte weniger erhalten würden, als an Tag 0.

Es muss allerdings erwähnt werden, dass in den Daten der SBITS-Studie zwar das Vorhandensein eines katecholaminpflichtigen Schocks erfasst wurde, nicht jedoch der Einsatz, die Art (Dobutamin, Noradrenalin o.ä.) und die Dosierung der Katecholamine. Diese letztlich unklare Beeinflussung von Blutdruck und Herzfrequenz schränkt die Aussagekraft dieser Parameter deutlich ein.

Das pulmonale System wird im APACHE II Score durch die Atemfrequenz, die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (AADO<sub>2</sub>) und den Blut-pH-Wert dargestellt.

Die Atemfrequenz der Patienten in den verschiedenen Gruppen variierte von Tag 0 zu Tag 4 kaum. An Tag 0 lag sie in den einzelnen Altersgruppen zwischen 18,0+-10,0 und 19,7+-10,6/min. Im Verlauf kam es in den Gruppe 2 und 3 zu einem Abfall von ca  $\Delta$  0,7/min, während die Gruppen 1 und 4 um ca  $\Delta$  1,2/min anstiegen. Ein Einfluss des Alters ließ sich nicht ausmachen. Die für die Kalkulation des APACHE II Scores entscheidenden Grenzwerte von >24/min oder <12/min überschritt keine Gruppe, sodass hier keine Änderung des kumulativen Punktwertes des Apache II Scores festzustellen war (s. Tab 9).

Die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz stellt die treibende Kraft für den alveolären Gasaustausch dar und berechnet sich aus der Differenz der Sauerstoffpartialdrücke in der Alveole und im arteriellen Blut. Bei gesunden, jungen Probanden beträgt er etwa 5-10 mmHg und kann bei gesunden, alten Probanden auf 10-30 mmHg ansteigen [37].

Die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz war an Tag 0 mit Werten zwischen 211+-149 mmHg (Gruppe 4) und 234+-137 mmHg (Gruppe 1) in allen Gruppe erhöht. Die Höhe dieser Werte spricht für einen großen Anteil an maschinell beatmeten Patienten die zudem einen hohen FiO<sub>2</sub>, also einen hohen Anteil an Sauerstoff im Atemgas aufwiesen. Im Verlauf fiel der Wert in allen Gruppen deutlich ab. Die Differenz von Tag 0 zu Tag 4 bewegte sich dabei zwischen  $\Delta$  30,5+-131,9 mmHg (Gruppe 1 und 3) und  $\Delta$  55,7+-137,5 mmHg in Gruppe 2. Abgesehen von den initial am höchsten liegenden Patienten unter 50 Jahren fielen alle Gruppen unter die Grenze von 200 mmHg, was eine Verbesserung des APACHE II Scores von 2 Punkten bedeutet(s. Tab 9).

Der pH-Wert des Blutes unterschied sich in der Querschnittsanalyse wie auch im Verlauf von Tag 0 zum Tag 4 nicht signifikant. Der pH-Status veränderte sich in allen Gruppen unabhängig vom Alter nur minimal und hatte in einer Kalkulation des APACHE II Scores keine Auswirkung.

Bezüglich der Nierenfunktion und des Elektrolythaushaltes werden Kreatinin, Natrium und Kalium erhoben.

Sowohl das Serumnatrium als auch das Serumkalium blieben in allen Gruppen in wesentlichen unverändert. Insgesamt lagen die Veränderungen des Mittelwertes im Bereich der Labortoleranz und haben nicht für eine Änderung des APACHE II Scores ausgereicht.

Das Serumkreatinin war sowohl an Tag 0 als auch an Tag 4 in allen Gruppen im Sinne einer Nierenfunktionseinschränkung erhöht. Der Wert in den Gruppen 1-3 lag initial zwischen 2,23+-2,04 und 2,47+-2,24 mg/dl und damit höher als in Gruppe 4 mit 1,9+-1,77 mg/dl. Die Veränderung von Tag 0 zu 4 war jedoch unabhängig vom Alter. Abgesehen von Gruppe 3, in der sich ein leichter Anstieg um  $\Delta 0,10+-2,39$  mg/dl zeigte, war dabei in allen Gruppen ein Abfall des Kreatinins zwischen  $\Delta 0,17+-0,97$  mg/dl (Gruppe 4) und  $\Delta 0,24+-1,39$  mg/dl (Gruppe 1) zu beobachten. Allerdings fielen die Werte nicht so stark, dass der entsprechende Punktgrenzwert für den APACHE II Score über- bzw. unterschritten wurde und der Abfall eine Auswirkung auf die Berechnung des Scores gehabt hätte.

Der Hämatokrit lag an Tag 0 mit Werten zwischen 32,59+-6,76% und 33,20+-6,36% für alle Gruppen im unteren Normalbereich. Im Verlauf zu Tag 4 blieb der Wert in der ältesten Gruppe mit  $\Delta 0,06\%$  fast konstant. In den Gruppen 1-3 fiel er um  $\Delta 1,2+-6,56\%$  bis  $\Delta 1,78+-5,87\%$ . Ein Alterseinfluss ließ sich somit nicht feststellen. Den für die Berechnung des APACHE II Score relevanten Grenzwert von 0,30 unterschritt keine Gruppe.

Bei der Leukozytenzahl sahen wir, wie bereits in Kapitel 3.2.2 erwähnt, einen Trend hin zu einem Abfall der Leukozytenzahl im Alter. Allerdings fiel die Veränderung sehr gering aus. Zudem vergibt der APACHE II Score zwischen 15 und 19,9 Gpt/l einen Punkt. Diesen Bereich verließ keine Altersgruppe, sodass sich der Punktwert des APACHE-II-Scores durch diesen Parameter in keiner Gruppe änderte (Abb. 12).

Die Glasgow-Coma-Scale als Maßstab für den Bewusstseinszustand des Patienten war mit Werten von 6,67+-3,13 (Gruppe 1) bis 7,49+-3,52 (Gruppe 4) über alle Gruppen hinweg an Tag 0 deutlich eingeschränkt. Bis Tag 4 besserte er sich um maximal 1,3+-3,83 Punkte in Gruppe 4 und damit nicht signifikant. Allerdings reichte die Dynamik aus, um den APACHE II Score in Gruppe 1 und 4 um jeweils einen Punkt zu verbessern (s. Tab. 10). Entscheidend hierbei dürfte sicherlich ein großer Anteil an

intubierten, maschinell beatmeten und dementsprechend analgosedierten Patienten sein.

Fasst man die Ergebnisse unserer Analysen zusammen, kann man also eine Altersabhängigkeit des APACHE II Scores und einen altersabhängigen Verlauf von Tag 0 zu Tag 4 feststellen. Dabei wiesen die jüngeren Patienten einen signifikant stärkeren Abfall auf als alte Patienten. In der Analyse der Einzelparameter konnten wir jedoch keinen Parameter feststellen, der eine Altersabhängigkeit aufwies.

**Tabelle 8: mittlerer Blutdruck in mmHg und Herzfrequenz in 1/min im Verlauf von Tag 0 zu 4** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) (Signifikanzniveau mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)

	Mittlerer RR an Tag0	Mittlerer RR an Tag4	Veränderung	Herzfrequ. an Tag 0	Herzfrequ. an Tag 0	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	68,81+- 26,01	72,03+- 24,23	3,22+- 33,16	127,9+- 26,2	113,4+- 21,3	-14,5+- 29,17
<b>Gruppe 2</b>	69,02+- 25,23	76,14+- 26,80	7,12+- 32,59	129,6+- 25,5	115,1+- 21,7	-14,5+- 31,41
<b>Gruppe 3</b>	68,13+- 23,05	77,92+- 31,03	9,79+- 32,36	124,6+- 28,3	111,7+- 22,3	-12,9+- 26,87
<b>Gruppe 4</b>	71,65+- 25,06	80,54+- 23,11	8,89+- 29,82	123,5+- 27,0	112,3+- 24,9	-11,2+- 29,82
<b>p-Wert</b>			p=0,383			p=0,848

**Tabelle 9: Atemfrequenz und Alveolo-Arterielle Sauerstoffdifferenz im Verlauf von Tag 0 zu 4** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) (Signifikanzniveau mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)

	Atemfrequ. Tag 0	Atemfrequ. Tag 4	Veränderung	AADO <sub>2</sub> Tag 0	AADO <sub>2</sub> Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	18,9+-10,3	20,11+-9,3	1,19+-10,9	234,1+- 136,9	203,7+- 146,5	-30,47+- 131,9
<b>Gruppe 2</b>	19,7+-10,6	18,99+-8,7	-0,73+- 11,1	233,5+- 147,7	177,8+- 127,7	-55,71+- 137,5
<b>Gruppe 3</b>	19,2+-12,1	18,55+-9,5	-0,69+- 13,0	219,0+- 127,9	188,5+- 135,3	-30,5+- 136,9
<b>Gruppe 4</b>	18,0+-10,0	19,17+-9,4	1,16+-10,0	211,5+- 149,0	167,5+- 115,1	-43,96+- 149,8
<b>p-Wert</b>			p=0,405			p=0,43

**Tabelle 10: Glasgow-Coma-Scale im Verlauf von Tag 0 zu Tag 4** (Gruppe 1= 132 Patienten, Gruppe 2= 131 Patienten, Gruppe 3= 192 Patienten, Gruppe 4= 85 Patienten) (Signifikanzniveau mittels Greenhouse-Geisser Test über alle Altersgruppen hinweg ermittelt)(Gruppe 1= 65 Patienten, Gruppe 2= 70 Patienten, Gruppe 3= 92 Patienten, Gruppe 4= 44 Patienten)

	GCS 0	GCS Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	6,67+-3,1	7,76+-4,2	1,09+-3,84
<b>Gruppe 2</b>	7,35+-3,6	8,12+-4,2	0,77+-3,62
<b>Gruppe 3</b>	7,43+-3,6	7,72+-4,1	0,29+-4,06
<b>Gruppe 4</b>	7,49+-3,5	8,79+-4,6	1,3+-3,83
<b>p-Wert</b>		0,225	

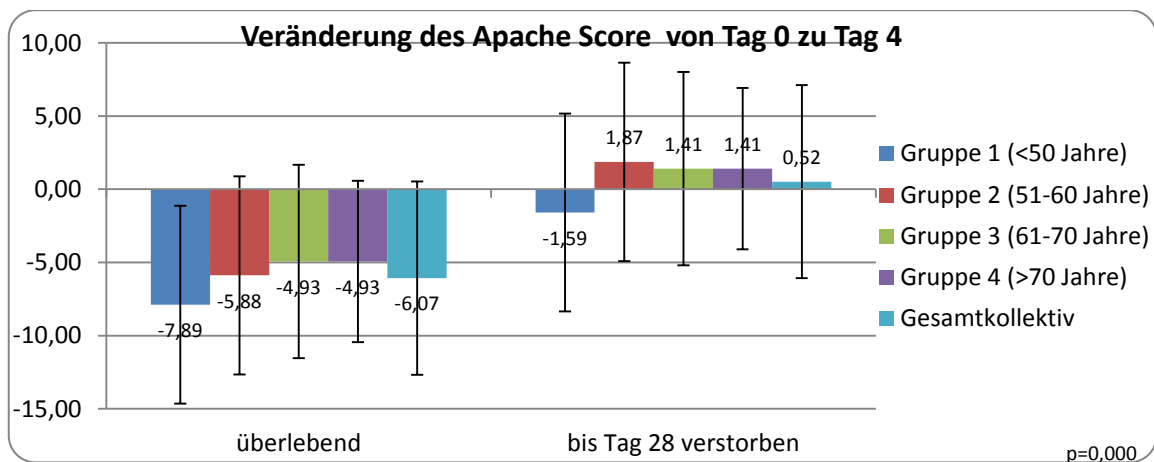
### 3.3.3 Analyse des Apache II Scores bei Überlebenden und Versterbenden im Vergleich

Analog zu den Inflammationsparametern betrachteten wir auch den APACHE-II-Score sowie dessen Einzelparameter in Abhängigkeit vom Outcome der Patienten in den verschiedenen gewählten Altersgruppen

Der Wert des APACHE II Scores lag in der Gruppe der Überlebenden mit Werten zwischen 25,91+-3,99 (Altersgruppe 1) und 28,29+-4,81 (Altersgruppe 4) bereits an Tag 0 niedriger als bei den versterbenden Patienten, die APACHE II Scores zwischen 26,78+-4,74 (Altersgruppe 1) und 29,21+-4,18 (Altersgruppe 4) aufwiesen. Auch im Verlauf zu Tag 4 zeigte sich eine deutliche Differenz zwischen denjenigen Patienten, die überlebten, und Patienten, die bis Tag 28 verstarben. In der Gruppe der Überlebenden kam es in allen Gruppen zu einem deutlichen Abfall des Scores von bis zu  $\Delta$  7,89+-6,76 Punkten in Altersgruppe 1. Dem gegenüber stieg der APACHE II Score der bis Tag 28 verstorbenen Patienten im Verlauf um  $\Delta$  0,6+-6,68 bis  $\Delta$  1,87+-8,14 Punkte an ( $p=0,000$ ). Die Ausnahme bildete hierbei die Gruppe der unter 50 jährigen Patienten, die auch bei den Versterbenden um  $\Delta$  1,59+-6,93 Punkte fiel (s. Abb. 23).

Dabei bestand in der Gruppe der überlebenden Patienten zudem noch eine deutliche Altersabhängigkeit. Die Patienten unter 50 Jahren fielen wie erwähnt am stärksten ab, gefolgt von den Patienten zwischen 51 und 60 mit  $\Delta$  5,88+-6,78 Punkten und den Patienten der Altergruppe 3 mit  $\Delta$  5,30+-6,61 Punkten.

Der Score der Patienten jenseits der 70 Jahre reduzierte sich zwar immer noch um  $\Delta$  4,93+5,51 Punkte, fiel damit nichtsdestotrotz geringer ab als in allen anderen Altersgruppen. Somit bestand bei bis Tag 28 überlebenden Patienten für den Abfall des APACHE II Score ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter ( $p=0,017$ ). Für die bis Tag 28 verstorbenen Patienten ließ sich allerdings kein ähnlicher Zusammenhang zwischen dem Alter und der Veränderung des APACHE II Scores nachweisen (s. Abb. 23).



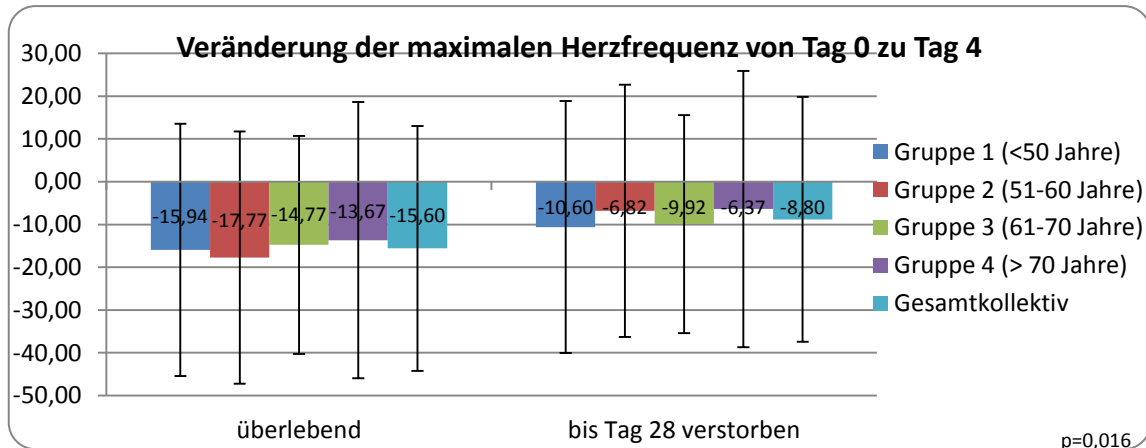
**Abbildung 23: Verlauf des APACHE II Scores bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden  $p=0,017$ ; Kein Hinweis bei Versterbenden  $p=0,26$ )

Des Weiteren analysierten wir die einzelnen Parameter des Apache II Scores, um zu sehen, welche Parameter für den Abfall des Scores bei den Überlebenden verantwortlich waren.

Der mittlere Blutdruck lag bei Überlebenden an Tag 0 zwischen 67,38+21,90 mmHg (Altersgruppe 3) und 70,71+24,57 mmHg (Altersgruppe 4). Bei bis Tag 28 Versterbenden lag der Blutdruck zwischen 69,17+24,69 mmHg (Altersgruppe 3) und 73,31+26,25 mmHg (Altersgruppe 4). Im Verlauf kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg, der tendenziell bei den Überlebenden mit Werten zwischen  $\Delta$  4,59+35,33 mmHg und  $\Delta$  11,58+29,50 mmHg stärker ausgeprägt war als bei den versterbenden Patienten. Dort lag die Veränderung mit der Ausnahme der 61 bis 70 Jährigen ( $\Delta$



11,54±35,50 mmHg) unter  $\Delta$  4,14±30,30 mmHg. Ein signifikanter Zusammenhang lies sich dennoch nicht nachweisen ( $p=0,189$ ).



**Abbildung 24: Verlauf der maximalen Herzfrequenz von Tag 0 zu Tag 4 in 1/min bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten;** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) ( $p$ -Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden;  $p= 0,85$  (Überlebende) bzw.  $0,91$  (bis Tag 28 Versterbene)

Die maximale Herzfrequenz an Tag 0 lag unabhängig von den Altersgruppen bei Überlebenden und Versterbenden in vergleichbaren Frequenzbereichen und differierte nur gering. Im Verlauf kam es in allen Altersgruppen zu einem Abfall. Bis Tag 28 überlebende Patienten fielen hierbei um  $\Delta$ 13,7±32,39 bis  $\Delta$ 17,8±29,48 Schläge/min, die Herzfrequenz der vor Tag 28 versterbenden Patienten fiel dagegen nur zwischen  $\Delta$  6,4±26,69 /min und  $\Delta$  10,6±28,46 /min ab (s. Tab. 11 und Abb. 24). In der statistischen Analyse zeigte sich dementsprechend auch ein signifikant stärkerer Abfall der Herzfrequenz bei Überlebenden ( $p=0,018$ ). Auch hier muss die in der originalen SBITS-Studie fehlende Erfassung der Art und Dosierung der Katecholaminmedikation erwähnt werden, die sowohl den Blutdruck als auch die Herzfrequenz beeinflussen könnte.

Die mittlere Atemfrequenz zeigte an Tag 0 keinen deutlichen Unterschied zwischen den überlebenden und den versterbenden Patienten. Auch die Veränderungen von Tag 0 zu Tag 4 zeigten keinen klaren Trend (s. Tab. 12).

Für die alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen der Gruppe der Überlebenden und den bis Tag 28 Verstorbenen, sodass sich

ein Trend bezüglich einem stärkeren Abfall bei Überlebenden oder Versterbenden nicht erkennen ließ (s. Tab. 13).

Gleiches galt für den arteriellen pH-Wert, der sowohl an Tag 0 als auch an Tag 4 in allen Gruppen zwischen 7,40 und 7,43 lag und im Verlauf nur minimale Änderungen zeigte. Es bestanden weder Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen noch zwischen den nach Outcome eingeteilten Patienten.

Für die Elektrolyte waren die Veränderungen insgesamt sehr gering. Über alle Gruppen hinweg lag das Serum-Natrium sowohl an Tag 0 als auch an Tag 4 im Normbereich. Die Veränderungen von Tag 0 zu Tag 4 lagen mit  $\Delta 0,53 \pm 8,36$  bis  $\Delta 1,00 \pm 5,95$  mmol/l im Bereich der Labortoleranz. Ein ähnliches Bild bot sich bei der Analyse der Kalium-Spiegel. Auch diese lagen an Tag 0 sowie an Tag 4 im Normbereich. Tendenziell kam es zu einem etwas höheren Anstieg von bis zu  $\Delta 0,29 \pm 0,89$  mmol/l bei versterbenden Patienten. Ein relevanter Unterschied zwischen überlebenden und versterbenden Patienten zeigte sich insgesamt jedoch nicht.

Bezüglich der Serumkreatininspiegel zeigten sich sowohl bei Überlebenden als auch bei Versterbenden erhöhte Spiegel im Sinne einer Nierenfunktionseinschränkung. Bei überlebenden Patienten lagen die Patienten über 70 Jahren mit  $1,79 \pm 1,77$  mg/dl am niedrigsten, bei den 51-60 Jährigen mit  $2,46 \pm 2,37$  mg/dl am höchsten. Auch bei den bis Tag 28 verstorbenen Patienten boten die ältesten Patienten mit  $2,15 \pm 1,79$  mg/dl den niedrigsten Serumspiegel und die 51-60 Jährigen boten den höchsten Spiegel. Im Verlauf kam es, abgesehen von Altersgruppe 3 der versterbenden Patienten, zu einer Reduktion des Serumkreatinins. Diese fiel bei Patienten mit schlechtem Outcome, d.h. Patienten die bis Tag 28 verstarben, mit Werten zwischen  $\Delta 0,24 \pm 1,49$  und  $\Delta 0,64 \pm 1,23$  mg/dl zwar etwas stärker aus als bei den bis Tag 28 überlebenden Patienten, die um  $\Delta 0,08 \pm 1,42$  bis  $\Delta 0,17 \pm 1,54$  mg/dl fielen, erreichte jedoch keine Signifikanz (s. Tab. 14).

Für die Leukozyten war hingegen ein deutlicher Zusammenhang mit dem Überleben der Patienten festzustellen. Die absoluten Spiegel an Tag 0 lagen bei den Überlebenden Patienten zwischen  $15,81 \pm 8,65$  G/l in Altersgruppe 3 und  $17,34 \pm 11,38$  G/l bei den über 70 jährigen und fielen im Verlauf unabhängig vom Alter um Werte zwischen  $\Delta 0,37 \pm 10,26$  und  $\Delta 1,66 \pm 8,19$  G/l ab. War die Leukozytenzahl bei bis Tag

28 verstorbenen Patienten an Tag 0 mit Werten zwischen 15,05+-6,17 und 17,27+-13,23 G/l noch vergleichbar der von überlebenden Patienten, stieg sie im Verlauf deutlich an. So zeigte sich bei den über 70-Jährigen und bis Tag 28 versterbenden Patienten ein Anstieg um  $\Delta$  1,01+-8,99 G/l, bei den Patienten unter 50 Jahren gar ein Anstieg um  $\Delta$  4,46+-9,05 G/l. Ein Anstieg der Leukozytenzahl zeigte sich folglich signifikant mit einem schlechtem Outcome verknüpft ( $p < 0,001$ ) (s. Abb. 12).

Der Hämatokritwert lag an Tag 0 in beiden Gruppen im unteren Normalbereich. Auch im sequenziellen Verlauf zum Tag 4 zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Abgesehen von der Altersgruppe 4 der bis Tag 28 überlebenden Patienten, die um  $\Delta$  0,26+-6,88 anstieg, kam es in allen anderen Gruppen zu einem leichten Abfall zwischen  $\Delta$  0,3 und  $\Delta$  1,81 Prozentpunkten.

Der Glasgow Coma Scale an Tag 0 lag mit Werten zwischen 6,71+-3,07 und 8,22+-3,52 in der Gruppe der überlebenden Patienten tendenziell etwas höher als bei bis Tag 28 Versterbenden, wo er zwischen 6,18+-3,16 und 7,16+-3,53 lag. Im Verlauf zu Tag 4 nivellierten sich diese Unterschiede jedoch durch einen starken Anstieg des GCS in den Altersgruppen 1 und 4 der Versterbenden (um  $\Delta$  1,64+-4,40 bzw  $\Delta$  1,82+-4,27), sodass sich auch hier kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prognose der Patienten findet.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Patienten, die bis Tag 28 oder länger überleben, in der longitudinalen Analyse vom Tag 0 zum Tag 4 einen Abfall des APACHE II Score um mehr als 4 Punkte aufweisen, wohingegen Patienten die bis Tag 28 verstarben in diesem Zeitraum im kumulativen Punktscore eher anstiegen.

Bezüglich der einzelnen Parameter weisen die Herzfrequenz und die Leukozyten einen ähnlich signifikanten Zusammenhang auf. Von den übrigen Parametern zeigte noch der mittlere Blutdruck eine Tendenz zu einem stärkeren Anstieg bei Überlebenden.

Eine Altersabhängigkeit der Veränderungen von Tag 0 zu Tag 4 war lediglich beim APACHE II Score in der Gruppe der bis Tag 28 oder länger überlebenden Patienten festzustellen.

**Tabelle 11: Verlauf der maximalen Herzfrequenz bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden)

HF in 1/min	überlebend			bis Tag 28 verstorben		
	Tag 0	Tag 4	Veränderung	Tag 0	Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	129,9+- 26,0	113,9+- 21,1	-15,1+-29,46	122,8+- 26,3	112,2+- 22,1	-10,6+-28,46
<b>Gruppe 2</b>	129,4+- 25,2	111,6+- 20,9	-17,8+-29,48	130,1+- 26,7	123,3+- 21,8	-6,8+-34,82
<b>Gruppe 3</b>	124,4+- 27,7	109,6+- 20,9	-14,8+-25,50	125,1+- 29,5	115,2+- 24,3	-9,9+-29,01
<b>Gruppe 4</b>	124,6+- 30,3	110,9+- 26,4	-13,7+-32,39	121,4+- 20,1	115,0+- 21,9	-6,4+-26,69
<b>Effekt des Outcome</b>						p=0,018

**Tabelle 12: Verlauf der Atemfrequenz bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden)

AF in 1/min	überlebend			bis Tag 28 verstorben		
	Tag 0	Tag 4	Veränderung	Tag 0	Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	18,8 +-9,9	20,1 +-9,0	1,30+-11,41	19,1 +-11,2	20,1 +-10,3	0,94+-10,02
<b>Gruppe 2</b>	19,4 +-11,5	18,4 +-8,7	-1,01+-10,49	20,3 +-9,1	20,1 +-8,7	-0,22+-12,25
<b>Gruppe 3</b>	20,7 +-12,6	19,8 +-9,7	-0,96 +14,00	17,0 +-10,9	16,7 +-9,0	-0,3+-11,43
<b>Gruppe 4</b>	18,8 +-10,4	19,2 +-9,1	0,36 +8,16	16,6 +-9,2	19,1 +-10,1	2,53+-12,69
<b>Effekt des Outcome</b>						p=0,489

**Tabelle 13: Verlauf der Alveolo-Arteriellen O<sub>2</sub>-differenz bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden)

AADO <sub>2</sub> in mmHg	überlebend			bis Tag 28 verstorben		
	Tag 0	Tag 4	Veränderung	Tag 0	Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	232,76	217,67	-15,09+-	237,29	171,09	-66,67+-
	+136,28	+152,91	137,28	+140,34	+126,49	112,49
<b>Gruppe 2</b>	211,79	169,67	-42,12+-	270,49	191,56	-78,93+-
	+137,00	+126,65	147,79	+159,30	+129,85	115,81
<b>Gruppe 3</b>	213,20	190,92	-22,28+-	227,55	185,08	-42,47+-
	+118,50	+139,43	133,21	+140,89	+130,02	142,19
<b>Gruppe 4</b>	217,63	158,25	-59,38+-	200,96	183,43	-17,53+-
	+164,48	+117,994	144,35	+118,57	+110,28	157,73
<b>Effekt des Outcome</b>	p=0,223					

**Tabelle 14: Verlauf des Serum-Kreatininwertes in mg/dl bei überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten** (Überlebende: Gruppe 1: 90 Pat., Gruppe 2: 83 Pat., Gruppe 3: 112 Pat., Gruppe 4: 55 Pat.; Versterbende: Gruppe 1: 42 Pat., Gruppe 2: 41 Pat., Gruppe 3: 80 Pat., Gruppe 4: 30 Pat.) (p-Wert für Interaktion zwischen zeitlichem Verlauf und Überleben bzw. Versterben mittels Greenhouse-Geisser Test im Gesamtkollektiv ermittelt; Kein Hinweis auf Altersabhängige Veränderungen bei Überlebenden oder Versterbenden)

Krea in mg/dl	überlebend			bis Tag 28 verstorben		
	Tag 0	Tag 4	Veränderung	Tag 0	Tag 4	Veränderung
<b>Gruppe 1</b>	2,29	2,21	-0,08+-1,42	2,24	1,60	-0,64+-1,23
	+1,91	+2,16		+2,31	+1,60	
<b>Gruppe 2</b>	2,46	2,29	-0,17+-1,54	2,50	2,26	-0,24+-1,49
	+2,37	+2,24		+2,01	+1,36	
<b>Gruppe 3</b>	2,26	2,11	-0,15+-1,33	2,21	2,65	0,44+-3,32
	+2,11	+1,64		+1,96	+3,72	
<b>Gruppe 4</b>	1,79	1,65	-0,14+-1,03	2,15	1,90	-0,25+-0,84
	+1,77	+1,24		+1,79	+1,49	
<b>Effekt des Outcome</b>	p=0,829					

## 5. Diskussion

Wie bereits einleitend beschrieben, kommt es im Verlauf des Alterungsprozesses zu verschiedensten Veränderungen im menschlichen Körper, von denen auch das Immunsystem betroffen ist. Verschiedene Studien zeigten, dass diese, unter dem Begriff der Immunseneszenz zusammengefassten Veränderungen zu einer erhöhten Basalinflammation bei gleichzeitig beeinträchtigter Immunkompetenz führen. Dadurch scheint die Fähigkeit, auf Infektionen adäquat zu reagieren, eingeschränkt. Ziel dieser retrospektiv durchgeführten Arbeit war es, die im Rahmen der SBITS-Studie erhobenen Daten von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf Anzeichen einer im Alter veränderten Reaktion auf eine schwere Infektion zu untersuchen. Als Maß für einen unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung analysierten wir zudem den APACHE II Score und dessen Verlauf von Tag 0 zu Tag 4 in den einzelnen Altersgruppen, da sich in mehreren Studien gezeigt hatte, dass ein Abfall des Apache II Scores um mehr als 4 Punkte in den ersten Tagen einer Erkrankung mit einer besseren Prognose vergesellschaftet ist. Weiterhin analysierten wir die einzelnen Items des APACHE II Scores, um zu klären, ob ein Einzelparameter für Unterschiede zwischen den Altersgruppen verantwortlich sein könnte. Da die ursprüngliche SBITS-Studie sich mit der Effektivität einer adjunktiven Therapie mit intravenösem Immunglobulin G beschäftigte, untersuchten wir in einer zusätzlichen Analyse, ob die Gabe von IgG in den verschiedenen Altersgruppen eine positive Auswirkung bezüglich der Immunantwort und möglicherweise des Überlebens hatte.

Bezüglich der Altersgruppen existiert bislang keine allgemein akzeptierte Einteilung. Eine häufig verwendete Variante teilt in jüngere Patienten (65-74 Jahre), ältere Patienten (75-84 Jahre) und alte Patienten (>85 Jahre) ein [36]. Da in der SBITS-Datenbank keine Patienten über 75 zu finden waren, kam dies für unsere Analyse jedoch nicht in Frage. Daher entschieden wir uns, zur Einteilung nach Dekaden (<50 Jahre, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre und >70 Jahre).

### 5.1 Einfluss des Alters auf die Immunantwort bei schwerer Sepsis und septischem Schock

Mit steigendem Lebensalter steigt die Inzidenz sowie die Letalität von Infektionskrankheiten stark an [7]. Dies ist zum einen durch gehäuft auftretende Komorbiditäten mit Immobilität, Demenz, Mangelernährung und ähnlichem, im

englischen als „Frailty-Syndrome“ bezeichnet [38], zu erklären und kann zu einer besonderen Anfälligkeit des alten Menschen gegenüber Infektionen führen [39]. Zum anderen hat sich in den letzten Jahrzehnten aber gezeigt, dass auch das Immunsystem und dessen Antwort auf infektiöse Stimuli altersspezifischen Veränderungen unterliegen.

In der SBITS-Studie wurden als Surrogatparameter für die Inflammation die Körpertemperatur in °C, die **löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteine 55 und 75 (sTNFRP 55 und 75)** in ng/ml, das Interleukin-6 in pg/ml und die Leukozytenzahl in Gpt/l erfasst. Anhand dieser Parameter an Tag 0 und deren Verlauf von Tag 0 zu Tag 4 versuchten wir, altersbedingte Unterschiede in der Immunantwort auf eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock nachzuweisen.

Eine **Körpertemperatur** von 37,5 °C bis 38,5 °C bezeichnet man als subfebrile Temperatur, ab 38,5°C spricht man von Fieber. Fieber kann zwar auch nicht-infektiöse Ursachen haben (z.B. maligne Erkrankungen, Autoimmun-erkrankungen) stellt jedoch eine akute-Phase-Reaktion und damit eine allgemeine Entzündungsreaktion des Körpers dar und ist somit eines der klinisch auffälligsten Zeichen für eine Infektion. In unserer post-hoc-Analyse zeigte sich bei den Patienten mit höherem Alter eine geringere maximale Körpertemperatur am Aufnahmetag ins Krankenhaus. Die maximale Körpertemperatur der über 70 Jährigen lag im Mittel bei 38,54° und damit nur knapp im febrilen Bereich. Im longitudinalen Verlauf von Tag zu Tag 4 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Dynamik der Körpertemperatur zwischen den einzelnen Altersgruppen.

In einer Studie an "gebrechlichen" (engl. *frail*) Altenheimbewohnern konnten Castle et al. für ältere Menschen bereits 1993 eine grundsätzlich reduzierte Körpertemperatur gegenüber einer gesunden, jüngeren Kontrollgruppe nachweisen. Andere Studien bestätigten eine niedrigere Körpertemperatur bei älteren Patienten [40]. Auch ein eventueller Fieberanstieg kann von der Veränderung der Körpertemperatur her im Alter geringer ausfallen [41], sodass bis zu der Hälfte der Patienten mit akuter Infektion einen gedämpften Fieberanstieg (max. Temp. <38,3) aufweisen können [42]. Krabbe et al. zeigten andererseits, dass sowohl junge Probanden (Alter zwischen 20 und 27 Jahren) als auch gesunde ältere Probanden (Alter zwischen 61-69 Jahren) einen vergleichbaren Fieberanstieg als Reaktion auf die intravenöse Gabe von E. Coli-

Endotoxin aufwiesen und in der Folge sogar eine verlängerte inflammatorische Reaktion zeigten [43].

Einschränkend muss hierbei erwähnt werden, dass die Probanden der Studie außerordentlich gesund waren und das biologische Alter der Probanden somit noch geringer als das chronologische war, sodass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf multimorbide Alte übertragen werden können.

Welche physiologischen Veränderungen können für eine Abschwächung des Fiebers im Alter verantwortlich sein? Fieber wird durch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 1, Interleukin 6 oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  ausgelöst, die zumindest bei jungen Patienten eine Sollwertverstellung der Körpertemperatur im Sinne einer Erhöhung im Hypothalamus verursachen. Im Alter kommt es zu einer verminderten Fähigkeit der Thermoregulation u.a. durch verminderte vasomotorische Kapazitäten, die der Erhöhung der Körpertemperatur entgegenwirken. Zudem kommt es möglicherweise durch den Alterungsprozess und die im Rahmen der basalen Inflammation erhöhten Zytokinspiegel [44] zu einem verminderten Ansprechen des Hypothalamus auf proinflammatorische Zytokine. Dieses verminderte Ansprechen auf zirkulierende Zytokine könnte durch altersabhängige Veränderung, die das Übertreten der Botenstoffe aus dem Blutstrom in den Hypothalamus erschweren, weiter verstärkt werden. So zeigten Studien an älteren Nagetieren, dass diese auf i.v.-Injektionen von pyrogenen Zytokinen im Vergleich zu jungen Tieren nur eine verminderte Fieberreaktion aufwiesen, bei intracerebroventrikulärer Injektion jedoch denselben Anstieg boten [41].

Ein weiterer Punkt, der für unsere Population die verminderte Körpertemperatur erklären könnte, sind somit die an Tag 0 erhöhten Spiegel der **löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteine 55 und 75**. Diese wirken unter anderem als Antagonisten, als „Puffer“, für das proinflammatorische und stark pyrogene Zytokin Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Durch die im Alter erhöhten Spiegel wäre eine verminderte Wirkung von TNF- $\alpha$  und ein damit verringerter Fieberanstieg zumindest theoretisch zu erklären.

Die Abpufferung exzessiver Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -Mengen und damit das Dämpfen einer überschießenden initialen Inflammationsreaktion ist jedoch nicht die einzige



Aufgabe der löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteinen 55 und 75 (sTNFRP 55 und 75). Diese entsprechen in ihrer Struktur den membranständigen Tumornekrosefaktorrezeptoren 55 und 75, von denen sich der 55kD große Rezeptor quasi auf allen Körperzellen findet, während der 75 kD Rezeptor hauptsächlich auf Immun- und Endothelzellen vorkommt [45]. Beide vermitteln und modulieren die Wirkung von TNF- $\alpha$ . Dieses, v.a. von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten produzierte Zytokin wirkt über die Stimulation von weiteren proinflammatorischen Zytokinen, endothelialen Adhäsionsmolekülen und der Aktivierung von Immunzellen (v.a. Proliferation und Differenzierung von T-Zellen) stark inflammatorisch. Zudem kann es antiproliferativ und antiapoptotisch wirken und ist - insgesamt gesehen - eines der zentralen Zytokine in der Reaktion auf einen infektiösen Stimulus sowie in der Entwicklung einer Sepsis [46].

Die löslichen TNF-Rezeptoren haben verschiedene Funktionen: zum einen können sie zirkulierendes TNF- $\alpha$  binden und so exzessive TNF- $\alpha$ -Mengen und eine hyperinflammatorische Reaktion verhindern oder, in sehr hohen Spiegeln sogar antagonistisch gegenüber TNF- $\alpha$  und damit antiinflammatorisch wirken. Zum anderen sind die Rezeptoren aber auch in der Lage, gebundenes TNF- $\alpha$  wieder freizusetzen und so als Reservoir für das, mit einer Halbwertszeit von ca. 6min, nur kurzlebige Protein zu wirken. Zusammenfassend können die löslichen TNF-Rezeptoren zum einen die proinflammatorische Wirkung von TNF- $\alpha$  initial abschwächen, im weiteren Verlauf dann aber durch kontrollierte Freigabe sogar verlängern [47].

Produziert und freigesetzt werden die sTNFRPs (soluble TNF-alpha receptor proteins) als Reaktion auf einen Anstieg des TNF- $\alpha$ -Serumspiegels und des Interleukin-6-Spiegels; sie steigen bis zu einer TNF-Serumkonzentration von 1,5 ng/ml direkt proportional zur TNF- $\alpha$  Erhöhung an [47, 45]. Damit können die Serumkonzentrationen der sTNFRP 55 und 75 als Maß für die initiale Immunreaktion genommen werden. Da die Spiegel von sTNFRP 55 und 75 in unserem Kollektiv bei den älteren Patienten (Gruppen 3 und 4) sowohl an Tag 0 als auch an Tag 4 deutlich höher waren als die bei den jüngeren Patienten, kann man folgern, dass auch die proinflammatorischen TNF- $\alpha$ -Spiegel bei unseren älteren Patienten deutlich erhöht waren.

Dies deckt sich mit der bereits erwähnten Studie von Krabbe et al., in der ältere Probanden nach der i.v. Gabe von E. coli Endotoxin einen deutlich stärkeren und schnelleren Anstieg von TNF- $\alpha$  sowie sTNFRP-55 zeigten [43]. Auch Marik und Zaloga fanden in einer Subanalyse der Norasept II Studie bei Patienten über 85 signifikant höhere TNF- $\alpha$  Werte an Tag 0 als bei den jüngeren Patienten; es gelang ihnen allerdings nicht, eine Altersabhängigkeit des Zytokinpiegels zu demonstrieren [46].

Bezüglich des Verlaufes der sTNFRP von Tag 0 zu Tag 4 zeigte sich in unserer Patientenpopulation zwar keine signifikante Altersabhängigkeit hin zu einer prolongierten Hyperinflammation bei alten Patienten, da der sTNFRP-55-Spiegel von Tag 0 zu Tag 4 in allen vier Altersgruppen anstieg. Dennoch sahen wir bei Patienten über 60 Jahren einen Trend hin zu höheren sTNFRP-Spiegeln an Tag 4 im Vergleich zu den Patienten unter 60 Jahren. Auch dies deckt sich mit den Daten von Krabe et al., die für ältere Patienten einen verzögerten Abfall von TNF- $\alpha$  und des sTNFRP-55 demonstrieren konnten [43]. Bruunsgard et al. fanden bereits 1999 bei Patienten mit Pneumokokken-infektionen ähnliche Ergebnisse. Im Vergleich zwischen den jungen Patienten (37 – 55 Jahre) und den älteren Patienten (68-90 Jahre) zeigten sich zwar am Aufnahmetag keine relevanten Unterschiede bezüglich Fieber, Leukozytenzahl, TNF- $\alpha$ - oder sTNFRP-Spiegel, allerdings ergaben sich im Verlauf an Tag 7 signifikant höhere TNF- $\alpha$ - und sTNFRP-Spiegel bei den älteren Patienten [48]. Somit bietet sich anhand der genannten Arbeiten ein plausibles Erklärungsmodell für den Verlauf der Körpertemperatur und der sTNFRP's in unserer Population von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in den verschiedenen Altersgruppen.

Ein weiteres wichtiges proinflammatorisches Zytokin ist **Interleukin-6 (IL-6)**, dessen Produktion v.a. in Makrophagen und Endothelzellen durch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interleukin 1 angeregt wird. IL-6 induziert die Produktion vieler akute-Phase-Proteine, wirkt als Wachstumsfaktor für B-Zellen und als Co-Stimulator von T-Zellen und hat somit genau wie TNF- $\alpha$  eine zentrale Rolle im Rahmen der Immunabwehr.

In unserer Analyse zeigte sich an Tag 0 keine Abhängigkeit des IL-6-Spiegels vom Alter. Auch in der Dynamik von Tag 0 zu Tag 4 zeigte sich kein Einfluss des Alters. In der Gruppe der über 70-Jährigen kam es sogar zum stärksten Abfall des IL-6-Spiegels.

Viele Studien zur Immunseneszenz beschreiben im Alter erhöhte Interleukin-6-Spiegel als Zeichen einer chronisch erhöhten, basalen Inflammation [49, 50].

Auch im Rahmen einer Akutreaktion auf einen infektiösen Stimulus kann es bei älteren Patienten zu erhöhten IL-6 Spiegeln kommen. So zeigten Krabbe et al. in einem humanen Sepsis-Modell bei Patienten über 60 Jahren zusätzlich zum stärkeren Anstieg des TNF- $\alpha$  auch einen initial stärkeren Anstieg und im Verlauf prolongiert erhöhte IL-6 Spiegel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unter 30 Jahren [43].

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich einer altersabhängigen Erhöhung des IL-6-Spiegels bei akuter Sepsis jedoch widersprüchlich. Anhand der Daten der NORASEPT II Studie wurde ebenfalls 2001 eine Untersuchung zu den Spiegeln proinflammatorischer Zytokine bei septischem Schock durchgeführt, damals konnte keine Altersabhängigkeit des IL-6-Spiegels für die akute Phase der Infektion nachgewiesen werden [46].

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird die Immunreaktion im Rahmen der Sepsis durch ein kaskadenartiges Netzwerk aus verschiedenen Mediatoren ausgelöst und unterhalten [4]. Interleukin-6 nimmt hierbei eine zentrale Rolle im Rahmen der Immunantwort ein und unterliegt gerade in der initialen hyperinflammatorischen Phase einer Sepsis dementsprechend vielen, sowohl stimulatorischen als auch inhibitorischen, wechselseitigen Einflüssen, die die Einordnung in den Themenkomplex der Immunseneszenz erschweren.

Insgesamt sahen wir also diskrete Hinweise auf eine initiale Hyperreaktivität mit stärkerer IL-6 Produktion bei alten Patienten; eine prolongierte Hyperinflammation mit längerfristig erhöhten IL-6-Spiegeln im Alter zeigte sich in unserer Analyse allerdings nicht.

Im klinischen Alltag wird häufig die **Leukozytenzahl** im peripheren Blut und deren Verlauf als Hinweis auf eine vorliegende Inflammation und deren Schweregrad genommen. Den Stellenwert dieses Laborparameters zeigt auch, dass eine erhöhte oder erniedrigte Leukozytenzahl eines von 4 Diagnosekriterien eines SIRS bzw. einer Sepsis ( $< 4000$  Gpt/l bzw.  $> 12.000$  Gpt/l) darstellt und die Leukozytenzahl zudem in die Berechnung des APACHE II Scores mit bis zu 4 Punkten eingeht. Obwohl gesagt werden muss, dass dieser Surrogatparameter erheblichen Störeinflüssen unterliegt

(u.a. Streß, Nikotinabusus) spielt er dementsprechend auch heute noch eine zentrale Rolle in Diagnose und Therapiekontrolle infektiöser Erkrankungen. Daher untersuchten wir auch die Leukozytenzahl am Aufnahmetag und deren Dynamik bis zum Tag 4 und sahen an Tag 0 in allen Altersgruppen erhöhte Leukozytenzahlen. Im Verlauf zu Tag 4 kam es in den jüngeren Gruppen unter 60 Jahren eher zu einem Anstieg, wohingegen die älteren Gruppen über 61 Jahren leicht abfielen. Insgesamt fielen die Veränderungen sehr gering aus und bewegten sich nur zwischen +0,9 und -0,84 G/l, sodass keine statistische Signifikanz erreicht wurde.

Verschiedene Arbeiten zur Immunseneszenz kommen im Ergebnis überein, dass sich die absolute Leukozytenzahl im Alter nicht verändert. Es tritt zwar eine Abnahme einzelner Subklassen, wie z.B. naiver B und T-Zellen, auf die aber durch den Anstieg anderer Leukozytensubtypen wie z.B. B- und T-Gedächtniszellen oder Natürlicher Killerzellen, wieder ausgeglichen wird [26, 39]. Bezüglich der zellulären Abwehr scheint die Immunseneszenz weniger die absolute Zellzahl zu betreffen, als vielmehr die prozentualen Anteile mancher Subklassen und die Funktion der einzelnen Immunzellen [51, 26].

Der im Verlauf beobachtete Trend zu einem Anstieg bei jungen Patienten und einem Abfall bei den älteren Patienten in unserer Arbeit, insbesondere bei den über 70 Jährigen, könnten einerseits durch den Verlust von haematopoetischem Gewebe im Knochenmark und der damit verbundenen Einschränkung der Proliferationskapazität der hämatopoetischen Stammzellen im Verlauf des Alterns erklärt werden [52, 26]. Eine andere Erklärung für diesen Trend wäre aber auch ein vermindertes Ansprechen der Leukozyten(vorläuferzellen) aufgrund einer Veränderung der Zell-Zell-Kommunikation oder der Zytokinproduktion bzw. der Zytokinrezeptoren bei altersbedingt veränderter Expression der verschiedenen Leukozytensubklassen und damit veränderter Expression von Signalmolekülen durch die Leukozytentypen. So zeigten Studien einen Funktionsverlust von CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen mit deutlich verringerter Interleukin-2 Produktion und verringerter Expression co-stimulatorischer Moleküle, wodurch wiederum die Proliferation und klonale Expansion von B-Zellen verringert wurde [53].

Im Rahmen der SBITS-Studie wurde kein Differential-Blutbild erstellt, sodass bezüglich der Leukozyten-Subklassen keine Aussage getroffen werden und damit eine genauere

Analyse des Alterseinfluss bezüglich der Leukozytenantwort bei Infektion nicht erfolgen kann.

In unserer Analyse befassten wir uns auch mit den Spiegeln von **Immunglobulin G** an Tag 0 und deren Dynamik zu Tag 4. Die SBITS-Studie war eine prospektive, randomisierte und placebokontrollierte Studie zur Therapie mit intravenösem Immunglobulin G bei schwerer Sepsis und septischem Schock. Dementsprechend wurde ein Teil der Patienten mit ivIgG behandelt, wohingegen ein anderer Teil ein Placebo (20% Humanalbumin) erhielt. Wir konnten bezüglich der IgG-Spiegel an Tag 0 keine quantitativen Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen zeigen. Die Mittelwerte der IgG Spiegel aller Altersgruppen lagen an Tag 0 sämtlich im Normbereich. Da der Verumgruppe intravenös IgG zugeführt wurde, schlossen wir sie von unserer sequentiellen Analyse aus und betrachteten bezüglich des Verlaufs von Tag 0 zu Tag 4 lediglich die Placebogruppe. Auch hier konnten wir keine altersabhängige Dynamik der IgG Spiegel von Tag 0 zu Tag 4 nachweisen, die IgG-Spiegel stiegen in allen Altersgruppen um etwa 2g/l an.

Verschiedene Erkrankungen sind mit einer Hypergammaglobulinämie assoziiert, so zum Beispiel das Multiple Myelom aber auch chronisch-entzündliche oder autoimmune Erkrankungen. Auch im Rahmen der Immunseneszenz sind gleichbleibende oder sogar steigende Immunglobulin-Spiegel vorbeschrieben worden [39]. Allerdings scheint diese Spiegelerhöhung durch B-Zellen des Typs 1 und unabhängig von einer Stimulation durch T-Zellen bedingt zu sein. Daraus resultiert die vermehrte Produktion von niedrig-affinen und polyspezifischen Immunglobulinen, die zudem häufig eine Autoreaktivität aufweisen [54, 26].

Studien zeigten weiterhin, dass die humorale Reaktion gegenüber dem Immunsystem bereits bekannten Antigenen im Alter nicht vermindert ist. Gegenüber Neoantigenen besteht allerdings eine deutlich reduzierte Antikörperreaktion, da bei älteren Menschen sowohl die Funktion der T-Helfer- als auch die der B-Zellen stark eingeschränkt ist [55]. Eine funktionelle Analyse des Immunglobulin G wurde in der ursprünglichen SBITS-Studie nicht durchgeführt, sodass auch hier, ähnlich wie bei der Leukozytenzahl, keine Aussage zu eventuellen funktionellen Unterschieden zwischen den verschiedenen Altersgruppen zulässig ist.

In Bezug auf die **Immunseneszenz** konnten wir **zusammenfassend** also die von verschiedenen Autoren beschriebenen alterstypischen Veränderungen der Immunantwort anhand der von uns analysierten Parameter auch bei unseren Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nachvollziehen. Ältere Patienten bieten einen weniger ausgeprägten Fieberanstieg trotz einer initial bestehenden Hyperinflammation, wie sie sich an den erhöhten Spiegel der Tumornekrosefaktorrezeptorproteine 55 und 75 zeigte. Mit der stärksten Erhöhung an Tag 0 in der ältesten Gruppe boten auch die IL-6 Spiegel eine, wenn auch schwache Tendenz zu einem höheren Anstieg im Alter. Die von Krabbe et al. und Bruunsgard et al. beschriebene prolongierte Inflammation älterer Patienten sahen wir nur anhand anhaltend erhöhter sTNFRPs. Es scheint also, dass durch die im Alter bestehende basale Inflammation das Immunsystem bereits dauerhaft aktiviert ist und auf einen infektiösen Stimulus überschießend reagiert. Im weiteren Verlauf kommt es dann am ehesten aufgrund eingeschränkter Rückkopplungsmechanismen zu einer prolongiert anhaltenden Inflammationsreaktion.

Limitierend muss erwähnt werden, dass die Patienten der ältesten Altersgruppe mit 72,46 Jahren für eine Studie zur Immunseneszenz verhältnismäßig jung waren. Veränderungen des Immunsystems die erst in höherem Alter auftreten konnten so nicht erfasst werden. Zudem wurden aufgrund der retrospektiven Natur dieser Analyse nur die von der SBITS-Studie erfassten Infektionsparameter analysiert. Heutzutage gebräuchliche Infektparameter wie zum Beispiel das C-reaktive Protein oder das Prokalcitonin sowie antiinflammatorische Zytokine konnten so nicht untersucht werden. Zudem wäre eine funktionelle Analyse der einzelnen Zytokine und deren Rezeptoren wünschenswert, da eine rein quantitative Analyse die Gefahr birgt, funktionelle Veränderungen zu übersehen. Dies muss jedoch dementsprechend weiteren Studien überlassen bleiben.

## **5.2 Einfluss des Alters auf den Verlauf des Apache II Score**

Der APACHE II Score ist ein klinisches Hilfsmittel auf der Basis eines Punktscores zur Abschätzung der Prognose kritisch Kranker auf Intensivstationen und wurde erstmals 1985 von Knaus et al. vorgestellt [34]. Der Score bezieht insgesamt 12 physiologische Variablen wie z.B. Herz- und Atemfrequenz, verschiedene Laborparameter wie Serumkreatinin und Elektrolyte und den Bewusstseinszustand des Patienten ein.

Zudem werden chronische Organinsuffizienzen berücksichtigt, und auch das Alter des Patienten wird in den Score einbezogen. Aus diesen Parametern wird schließlich ein Punktwert bis maximal 71 Punkte kalkuliert, der eine Abschätzung der Überlebenschancen des Patienten erlaubt.

In den folgenden Jahren validierten verschiedene Studien diesen Score [56], sodass er heutzutage als Goldstandard gilt und weltweit verwendet wird. Nicht nur der absolute Wert bei Aufnahme ist wertvoll, im Verlauf kann der Score zur Beurteilung der Krankheitsschwere und des Krankheitsverlaufs verwendet werden. So zeigten Werdan und Kollegen, dass ein Abfall des Scores in den ersten 4 Tagen um mehr als 4 Punkten prognostische Relevanz aufweist [35, 21].

In unserer retrospektiven Analyse konnten wir die Score-immanente, erwartete Altersabhängigkeit des APACHE II Scores am Tag 0 bestätigen.

Wir konnten ebenfalls zeigen, dass in einer Verlaufsanalyse von Tag 0 zum Tag 4 ein signifikanter Unterschied in der Dynamik des Wertes besteht und dass bei jungen Patienten, d.h. unter 50 Jahren, ein deutlich stärkerer Abfall zu verzeichnen ist als bei Patienten über 70 Jahre ( $p=0,02$ ). Das Alter spielt bei der Veränderung des Wertes innerhalb von 4 Tagen keine Rolle, sodass dieser Effekt durch die Verbesserung der im APACHE II Score erfassten Einzelparameter zustande kommen muss.

Aus diesem Grund analysierten wir in der Folge auch die Einzelparameter des Scores in Ihrem Verlauf von Tag 0 zu Tag 4. Für das, durch mittleren arteriellen Blutdruck und Herzfrequenz abgebildete, kardiovaskuläre System ergab sich keine Altersabhängigkeit. In allen Gruppen stieg der mittlere Blutdruck leicht an und die Herzfrequenz fiel ab. Dabei wiesen die Patienten zwischen 51-60 Jahren die höchste Herzfrequenz an Tag 0 und, gemeinsam mit den Patienten unter 50 Jahren, den stärksten Abfall im Verlauf auf.

In einem humanem Sepsis Modell von Krabbe et al. reagierten alte Patienten (61-69 Jahre) auf die i.v. Gabe von E-Coli-Endotoxin mit einem signifikant stärkeren Blutdruckabfall (sowohl systolisch als auch diastolisch) als junge Patienten (20-27 Jahre). Die Änderung der Herzfrequenz als Reaktion auf den Blutdruckabfall zeigte in dieser Studie keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen [57]. Als Ursache für dieses Phänomen beschrieben sie einen initial stärkeren Anstieg von

proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , gefolgt von einem langsameren Abfall wodurch es zu einer prolongierten Vasodilatation mit stärkerer Hypotension kommt. Nimmt man die sTNFRP 55 und 75 als direkt proportional für die TNF- $\alpha$  Spiegel an, konnten auch wir solch prolongiert erhöhte Zytokinspiegel nachweisen.

Mit mittleren arteriellen Blutdruckwerten zwischen 68 und 71 mmHg lagen die verschiedenen Altersgruppen in unserer Analyse im unteren Normalbereich. Den stärkeren Blutdruckabfall im Alter konnten wir also nicht nachvollziehen.

Bei erniedrigtem Blutdruck kommt es physiologischer Weise zu einem über Barorezeptoren und Sympathikus vermitteltem Anstieg der Herzfrequenz. So lagen auch die mittleren Herzfrequenzen in unserer Population in allen Altersgruppen sowohl an Tag 0 als auch an Tag 4 im tachykarden Bereich. Wie erwähnt boten die jungen Patienten unter 50 Jahren in unserer Analyse bei vergleichbarem Blutdruck die höchste Herzfrequenz an Tag 0, auch wenn dies keine statistische Signifikanz erreichte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass auch in unserer Population eine Einschränkung von kardialen Feedbacksystemen im Alter vorlag. Im Rahmen der physiologischen Herzalterung tritt eine von vorneherein erhöhte Ruhefrequenz und eine verminderte maximale Frequenz unter Belastung auf [58]. Es besteht also eine Herzfrequenzstarre bei eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität. Verschiedene andere Studien konnten, analog zu unseren Ergebnissen, bei alten Patienten ebenfalls einen verminderten Anstieg der Herzfrequenz als Reaktion auf einen gleich ausgeprägten Blutdruckabfall nachvollziehen [59].

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die SBITS-Studie nur das Vorhandensein eines katecholaminpflichtigen Schocks, nicht aber die Art und Dosierung der eingesetzten Katecholamine erfasst. Daher können sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz möglicherweise pharmakologischen Interventionen unterliegen und damit eine im Alter gestörte Blutdruck- und Herzfrequenzregulation möglicherweise modifiziert werden.

Ein nicht minder wichtiges Organ, stellt die Niere dar, die über die Regulation des Volumenstatus, die Exkretion diverser Stoffwechselprodukte und über die Sekretion diverser Hormone eine wichtige Rolle bei der Homöostase spielt. Dementsprechend wird auch deren Funktion im APACHE II Score erfasst. Hierzu werden die



Serumkreatininspiegel herangezogen. Die wichtige Rolle der Niere in der Prognoseabschätzung kritischer Kranker spiegelt sich auch darin wieder, dass im Rahmen eines Akuten Nierenversagens die Punkte für dieses Organsystem verdoppelt werden müssen.

In unserer Analyse sahen wir bezüglich der Kreatininwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen. Allerdings muß erwähnt werden, dass das Serumkreatinin gerade bei älteren Patienten im Rahmen des Muskelschwundes im Alter häufig falsch niedrig ist, die tatsächliche Nierenfunktion also überschätzt wird [58]. Unsere Analyse fand dementsprechend einen Unterschied zwischen den absoluten Kreatininwerten und der berechneten Kreatinin-clearance. So zeigte die Kreatinin-clearance nach Cockcroft und Gault, die das Alter und das Körpergewicht mit einbezieht, im Alter sehr wohl eine eingeschränkte Nierenfunktion. Zudem werden im APACHE II Score lediglich die reinen Laborwerte erfasst. Das heißt, dass durch Behandlungsmaßnahmen, wie zum Beispiel eine Hämodialyse, Kreatinin und den Harnstoff aus dem Blut entzogen werden kann und somit der Score positiv beeinflusst werden kann, obwohl die Nierenfunktion unverändert oder gar schlechter ist.

Somit muss man für die Veränderungen des APACHE II Scores feststellen, dass wir bei keinem der analysierten Parameter eine altersabhängige Veränderung fanden, die für sich genommen ausreichte, um die Veränderung des Gesamtscores zufriedenstellend zu erklären. Dies ist in unserer Analyse möglicherweise dadurch bedingt, dass für den einzelnen Patienten Score-relevante Veränderungen der Parameter, d.h. das Überschreiten eines Grenzwertes für die Punktberechnung, in einer Analyse der Mittelwerte der Differenz von Tag 0 zu Tag 4 nur unzureichend erfasst werden. Auch die unterschiedliche Gewichtung und die Grenzwerte für die Punktevergabe der einzelnen Parameter im Rahmen des Scores führt zu Problemen bei der statistischen Analyse, da eine Verbesserung des APACHE II Score z.B. nicht durch einen Anstieg des Blutdrucks um 5 mmHg ausgelöst wird, sondern der Blutdruck einen bestimmten Grenzwert überschreiten muss. Die geringere Mortalität und größeren physiologischen Reserven junger Patienten lassen sich also in unserer Arbeit statistisch nicht an einem einzelnen Organsystem festmachen.

Möglicherweise liegt dies auch daran, dass es im Rahmen des Alterungsprozesses zur sogenannten Homöostenose kommt [60]. Dieser Begriff beschreibt die geringeren, „eingeeengten“ Reserven des alten Menschen, und die damit verringerte Möglichkeit, auf interne oder externe Stimuli zu reagieren und äußert sich in einer eingeschränkten Funktionsreserve verschiedener Organsysteme. Durch diese Abnahme der physiologischen Reserven sorgt möglicherweise die Kombination verschiedener Organdysfunktionen bzw. die schnellere Rekompensation bei jungen Patienten zu dem bei jüngeren Patienten stärker ausgeprägten Abfall des APACHE II Scores von Tag 0 zu Tag 4.

Das im klinischen Alltag beobachtete schlechtere Outcome von alten Patienten mit Sepsis und schwerer Sepsis konnten wir auch durch den geringeren Abfall des APACHE II Scores in dieser Altersgruppe nachvollziehen.

Insgesamt muss jedoch gesagt werden, dass sich dieser geringere Abfall bei alten Patienten in unserer Analyse nicht in einer höheren Mortalität im Alter niederschlug. Dies hängt möglicherweise mit den sehr geringen Unterschieden zwischen den Altersgruppen von maximal 2,46 Punkten zwischen Gruppe 1 und Gruppe 4 an Tag 0 zusammen. Auch die Dynamik von Tag 0 zu Tag 4 lag maximal um 3,24 Punkte auseinander. Hier besteht also ein altersabhängiger Unterschied der auch signifikant ist. Vorangegangene Studien zeigten allerdings die prognostische Relevanz eines Unterschiedes von 4 oder mehr Punkten [21].

Die Spannweite der APACHE II Werte lag an Tag 0 zwischen 26,7 Punkten in Gruppe 1 und 28,73 Punkten in Gruppe 4. Der APACHE II Score prognostiziert für diese Punktwerte zwischen 25 und 29 eine Mortalität von ca. 55%.

In unsere Analyse zeigte sich eine Mortalitätsrate bis Tag 28 von 31,8% in der Gruppe der unter 50 Jährigen Patienten, bei den Gruppen zwischen 51 und 60 waren es 36,6% und bei den 61 bis 70 Jährigen 41,7%. Bis hierhin könnte man also einen Trend zu einer höheren Sterblichkeit im Alter vermuten, allerdings wies die älteste Gruppe der über 70 Jährigen mit 35,3 % die zweitniedrigste Mortalitätsrate auf, sodass sich keine signifikante Altersabhängigkeit der Mortalitätsrate bestätigte. Möglicherweise wurde die geringere Letalität der alten Patienten durch das gehäufte Auftreten von Sepsisformen

mit geringerer Letalität, wie z.B. Urosepsis verursacht. Eine Differenzierung der Sepsisursache erfolgte in unserer Analyse jedoch nicht.

Insgesamt wurde also die 28-Tage-Mortalität vom APACHE II Score in unserer Studie überschätzt. Auch die SBITS-Studie lag mit Ihrer Mortalitätsrate von 39,3% (IgG-Gruppe) bzw. 37,3% (Placebo-Gruppe) niedriger als die vom APACHE II Score prognostizierte Letalität von 55% [21], sodass hier möglicherweise eine durch die Einschlusskriterien bedingter Effekt vorliegt. Allerdings zeigten auch andere Studien, dass gerade bei alten Patienten der APACHE II Score eine gewisse Unschärfe aufweist und dazu neigt, die Mortalität von alten Patienten zu überschätzen [58, 61]. Zudem bestätigen auch verschiedene Studien, dass der Grund der Aufnahme und vor allem die Schwere des Organversagens für die Prognose deutlich relevanter ist als das Alter des Patienten [58, 62].

Wie erwähnt, sahen wir eine Score-immanente Altersabhängigkeit des APACHE II Score an Tag 0, die zu höheren APACHE II Werten bei den über 70 Jährigen führte.

Wir betrachteten in einer weiteren Analyse den Verlauf des APACHE II Scores in Abhängigkeit vom Überleben bis Tag 28. Wir konnten zeigen, dass bei überlebenden Patienten der Apache II score um über 4 Punkte abfällt, wohingegen er bei den bis Tag 28 verstorbenen Patienten, abgesehen von der Altersgruppe der unter 50 jährigen, anstieg. Wir konnten also die in verschiedenen Studien beschriebene prognostische Relevanz einer Reduktion des APACHE II Scores von Tag 0 zu Tag 4 über alle Altersgruppen hinweg nachvollziehen [35, 21].

**Zusammenfassend** konnten wir **bezüglich des Alterseinflusses** im initialen Krankheitsverlauf einen **deutlich schwächeren Abfall des Scores bei älteren Patienten feststellen**, welcher möglicherweise durch das **Phänomen der altersbedingten Homöostenose**, also der Verringerung der physiologischen Reserven im Alter zu erklären ist. Ein Einfluss auf die Mortalität konnte in dieser Arbeit jedoch nicht gezeigt werden, ebenso wenig wie ein bestimmter Parameter oder ein Organsystem identifiziert werden konnte, welches für den altersbedingten Unterschied verantwortlich war.

Analog zur Analyse des Apache II Scores in Abhängigkeit vom Alter stellten wir bei den Überlebenden auch hier einen stärkeren Abfall bei jungen Patienten gegenüber alten Patienten fest. So fiel der Score bei überlebenden Patienten unter 50 Jahren um 7,9 Punkte ab, bei überlebenden über 70 Jahren hingegen nur um 4,9 Punkte. In der Gruppe der bis Tag 28 verstorbenen Patienten bestand dagegen kein Zusammenhang mit dem Alter, auch wenn hier die jüngsten Patienten einen geringen Abfall um 1,59 Punkte verzeichnen konnten.

Um genauer zu differenzieren, welche physiologischen Parameter sich bei den Überlebenden Patienten verbesserten betrachteten wir die Einzelparameter des APACHE II Scores und konnten dabei einen signifikant stärkeren Abfall der Leukozyten bei Überlebenden feststellen. Tendenziell kam es auch zu einem stärkeren Abfall - initial über alle Gruppen hinweg - der erhöhten Körpertemperatur, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. In der longitudinalen Betrachtung der vorliegenden hämodynamischen Parameter war ein stärkerer Anstieg des mittleren Blutdrucks bei Überlebenden festzustellen, der allerdings ebenfalls keine Signifikanz erreichte. Ohne Kenntnisse von Art und Dosierung der eingesetzten Katecholamine ist es hier jedoch schwierig, zu entscheiden ob dies altersbedingt oder ein Therapieeffekt ist. Die maximale Herzfrequenz hingegen zeigte sich als prognostisch relevanter Faktor mit einem stärkeren Abfall bei überlebenden Patienten. Dies steht in Einklang mit anderen Studien, die eine erhöhte Herzfrequenz als unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte 28 Tage Mortalität identifizierten [63].

Ob die Leukozytenzahl und die Herzfrequenz alleine ausreichen, um den deutlich stärkeren Abfall des Scores um über 4,9 Punkte bei den Überlebenden zu erklären ist nicht sicher zu klären. Analog zu der oben aufgeführten Analyse der altersabhängigen Veränderungen des APACHE II Scores ist dies möglicherweise dadurch bedingt, dass die Analyse der Mittelwerte und deren Differenzen keine Aussage über eine score-verbessernde Überschreitung eines Grenzwertes erlaubt und die verschiedenen Items zudem verschieden schwer gewichtet werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass der APACHE II Score in unserer Analyse ebenso wie in der Gesamtauswertung der SBITS-Studie die Mortalität unterschätzte und das ein Abfall um 4 Punkte von Tag 0 zu Tag 4 eindeutig mit einer günstigeren Prognose

verbunden ist. Sowohl die Herzfrequenz als auch die Leukozytenzahl stellten hierbei die wichtigsten Parameter für den Abfall des Scores dar.

### **5.3 Einfluss der Therapie mit IgG auf die Immunantwort**

Die SBITS Studie, auf der die vorliegende Arbeit basiert, war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Gabe von intravenösem Immunglobulin G bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. Sie konnte zeigen, dass die i.v.-Gabe von IgG den IgG-Plasmaspiegel an Tag 4 signifikant erhöht.

Der primäre Endpunkt der Studie war die 28-Tage-Letalität. Als sekundäre Endpunkte wurden die Letalität am Tag 7, der Verlauf der Sepsis anhand der Zahl der positiven Sepsiskriterien und des Sepsisscores, der Verlauf der Krankheitsschwere anhand des APACHE II Score sowie der Verlauf der Lungenfunktion anhand der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und der alveolo-arteriellen Sauerstoffdifferenz definiert. In der Analyse konnte keine signifikante Verbesserung der 28-Tage-Letalität gezeigt werden. Auch bezüglich der sekundären Endpunkte ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ivIgG- und der Placebo-Gruppe. Die Gabe von ivIgG hatte auch keine Auswirkung auf die Serum-Spiegel verschiedener Inflammationsparameter wie IL-6, TNFRP 55 und TNFRP 75.

In dieser Arbeit konnten wir die signifikant stärkere Erhöhung der IgG-Plasmaspiegel durch IgG Gabe im Vergleich zu Placebo nachvollziehen. Diese scheinbar banale Beobachtung zeigt, dass die Pharmakologie der Immunglobulingabe – das Anheben des Serum-IgG-Spiegels - auch im Falle einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks die erhofften Ergebnisse bringt und dass man durch Verabreichung von Immunglobulinen die Serumspiegel unabhängig vom Alter des Patienten in gleicher Ausprägung signifikant anheben kann.

In den Analysen der Inflammationsparametern sahen wir über alle Altersgruppen hinweg einen stärkeren Abfall der Leukozytenzahl von Tag 0 zu Tag 4 in der Verumgruppe. Diese Ergebnis fand sich auch in der originalen SBITS-Publikation [21]. Experimentelle Studien zeigten, dass intravenös verabreichtes IgG in vitro antiproliferative Effekte auf T-Zellen hat [64], und sowohl antigenabhängige als auch

antigenunabhängige Proliferation unterdrücken kann. Des Weiteren scheint ivIgG in vitro auch in der Lage zu sein, in bestimmten B- und T-Zelllinien Apoptose, d.h. einen kontrollierten Zelluntergang einzuleiten [65]. Möglicherweise ist also die Verminderung der Leukozytenzahl eine direkte Wirkung des intravenösen Immunglobulin G.

Bezüglich des löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteins (sTNFRP) 55 stellten wir einen signifikant stärkeren Anstieg in der Placebogruppe fest. Dies zog sich durch alle Altersgruppen, ein Trend hin zu einer Altersabhängigkeit war dementsprechend nicht festzustellen. Wie oben erwähnt, wird dieses Protein als Reaktion auf einen Anstieg von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  ausgeschüttet. TNF- $\alpha$  ist eines der ersten und wichtigsten Zytokine in der Entwicklung einer Inflammation wie beispielsweise der Sepsis und wird u.a. als Reaktion auf die Exposition des Immunsystems gegenüber Endotoxinen gebildet. Wie im Kapitel 1.2. erwähnt, sind Immunglobuline in der Lage, diese Endotoxine zu neutralisieren [13], die Zytokinproduktion zu inhibieren oder in Richtung einer antiinflammatorischen Reaktion mit verstärkter Interleukin-10 Produktion zu modifizieren [17]. Dementsprechend wäre es möglich, dass die Gabe von ivIgG durch die Bindung und Neutralisation von Endotoxinen sowie der vermehrten Produktion antiinflammatorischer Zytokine wie IL-10 die Immunantwort abschwächt und damit weniger TNF- $\alpha$  ausgeschüttet wird. Die Serumspiegel der sTNFRP-55 und -75 verlaufen dem TNF- $\alpha$ -Level direkt proportional [47]. Die in dieser Analyse verringerten sTNFRP-55 und 75-Spiegel könnten also ein indirekter Hinweis auf eine durch ivIgG-Gabe attenuierten Immunreaktion und damit einhergehende niedrigere TNF- $\alpha$ -Spiegel sein. Insgesamt könnten diese Ergebnisse auf eine bessere Kontrolle der Inflammationsreaktion in der Verumgruppe hindeuten, die im Rahmen einer initial überschießenden Immunreaktion für die Sepsis-Kaskade verantwortlich ist (siehe Abb. 2 und Kapitel 1.1.)

Einschränkend muss hierbei jedoch erwähnt werden, dass es uns ebenso wenig wie der ursprünglichen SBITS-Studie gelang, einen Mortalitätsvorteil für die Gruppe, die eine Therapie mit ivIgG erhielt, nachzuweisen. In der nach Outcome stratifizierten Analyse stellten wir dennoch in allen Altersgruppen eine prognostische Relevanz eines IgG-Anstiegs fest, da Patienten, die bis Tag 28 überlebten, einen signifikant höheren IgG-Anstieg aufwiesen.

Dies würde die ursprüngliche Theorie, dass niedrige IgG Spiegel prognostisch ungünstig und mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind, indirekt unterstützen und korreliert mit den Ergebnissen von Taccone et al. [66].

Wie bereits erwähnt, konnte sich in unserer Studie die prognostische Relevanz des IgG-Anstieges jedoch in keiner Altersgruppe in eine Mortalitätsreduktion in der Verumgruppe niederschlagen. Dies scheint auf den ersten Blick paradox, allerdings existieren bei einem Eingriff in das komplexe System der Immunabwehr entsprechend viele Störgrößen, die das Ergebnis beeinflussen können. Da sich der Fokus dieser Arbeit v.a. auf die altersabhängigen Unterschiede der Immunantwort konzentrierte wurden diese in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst.

Eine mögliche Erklärung für die ausbleibende Mortalitätsreduktion durch die IgG-Therapie trotz einer prognostischen Relevanz eines IgG-Anstiegs könnte auch eine höhere Effektivität des intrinsisch produzierten IgG im Vergleich zu dem therapeutisch zugeführten ivIgG sein.

Da sich die IgG-Erhöhung bei Überlebenden auch in der Placebogruppe zeigte ist es weiterhin möglich, dass die die IgG Erhöhung bei überlebenden Patienten durch eine insgesamt stärkere Aktivierung des Immunsystems zustande kommt und nur Ausdruck einer effektiveren Immunantwort ist.

Andererseits sahen wir, unabhängig vom Alter, eine geringe Verbesserung der Krankheitsschwere, gemessen am stärkeren Abfall des APACHE II Scores in der Verum-Gruppe, was zu der Theorie einer Mortalitätsenkung durch ivIgG passen würde. Möglicherweise besteht also eine diskrete Mortalitätsreduktion, die jedoch zu gering ist, um sie mit der Fallzahl der SBITS-Studie bzw. unserer Analyse nachzuweisen. Bereits in der SBITS-Studie postulierten Werdan et al., das zum Nachweis einer Mortalitätsreduktion von ca. 10% Fallzahlen von sechs- bis siebentausend Patienten nötig wären [21], was von der praktischen Durchführung her kaum möglich scheint.

Auch in der vorhandenen Literatur wird die Wirkung von ivIgG-Präparationen bei schwerer Sepsis und septischem Schock kontrovers diskutiert. Kleinere Studien zeigten eine Mortalitätsenkung wohingegen große prospektive, randomisierte Studien, darunter auch die SBITS-Studie, keine Überlebensvorteile zeigten. Erst in

Metaanalysen zeigte sich eine Mortalitätsreduktion auf ein relatives Risiko von 0,85 [24]. Da zudem noch IgM-angereicherte Präparationen existieren die in den Metaanalysen eine stärkere Mortalitätsreduktion zeigten, empfehlen die aktuellen Leitlinien zur Therapie der Sepsis die Gabe von ivIgG nicht [2].

**Zusammenfassend führt die Gabe von intravenösem Immunglobulin G also in allen Altersgruppen zu einem vergleichbaren und bis Tag 4 anhaltenden Anstieg der Immunglobulin-G-Serumspiegel.** Zudem kann die Gabe von Immunglobulinpräparaten zur adjunktiven Therapie möglicherweise über eine Modifizierung der Immunantwort eine Reduktion von Leukozytenzahl und sTNFRP herbeizuführen und damit eventuell eine überschießende Immunantwort abzuschwächen.

Auch im Kontext der Immunseneszenz und der damit einhergehenden im Alter attenuierten Immunantwort auf eine schwere Sepsis bzw. einen septischen Schock zeigte sich aber keine Reduktion der Mortalität durch ivIgG.

#### **5.4. Veränderungen der Inflammationsparameter bei Überlebenden und bis Tag 28 verstorbenen Patienten**

Unabhängig von der Gabe von Immunglobulin G sahen wir bei den bis Tag 28 verstorbenen Patienten einen Anstieg von Leukozytenzahl sowie sTNFRP 55 und 75 während diese Parameter bei den Überlebenden eher abfielen. Bei der Leukozytenzahl sahen wir bei den Überlebenden Patienten einen nicht signifikanten Trend hin zu einem mit -1,66 Gpt/l stärkerem Abfall bei den Patienten über 70 Jahren im Vergleich zu den Patienten unter 50 Jahren mit lediglich -0,37 Gpt/l. Bei der Leukozytenzahl der bis Tag 28 verstorbenen Patienten fanden wir einen weniger stark ausgeprägtem Anstieg bei den alten Patienten. Die löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteine 55 und 75 zeigten dahingegen keinen Unterschied zwischen den Altersgruppen. Insgesamt waren also die Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten deutlich größer als die Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen. Auch De Pablo et al. fanden 2009 in einer Analyse verschiedener Zytokine bei Patienten mit septischem Schock deutlich erhöhte Tumornekrosefaktorrezeptorproteinspiegel bei versterbenden Patienten im Vergleich zu Überlebenden [67]. Dies könnte zum einen ein Hinweis auf eine besser kontrollierte Infektion sein, zum anderen aber auch einfach ein Hinweis auf eine weniger überschießende Immunreaktion bei



den Überlebenden und eine Hyperinflammation bei den versterbenden Patienten. Zwar hatten überlebende Patienten signifikant höhere IgG-Spiegel, ein Unterschied bezüglich der Mortalität zeigte sich nicht. Es kam gemessen am APACHE II Score, zu einer Reduktion der Krankheitsschwere. Dies scheint jedoch unabhängig vom Alter und der damit einhergehenden Immunseneszenz der Fall zu sein.

## 6. Zusammenfassung

Die schwere Sepsis und der septische Schock bleiben trotz aller Verbesserungen, trotz neuer Pharmaka und Therapiestrategien Krankheitsbilder mit einer hohen Letalität. Dies gilt umso mehr für alte und sehr alte Patienten die zum einen ein fast 13fach höheres Risiko haben, an einer Sepsis zu erkranken [8] und zum anderen mit einer Mortalität von knapp 30% bei schwerer Sepsis und septischem Schock auch noch eine um das eineinhalbfache erhöhte Mortalität aufweisen [8]. Trotz eines Rückgangs in der Letalität dieser schweren systemischen Erkrankung sind im Rahmen der demographischen Entwicklung in den westlichen Industrienationen für die Zukunft steigende Inzidenzen und Letalitätsraten für die Sepsis, die schwere Sepsis und den septischen Schock zu erwarten [39].

Eine der Ursachen hierfür ist die im Alter veränderte Funktion des Immunsystems, sowohl des innaten (angeborenen) als auch des adaptiven Immunsystems, wodurch es zu einer verminderten Wirkung von Impfstoffen, einer erhöhten basalen Inflammation und einer attenuierten Immunabwehr kommt [26]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die altersabhängige Veränderung der Immunantwort auf die schwere Sepsis und den septischen Schock anhand der Patienten der SBITS-Studie [21] untersucht werden. Zudem sollte der APACHE II Score als Maß für die Krankheitsschwere und die Beeinträchtigung einzelner Organsysteme in den verschiedenen Altersgruppen analysiert werden. Zusätzlich betrachteten wir in den Altersgruppen die Auswirkung einer Gabe von intravenösem Immunglobulin G auf die Inflammationsparameter.

Bei der Beurteilung der Funktionalität des Immunsystems von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock griffen wir auf die erfassten Inflammationsparameter der SBITS-Studie zurück. Neben laborchemisch ermittelten Parametern wie den Leukozyten, den IL 6-Serumspiegel und der Serumspiegel der TNF-Rezeptorproteine 55 und 75 (TNFRP 55 und 75) stand uns die Körpertemperatur als sequenziell erfasster Vitalparameter zu Verfügung.

Für 540 der 647 Patienten der SBITS waren diese Werte an Tag 0 verfügbar. Diese Patienten schlossen wir in unserer retrospektive Analyse ein und teilten sie in vier Altersgruppen ein (<50 Jahre, 51-60 Jahre, 61-70 Jahre und >70 Jahre).

Dabei sahen wir einen im Alter reduzierten Temperaturanstieg, sowie an Tag 0 signifikant erhöhte Spiegel der löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteine 55 und 75, die im Trend auch noch an Tag 4 erhöht waren. Bezüglich der Leukozytenzahlen fanden wir bei insgesamt nur geringen Veränderungen von +0,9 bis -0,9 Gpt/l einen schwachen Trend zu einem altersabhängigen Abfall von Tag 0 zu Tag 4. Da die Spiegel der Tumornekrosefaktorrezeptorproteine mit dem proinflammatorischem Tumornekrosefaktor- $\alpha$  proportional verlaufen, werteten wir unsere Befunde als Zeichen einer initialen Hyperinflammation, die auch an Tag 4 noch nachzuweisen war.

Zur Abbildung altersabhängiger unterschiedlich schwerer Krankheitsverläufe verwendeten wir den APACHE II Score und seinen Verlauf von Tag 0 zu Tag 4. Dabei zeigte sich ein deutlich stärkerer Abfall des Scores, d.h. eine Reduktion der Krankheitsschwere von Tag 0 zu Tag 4 bei jungen Patienten. Dies konnte sich, möglicherweise aufgrund des geringen Unterschiedes von nur 2,46 Punkten an Tag 0, jedoch nicht in einer Mortalitätsreduktion niederschlagen. Wir zogen in der Folge die Einzelparameter des Scores heran, um zu analysieren, ob möglicherweise ein bestimmtes, von den Items abgebildetes Organsystem für den stärkeren Abfall verantwortlich war. Dabei konnten wir keinen Einzelparameter isolieren, der die altersabhängigen Veränderungen erklärte. Wir sahen dies im Zusammenhang mit der im Alter auftretenden Einschränkung der physiologischen Reserven, der sogenannten Homöostase, die alle Organsysteme gleichermaßen betrifft.

Da die Therapie mit intravenösem Immunglobulin G Gegenstand der ursprünglichen SBITS-Studie war und diese Therapie immunmodulatorisch wirkt, untersuchten wir zudem, ob die einzelnen Altersgruppen im Rahmen einer möglichen Immunseneszenz unterschiedlich auf die Gabe von ivIgG reagierten. Dabei sahen wir keinerlei Unterschied zwischen den verschiedenen Altersgruppen. In allen Altersgruppen der Verumgruppe zeigten sich niedrigere sTNFRP 55 und 75 Spiegel an Tag 4 sowie ein stärkerer Abfall der Leukozyten im Sinne einer besser kontrollierten Inflammation. Überlebende Patienten wiesen zwar von Tag 0 zu Tag 4 einen signifikant höheren Anstieg der IgG-Spiegel auf, jedoch transferierte sich dies analog zur SBITS-Studie nicht in einer Mortalitätsverbesserung in der Therapiegruppe oder in einer der untersuchten Altersgruppen.

In **Zusammenschau** unserer Daten und der vorhandenen Literatur scheint also die akute Immunantwort im Alter definitiv alteriert. Gekennzeichnet wird sie durch eine prolongierte hyperinflammatorische Zytokinantwort, messbar anhand erhöhter TNF- $\alpha$  [48, 43] oder indirekt anhand erhöhter sTNFRP 55 und 75. Dies wird möglicherweise durch eine im Alter grundsätzliche erhöhte basale Inflammation sowie gestörte Feedbackmechanismen verursacht. Einen Unterschied zwischen jungen und alten Patienten in der Reaktion auf die Gabe von intravenösem IgG konnten wir nicht feststellen.

Des Weiteren ließen sich die im Alter oftmals schwereren Krankheitsverläufe anhand eines höheren APACHE II Score nachvollziehen. Hierfür scheint kein einzelnes Organsystem verantwortlich zu sein, sondern vielmehr die im Rahmen der Homöostase im Alter nachlassenden physiologischen Reserven. Letzteres dürfte auch für die schwächere Krankheitsbewältigung des älteren Patienten verantwortlich sein, welche erstmals anhand des geringeren APACHE II Score-Abfalls in den ersten vier Tagen objektiviert werden konnte. Dennoch scheint die Mortalität weniger durch das Alter an sich als durch den Schweregrad der Erkrankung und des Organversagens verursacht.

Alter an sich ist sicherlich keine Erkrankung, dennoch bleibt es, gerade in Hinblick auf den demographischen Wandel und die damit einhergehende wachsende Zahl alter und sehr alter Patienten, wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass sich der alte Patient in seiner Symptompräsentation, seiner Immunantwort, seinen physiologischen Reserven und dem Krankheitsverlauf deutlich von jüngeren Patienten unterscheidet, auch wenn sich in unserer Untersuchung kein Einfluss der Immunseneszenz auf die Mortalität zeigte.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1]Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 4:1250–1256
- [2]Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H, Bardutzky J, Dempfle CE, 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 (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)). *Anästhesist.* 4:347-70
- [3]Thomas L (1972) *Germ. N. Engl. J. Med.* 11:553–555
- [4]Werdan K, Schuster H, Müller-Werdan U) *Sepsis und MODS.* 4 Auflage, Springer Medizin, Heidelberg (2005)
- [5]Hotchkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2:138–150
- [6]Engel C, Brunkhorst FM, Bone H, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruending M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 4:606–618
- [7]Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 16:1546–1554
- [8]Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006) The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit. Care Med.* 1:15–21
- [9]Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 19:1368–1377
- [10]Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun.Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT,

- Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 1:296–327
- [11] Brunkhorst FM, Gastmeier P, Kern W, Krüger W, Mayer K, Weimann A, Welte T, Putensen C, Werdan K, Reinhart K (2010) Prävention und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Internist* 7:925–932
- [12] Hof H, Dörries R, Geginat G: *Medizinische Mikrobiologie*. 3 Auflage, Thieme, Stuttgart (2005)
- [13] Norrby-Teglund A, Basma H, Andersson J, McGeer A, Low DE, Kotb M (1998) Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G: implications for therapeutic efficacy. *Clin. Infect. Dis.* 3:631–638
- [14] Oesser S, Schulze C, Seifert J (1999) Protective capacity of an IgM/IgA-enriched polyclonal immunoglobulin-G preparation in endotoxemia. *Res. Exp. Med.* 6:325–339
- [15] Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR (1999) Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* 3:942–951
- [16] Garbett ND, Munro CS, Cole PJ (1989) Opsonic activity of a new intravenous immunoglobulin preparation: Pentaglobin compared with sandoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 1:8–12
- [17] Sibénil S, Elluru S, Negi V, Ephrem A, Misra N, Delignat S, Bayary J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV (2007) Intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases: more than mere transfer of antibodies. *Transfus. Apher. Sci.* 1:103–107
- [18] Negi V, Elluru S, Sibénil S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV (2007) Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J. Clin. Immunol.* 3:233–245
- [19] 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. *Surgery* 1:24–31
- [20] Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dt. Ärzte-Verl., Köln (2009)
- [21] Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Müller-Werdan U (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit. Care Med.* 12:2693–2701
- [22] Pidal J, Gøtzsche PC (2004) Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 1:38–46
- [23] Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A (2007) Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 12:2686–2692
- [24] Kreyman KG, Heer G de, Nierhaus A, Kluge S (2007) Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.* 12:2677-2684
- [25] Hakim FT, Gress RE (2007) Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens* 3:179–189
- [26] Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B (2009) The aging of the immune system. *Transpl. Int.* 11:1041–1050
- [27] O'Mahony L, Holland J, Jackson J, Feighery C, Hennessy TP, Mealy K (1998) Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. *Clin. Exp. Immunol.* 2:213–219
- [28] Wick G, Jansen-Dürr P, Berger P, Blasko I, Grubeck-Loebenstien B (2000) Diseases of aging. *Vaccine* 16:1567–1583
- [29] Aw D, Silva AB, Palmer DB (2007) Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 4:435–446
- [30] Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD (2007) Immunosenescence of ageing. *J. Pathol.* 2:144–156
- [31] Powers DC (1993) Influenza A virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity declines with advancing age. *J. Am. Geriatr Soc* 1:1–5

- [32] Colonna-Romano G, Aquino A, Bulati M, Di Lorenzo G, Listì F, Vitello S, Lio D, Candore G, Clesi G, Caruso C (2006) Memory B cell subpopulations in the aged. *Rejuvenation Res.* 1:149–152
- [33] Listì F, Candore G, Modica MA, Russo M, Di Lorenzo G, Esposito-Pellitteri M, Colonna-Romano G, Aquino A, Bulati M, Lio D, Franceschi C, Caruso C (2006) A study of serum immunoglobulin levels in elderly persons that provides new insights into B cell immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*:487–495
- [34] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 10:818–829
- [35] Pilz G, Werdan K (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 5:253–262
- [36] Simm A (2011) Geriatrie: eine Einführung aus gerontologischer Sicht. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 49:2549–2553
- [37] Abdulla W: *Interdisziplinäre Intensivmedizin*. 3 Auflage, Elsevier, Urban & Fischer, München (2007)
- [38] Mocchegiani E, Corsonello A, Lattanzio F (2010) Frailty, ageing and inflammation: reality and perspectives. *Biogerontology* 5:523–525
- [39] Opal SM, Girard TD, Ely EW (2005) The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin. Infect. Dis.*:S504-12
- [40] Darowski A, Weinberg JR, Guz A (1991) Normal rectal, auditory canal, sublingual and axillary temperatures in elderly afebrile patients in a warm environment. *Age Ageing* 2:113–119
- [41] Norman DC (2000) Fever in the elderly. *Clin. Infect. Dis.* 1:148–151
- [42] Castle SC, Norman DC, Yeh M, Miller D, Yoshikawa TT (1991) Fever response in elderly nursing home residents: are the older truly colder? *J. Am. Geriatr. Soc.* 9:853–857
- [43] Krabbe KS, Bruunsgaard H, Hansen CM, Møller, K, Fonsmark L, Qvist J, Madsen PL, Kronborg G, Andersen HQ, Skinhøj P, Pedersen BK et al. (2001) Ageing is associated with a prolonged fever response in human endotoxemia. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2:333–338
- [44] Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H (2004) Inflammatory mediators in the elderly. *Exp. Gerontol.* 5:687–699
- [45] Aderka D, Sorkine P, Abu-Abid S, Lev D, Setton A, Cope AP, Wallach D, Klausner J (1998) Shedding kinetics of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors after



- systemic TNF leaking during isolated limb perfusion. Relevance to the pathophysiology of septic shock. *J. Clin. Invest.* 3:650–659
- [46]Marik PE, Zaloga GP (2001) The effect of aging on circulating levels of proinflammatory cytokines during septic shock. *Norasept II Study Investigators. J. Am. Geriatr. Soc.* 1:5–9
- [47]Aderka D (1996) The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 3:231–240
- [48]Bruunsgaard H, Skinhøj P, Qvist J, Pedersen BK (1999) Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *J. Infect. Dis.* 2:551–554
- [49]Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, Penninx B, Pahor M, Wallace R, Havlik RJ (1999) Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 6:639–646
- [50]Hager K, Machein U, Krieger S, Platt D, Seefried G, Bauer J (1994) Interleukin-6 and selected plasma proteins in healthy persons of different ages. *Neurobiol. Aging* 6:771–772
- [51]Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, Lord JM, Shaw AC (2009) Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* 7:325–333
- [52]Hartsock RJ, Smith EB, Petty CS (1965) Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest. A study made from 177 cases of sudden death examined by necropsy. *Am. J. Clin. Pathol.*:326–331
- [53]Lazuardi L, Jenewein B, Wolf AM, Pfister G, Tzankov A, Grubeck-Loebenstien B (2005) Age-related loss of naive T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology* 1:37–43
- [54]Weksler ME, Goodhardt M, Szabo P (2002) The effect of age on B cell development and humoral immunity. *Springer Semin. Immunopathol.* 1:35–52
- [55]Grubeck-Loebenstien B, Wick G (2002) The aging of the immune system. *Adv. Immunol.* 243–284
- [56]Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Wright L, Alzola C, Knaus WA (1998) Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit. Care Med.* 8:1317–1326

- [57]Krabbe KS, Bruunsgaard H, Qvist J, Hansen CM, Møller K, Fonsmark L, Madsen PL, Kronborg G, Frandsen U, Andersen HØ, Skinhøj P, Pedersen BK (2001) Hypotension during endotoxemia in aged humans. *Eur. J. Anaesthesiol* 9:572–575
- [58]Müller-Werdan U, Klöss T, Meisel M (2011) Medizinisch-geriatrische Aspekte in der Intensivtherapie alter Patienten. *Med. Klin.* 1:10–15
- [59]Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G (1994) Alterations in neural cardiovascular control mechanisms with ageing. *J. Hypertens. Suppl.* 6:S13-7
- [60]Resnick NM, Marcantonio ER (1997) How should clinical care of the aged differ? *Lancet* 9085:1157–1158
- [61]Sikka P, Jaafar WM, Bozkanat E, El-Solh AA (2000) A comparison of severity of illness scoring systems for elderly patients with severe pneumonia. *Intensive Care Med.* 12:1803–1810
- [62]Rooij SE de, Govers A, Korevaar JC, Abu-Hanna A, Levi M, Jonge E de (2006) Short-term and long-term mortality in very elderly patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 7:1039–1044
- [63]Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, Werdan K, Ebelt H (2012) Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study. *Clin. Res. Cardiol.* 2:139–147
- [64]van Schaik IN, Lundkvist I, Vermeulen M, Brand A (1992) Polyvalent immunoglobulin for intravenous use interferes with cell proliferation in vitro. *J. Clin. Immunol.* 5:325–334
- [65]Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, et al. (1998) Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J. Immunol.* 7:3781–3790
- [66]Taccone FS, Stordeur P, Backer D de, Creteur J, Vincent J (2009) Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* 4:379–385
- [67]Pablo R de, Monserrat J, Reyes E, Diaz-Martin D, Rodriguez Zapata M, Carballo F, de la Hera A, Prieto A, Alvarez-Mon M (2011) Mortality in patients with septic shock correlates with anti-inflammatory but not proinflammatory immunomodulatory molecules. *J. Intensive Care Med.* 2:125–132

## 8. Thesen

1. In der retrospektiven Analyse einer großen, multizentrischen Studie zeigten ältere Patienten keine höhere Letalität als jüngere Patienten.
2. Bei älteren Patienten kommt es von Tag 0 zu Tag 4 zu einer verzögerten Auflösung des MODS, d.h. einem signifikant schwächerem Abfall der Krankheitsschwere, gemessen anhand des Verlaufs des APACHE II Scores.
3. Ein bestimmter Einzelparameter, der für diesen stärkeren Abfall verantwortlich ist, kann nicht identifiziert werden. Mögliche Ursache hierfür ist das Phänomen der Homöostenose, also die eingeschränkten physiologischen Reserven aller Organsysteme des alten Menschen, Dieses konnte mit einem um 4 Punkte geringeren APACHE II Abfall erstmals quantifiziert werden.
4. Bei älteren Patienten fällt der Anstieg der Körpertemperatur als Reaktion auf eine Infektion signifikant geringer aus als bei jüngeren Patienten.
5. Ältere Patienten weisen an Tag 0 signifikant höhere Spiegel der löslichen Tumornekrosefaktorrezeptorproteine 55 und 75 auf. Da diese Spiegel proportional zu dem proinflammatorischem Zytokin TNF- $\alpha$  verlaufen, kann man bei älteren Patienten von einer initialen Hyperinflammation ausgehen. Im Trend ist diese Hyperinflammation auch noch an Tag 4 nachzuweisen.
6. Insgesamt zeigte sich bezüglich der innaten Immunität nur eine moderate Änderung im Sinne einer Hyperinflammation
7. Die humorale Immunität, gemessen anhand der IgG-Spiegel zeigte keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen.
8. Die Gabe von intravenösem IgG führt in allen Altersgruppen zu einem vergleichbaren Anstieg der IgG-Spiegel, die Pharmakologie der Immunglobulintherapie funktioniert also unabhängig vom Alter.
9. Überlebende wiesen sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe der ursprünglichen SBITS-Studie einen höheren IgG-Anstieg von Tag 0 zu Tag 4 auf als bis Tag 28 verstorbene Patienten. Ein IgG Anstieg zeigte sich also als prognostisch relevant.

10. Ein Mortalitätsvorteil für die ivIgG Therapie konnte in keiner Altersgruppe gezeigt werden. Dies liegt möglicherweise an einer zu geringen Fallzahl der SBITS-Studie bei nur geringer Mortalitätsreduktion. Zudem könnte intrinsisch produziertes IgG effektiver als therapeutisch verabreichtes IgG sein sowie die IgG-Erhöhung bei überlebenden Patienten lediglich Ausdruck einer effektiveren Immunantwort sein. Insgesamt unterliegt die Immunantwort bei schwerer Sepsis einer Vielzahl von Einflussfaktoren, die in dieser Arbeit nicht alle erfasst werden konnten.

11. Bis Tag 28 überlebende Patienten weisen von Tag 0 zu Tag 4 einen Abfall des APACHE II Score auf. Bis Tag 28 verstorbene Patienten steigen hingegen eher an. Ein Abfall der maximalen Herzfrequenz von Tag 0 zu Tag 4 zeigte sich hier als prognostisch besonders relevant.

12. Zusammenfassend sahen wir deutliche Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen älteren und jungen Patienten sowie eine initiale Hyperinflammation bei älteren Patienten. Die humorale Immunantwort – gemessen anhand der IgG-Spiegel – unterschied sich nicht von jüngeren Patienten.

13. Ein hochgradiger Einfluss der Immunseneszenz auf das Überleben der Patienten lässt sich anhand unserer Untersuchung nicht nachvollziehen.

## 9. Lebenslauf

Name:	Maximilian Päsler
Geburtsdatum/Ort:	20.5.1983 in Lichtenfels
Staatsbürgerschaft:	deutsch
Familienstand:	ledig
Anschrift:	Pillenreutherstr. 72 90459 Nürnberg
Seit 4/2010	Assistenzarzt in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Universität Halle (Kardiologie, Angiologie internistische Intensivmedizin und Sportmedizin)
2009	2. Ärztliche Prüfung und Approbation
2008/09	Praktisches Jahr mit den Tertialen:  Chirurgie: Regina General Hospital, Regina, Kanada  Innere: Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Halle  Wahlfach: Poliklinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Halle
2005	1. Ärztliche Prüfung
2003-2008	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg
08/2002-05/2003	Zivildienst in der Pflegeabteilung des Klinikums Kulmbach
1993-2002	Markgraf Georg-Friedrich Gymnasium Kulmbach, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1989-1993	Pestalozzi Volksschule Kulmbach

## 10. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg vorgelegte Dissertation mit dem Titel

**„Einfluss des Alters auf die Immunreaktion bei schwerer Sepsis und septischem Schock - eine retrospektive Analyse der SBITS-Studie“**

selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe sowie keine anderen als die in der Arbeit angegebenen Hilfsmittel in Anspruch genommen habe.

Ich habe bisher an keiner anderen in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch wurde diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Halle (Saale), den

---

Maximilian Päsler

## 11. Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich nicht zuvor ein Promotionsverfahren zum Dr. med. endgültig nicht bestanden habe und dass kein ruhendes Verfahren vorliegt.

Halle (Saale), den

---

Maximilian Päsler

## 12. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Werdan, Direktor der Klinik für Innere Medizin III und Betreuer dieser Arbeit, für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen und Diskussionsbeiträge.

Ich danke Dr. med. Sebastian Dietz für seine Zeit, seine Motivationsfähigkeit und seine konstruktiven Ideen in jeder Phase der Promotion und der klinischen Tätigkeit in der Klinik für Innere Medizin III. Ohne seine Beiträge wäre die Arbeit nicht in dieser Zeit und Form möglich gewesen.

Ich danke Frau Dr. rer. nat. Christine Lautenschläger für ihre Unterstützung bei der statistischen Analyse.

Für wichtige Diskussionsbeiträge und Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit danke ich zudem Frau Prof. Dr. med. Müller-Werdan sowie Herrn PD Dr. med. habil. Ebel.