

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan

**Prognoseevaluierung der frühen Sepsis (ProFS)
- eine prospektive Studie zur Prognoseevaluation von Scores und
Laborparametern bei Patienten mit dem Verdacht auf eine schwere Infektion auf
der Notaufnahme**

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

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

von Dortje Birgitta Hammer
geboren am 28.08.1980 in Göttingen

Betreuer: Prof. Dr. med. H. Ebel
Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Ebel
2. Prof. Dr. med. M. Bucher
3. Prof. Dr. med. U. Janssens

Eröffnungsdatum: 14.01.2014
Datum der Verteidigung: 17.07.2014

*meinem Mann
und meinen Kindern*

Referat

Aufgrund ihrer hohen und steigenden Prävalenz spielen schwere Infektionen auf der Notaufnahme eine bedeutende Rolle. Ein wichtiger Einflussfaktor für den Verlauf der Erkrankung liegt in dem Zeitpunkt der frühen Diagnosestellung und Risikostratifizierung.

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Es wurden die Daten von 128 Patienten, die über die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit dem Verdacht auf eine schwere Infektion im Zeitraum von 2006 bis 2009 aufgenommen wurden, bezüglich der Aussagekraft von verschiedenen Scores und Entzündungsmediatoren evaluiert.

Es erfolgte für den Zeitpunkt der stationären Aufnahme die Bestimmung der Laborparameter Prokaltitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP) und Interleukin 6 (IL6) sowie die Erhebung des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die 28-Tage-Letalität erfasst. Neben dem primären Endpunkt wurden noch sekundäre Endpunkte erhoben. Die sekundären Endpunkte waren die Aufnahme auf eine Intensivstation, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, eine neu initiierte Nierenersatztherapie sowie die Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen.

Bei der Auswertung der Daten mittels Kreuztabellen zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang für die Höhe der Serumspiegel von CRP und IL6 mit dem primären Endpunkt, der 28-Tage-Letalität. Für den Parameter PCT ergibt sich diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang.

Der MEDS- und der APACHE-II-Score bei stationärer Aufnahme zeigen ebenfalls signifikante Assoziationen bezogen auf den primären Endpunkt. Der SOFA-Score hingegen zeigt keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die 28-Tage Letalität.

Beim Vergleich von Scores und Laborparametern anhand von ROC-Kurven ergibt sich die größte Vorhersagekraft (gemessen als „Fläche unter der Kurve“, AUC) für den APACHE-II-Score (AUC: 0,827), den MEDS-Score (AUC: 0,818) und das CRP (AUC: 0,818). Die Erhebung dieser Parameter könnten somit zur Risikostratifizierung von Patienten bei stationärer Aufnahme mit dem Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion von Nutzen sein.

Hammer, Dortje: Prognoseevaluierung der frühen Sepsis (ProFS) - eine prospektive Studie zur Prognoseevaluation von verschiedenen Scores und Laborparametern der Patienten mit dem Verdacht auf eine schwere Infektion auf einer Notaufnahme
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 78 Seiten, 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie und Kosten der Sepsis	1
1.2	Definition der Sepsis	1
1.3	Phasen der Sepsis	2
1.4	Scores	3
1.4.1	MEDS-Score.....	3
1.4.2	APACHE-II-Score.....	5
1.4.3	SOFA-Score.....	8
1.5	Sepsismarker.....	10
1.5.1	Procalcitonin	10
1.5.2	C-reaktives Protein.....	11
1.5.3	Interleukin 6.....	11
2	Zielstellung.....	12
3	Material und Methodik.....	13
3.1	Patientenkollektiv.....	13
3.2	Endpunkte.....	13
3.3	Datenerfassung.....	13
3.4	Scoring Systeme.....	14
3.5	Statistik	14
3.5.1	Bildung von Gruppen	15
4	Ergebnisse.....	16
4.1	Deskriptive Statistik	16
4.2	Serummarker der Inflammation - Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6	17
4.2.1	Vergleich der deskriptiven Daten für Patientengruppen mit unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6	17
4.2.2	Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6 bezogen auf den primären Endpunkt „28-Tage-Letalität“.....	21
4.2.3	Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6 bezogen auf die sekundären Endpunkte.....	23

4.3	Scores zur Beschreibung der Krankheitsschwere - Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores	31
4.3.1	Vergleich der deskriptiven Daten für Patientengruppen mit unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores.....	31
4.3.2	Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores bezogen auf den primären Endpunkt „28-Tage-Letalität“	35
4.3.3	Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores bezogen auf die sekundären Endpunkte	37
4.4	Vergleich der prognostischen Aussagekraft von Laborparameter und Scores bezüglich der primären und sekundären Endpunkte anhand von ROC-Kurven. .	45
4.4.1	Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter und Scores betreffend der 28-Tage-Letalität anhand von ROC-Kurven.....	45
4.4.2	Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter und Scores betreffend des sekundären Endpunktes „ Aufnahme auf eine Intensivstation“ anhand von ROC-Kurven.....	47
4.4.3	Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter und Scores betreffend der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation	49
4.4.4	Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter betreffend der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie	51
4.5	Korrelation der Scores mit verschiedenen biochemischen Markern.....	53
5	Diskussion.....	54
5.1	Prognostische Wertigkeit von Scoring-Systemen und Laborparametern bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer frühen Sepsis	54
5.1.1	Wertigkeit von Procalcitonin, CRP und IL6 als Marker auf der Notaufnahme. .	54
5.1.2	Wertigkeit von Scoringsystemen bei Patienten mit Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion.....	58
5.1.3	Der Vergleich von Scores und Laborparametern als Prognosefaktor	62
5.1.4	Limitationen /Methodenkritik.....	63
6	Zusammenfassung.....	65
7	Literaturverzeichnis.....	66
	Anhang	76
	Thesen	77

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolar-arteriellen Sauerstoff-Partialdruckdifferenz
ACCP/SCCM	American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine
AF	Atemfrequenz
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
APS	Acute Physiology Score
AUC	Area under the curve
BNP	Brain natriuretic peptide
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Reaction Syndrome
CRP	C-reaktives Protein
DAP	Diastolischer arterieller Druck
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen/ Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
HCO ₃ ⁻	Bicarbonat
HD	Hämodialyse
IFN gamma	Interferon gamma
IMC	Intermediate Care / Wachstation
KH	Krankenhaus
IL	Interleukin
IMC	Intermediate Care
ITS	Intensivstation
kD	Kilodalton
kPa	Kilopascal
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MEDS-Score	Mortality in Emergency Department Sepsis Score
NYHA	New York Heart Association
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PCT	Procalcitonin / Prokalzitonin
r	Korrelationskoeffizient
ROC-Kurven	Receiver Operating Characteristic-Kurven
RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SAP	Systolischer arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
TNF	Tumornekrosefaktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Kosten der Sepsis

In Deutschland erkranken im Jahr etwa 79.000 Einwohner an einer Sepsis, dieses entspricht etwa 116 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner [1]. Die Sepsis stellt eine der häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen in Deutschland dar [2,3]. In den Vereinigten Staaten von Amerika gibt es zahlreiche Studien zur Prävalenz und Inzidenz der Sepsis [4]. In Deutschland wurde die Prävalenz der Sepsis lange unterschätzt [5,3]. Durch den demographischen Wandel und die Tatsache, dass die Sepsispatienten zum großen Teil ältere Menschen sind, kam es in den letzten Jahren zur steigenden Prävalenz [6]. Für das Jahr 2002 wurde die Inzidenz der Sepsis vom statistischen Bundesamt noch mit 39.216 Fällen für Deutschland angegeben. In einer Studie von Engel über die Epidemiologie der Sepsis in Deutschland mit einem Rekrutierungszeitraum zwischen 2003 und 2004 liegen die Fallzahlen mit circa 79.000 deutlich höher [1].

1.2 Definition der Sepsis

Die Diskussion um die Definition und die Terminologie der Sepsis ist heute noch ein aktuelles Thema, welches auch zum jetzigen Zeitpunkt Fragen aufwirft [7,8].

Bereits Hippokrates beschrieb 400 v. Chr. ein Krankheitsbild, dass 7-14 Tage nach einer Verletzung auftritt, mit Fieber beginnt, durch Fäulnis verursacht wird und häufig mit dem Tode endet [9]. 1914 lautete eine bekannte Passage von Hugo Schottmüller: „Wir definieren also: Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden [10].“ Eine der heutigen Definitionen der durch mikrobielle Erreger ausgelösten Sepsis lautet: „Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen [7].“

Nach dem heutigen Verständnis ist die Sepsis ein klinisches Syndrom, dass sich durch die Interaktion zwischen infektiösen Mikroorganismen und der immunologischen Antwort des Patienten entwickelt und zur Ausbildung eines systemischen Inflammations-Syndroms (systemic inflammatory response syndrom, SIRS) führt [11].

Nach einer Definition der ACCP/SCCM Consensus Conference (1992 veröffentlicht in:[12]) handelt es sich um ein SIRS, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien zutreffen:

- Körpertemperatur: $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz: > 90 Schläge/min
- Atemfrequenz: $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 4,3$ kPa
- Leukozyten: > 12.000 Zellen/ mm^3 oder < 4000 Zellen/ mm^3 oder $> 10\%$ unreife Formen

Entwickelt sich dieses Inflammations-Syndrom auf dem Boden einer Infektion, handelt es sich um eine Sepsis. Allerdings kann ein SIRS auch durch nicht-infektiöse Ursachen, wie z.B. eine Pankreatitis oder ein Trauma, ausgelöst werden [9].

Bei der Diagnose der Sepsis unterscheidet man drei verschiedene Schweregrade: Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock; diese Schweregrade können kontinuierlich ineinander übergehen [12].

Ist das Krankheitsbild der Sepsis assoziiert mit der Dysfunktion von Organen, wie z.B. einer akuten Enzephalopathie, einer relativen oder absoluten Thrombozytopenie, einer arteriellen Hypoxämie, einer renalen Dysfunktion oder aber Zeichen der globalen Hypoperfusion (Laktatanstieg, metabolische Azidose), spricht man von einer schweren Sepsis [2].

Beim septischen Schock kommt es zu einer durch die Sepsis ausgelösten Hypotension mit einem systolischen Blutdruck von ≤ 90 mmHg bzw. einem mittleren arteriellen Blutdruck von ≤ 65 mmHg über wenigstens eine Stunde. Die Hypotension persistiert auch bei suffizienter Volumentherapie. Patienten, bei denen der Einsatz von vasoaktiven Medikamenten erforderlich ist um die Hypotension zu beheben, werden ebenfalls zu der Patientengruppe mit septischen Schock gezählt [9,12,13].

1.3 Phasen der Sepsis

Häufig verläuft die Sepsis als biphasischer Prozess. In der ersten hyperdynamen Phase kommt es zu einer starken inflammatorischen Antwort in der proinflammatorische Mediatoren, wie TNF, IL1, IL2, IFN gamma und IL6, eine wichtige Rolle spielen. Auf diese Phase folgt in vielen Fällen eine hypodynamen Phase. Hierbei nimmt man an, dass es durch die Bildung von anti-inflammatorischen Zytokinen (z.B. IL10) und anderen Mediatoren, wie z.B. löslichen TNF-Rezeptoren, zu einer Immunsuppression kommt. Es kann ein kompensatorisches anti-inflammatorisches Reaktionssyndrom (compensatory anti-inflammatory response syndrom, CARS) entstehen. In diesem Zeitraum ist durch Anergie das Risiko einer nosokomialen Infektion deutlich erhöht [14,15,16].

Der Verlauf einer Sepsis wird stark von individuellen Charakteristika der betroffenen Patienten mitbestimmt. So kann es bei immungeschwächten Patienten durchaus dazu kommen, dass sich

keine hyperdynamische Phase zeigt, sondern der klinische Zustand des Patienten direkt in die instabile hypodynamische Phase übergeht [17].

Eine wichtige Rolle spielen hierbei unter anderem die Antwort des Wirtes auf den Erreger, die Interaktion von Monocyten und Endothelzellen, die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und die Aktivierung des Gerinnungssystems [18,19]. Man geht davon aus, dass der individuelle Verlauf der Sepsis vor allem durch die Reaktion des Wirtes und weniger durch den Mikroorganismus selbst zustande kommt [20].

Die erhöhten Konzentrationen von Entzündungsmediatoren spielen, neben der Abwehr gegen Bakterien und der entstandenen Toxine, eine bedeutende Rolle bei der Schwere des Krankheitsverlaufs [21]. Auch die Vernetzung von Immunsystem und autonomen Nervensystem und die Vermittlung von Signalkaskaden durch Toll-like-Rezeptoren sind Gegenstand aktueller Forschung [16,22]. Eine Verringerung der parasympathischen Aktivität kann zu einer erhöhten Freisetzung der proinflammatorischen Substanzen führen [16,22].

1.4 Scores

Scores können bei der Diagnosestellung, bei der Einteilung in Schweregrade und bei der Verlaufsbeurteilung von Erkrankungen hilfreich sein. Die Höhe des Scores korreliert hierbei üblicherweise mit dem Schweregrad der Erkrankung: um so höher der Scorewert, desto höher das Letalitätsrisiko. Eine Limitation von Scoringverfahren liegt allerdings darin, dass die Einschätzung des statistischen Letalitätsrisikos sich nicht auf den individuellen Patienten, sondern auf Patientenkollektive bezieht.

In die Berechnung von Scores werden meist relativ leicht erfassbare Parameter einbezogen. In Bezug auf die Scores, die zur Einschätzung der Erkrankungsschwere von Patienten verwendet werden (MEDS, APACHE-II, SOFA etc.) gilt hierbei, je weiter ein Parameter vom physiologischen Bereich abweicht, desto mehr Punkte werden im Score vergeben. Hintergrund hierbei ist die Hypothese, dass eine höhere Abweichung von der Norm mit einer schlechteren Prognose einher geht [23].

Im Rahmen dieser Studie werden der MEDS-Score, der APACHE-II-Score und der SOFA-Score erhoben und verglichen. Mit Ausnahme des MEDS-Score wurden diese Scores primär für die Anwendung auf der Intensivstation etabliert. In dieser Arbeit werden hingegen Daten von Patienten der Notaufnahme zur Berechnung aller Scores herangezogen.

1.4.1 MEDS-Score

Der Mortality in Emergency Department Sepsis Score (MEDS-Score) wurde zur Risikoeinschätzung von Patienten entwickelt, die sich mit einer Infektion bzw. einer Sepsis in

einer Notaufnahme vorstellen. Er integriert prädisponierende Faktoren wie Alter, Unterbringung in einem Alten- bzw. Pflegeheim und begleitende Komorbiditäten. Des Weiteren gehen in den MEDS-Score klinische Zeichen wie Tachypnoe, Agitiertheit, Zeichen einer Infektion der unteren Atemwege und Zeichen des septischen Schocks mit ein. Ein weiterer Teil des MEDS-Scores besteht aus den Abweichungen von Laborparametern in Form einer Leukozytose und Thrombozytopenie. Der MEDS-Score setzt sich aus neun Fragen zusammen, die jeweils mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden können. Für eine mit „ja“ beantwortete Frage wird eine bestimmte Anzahl von Punkten vergeben. Je nach Frage werden zwei, drei oder sechs Punkte vergeben. Insgesamt ist eine Punktezahl zwischen 0 und 27 möglich.

Tabelle 1: MEDS-Score

	Ja	Nein
1. Anamnese		
Begleitende terminale Erkrankung, d.h. metastasiertes Tumorleiden oder angenommene Überlebenswahrscheinlichkeit < 50% innerhalb 30 Tage aufgrund einer schweren Allgemeinerkrankung	6 Punkte	0 Punkte
Unterbringung in einem (Alten-) Pflegeheim	2 Punkte	0 Punkte
Alter > 65 Jahre	3 Punkte	0 Punkte
2. klinische Zeichen:		
Tachypnoe (Atemfrequenz >20/min) oder arterielle Hypoxie (arterielle Sauerstoffsättigung (SaO ₂) <90 % ohne O ₂ -Insufflation oder Bedarf der O ₂ -Insufflation über Maske zum Erreichen einer SaO ₂ >90%)	3 Punkte	0 Punkte
Agitiertheit, veränderte Bewusstseinslage	2 Punkte	0 Punkte
Zeichen einer Infektion der unteren Atemwege (Bronchitis, Pneumonie)	2 Punkte	0 Punkte
Zeichen des septischen Schocks (RR< 90 mmHg systolisch trotz Volumentherapie von 20-30 ml/kg KG)	3 Punkte	0 Punkte
3. Laborparameter:		
Leukozytose, Linksverschiebung im Differentialblutbild (>15.000/ µl , > 5 % Bandförmige)	3 Punkte	0 Punkte
Thrombozytopenie (< 150.000/ µl)	3 Punkte	0 Punkte

Der MEDS-Score wurde in einer Studie von Shapiro an 3179 Patienten validiert und 2003 veröffentlicht [24]. Endpunkt war hier die 28-Tage-Mortalität, die im untersuchten Patientenkollektiv 5,4% betrug [24]. In der Anwendung zur Prognose der 1-Jahres-Mortalität wurde ebenfalls eine prospektive Studie durchgeführt und 2007 von Shapiro veröffentlicht [25].

1.4.2 APACHE-II-Score

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II-Score ist eines der am weitesten verbreiteten Scoringssysteme, das für die Vorhersage der Letalität für Patienten auf einer Intensivstation entwickelt wurde [26]. Er wurde aus Daten abgeleitet, die zwischen 1979 und 1982 in 13 verschiedenen Krankenhäusern in den USA erhoben wurden [27,28].

In der hier dargestellten Arbeit erfolgt eine Einteilung der Patienten anhand des APACHE-II-Scores in vier Gruppen (0-9; 10-14; 15-24, >24 modifiziert nach Knaus 1985 [28]).

Der APACHE-II-Score setzt sich aus drei Teilen zusammen:

- „Acute Physiology Score“ (siehe unten), dieser beinhaltet die klinischen Parameter wie Blutdruck, Atem- und Herzfrequenz, arterieller pH-Wert, Serumnatrium, Serumkalium, Hämatokrit, Leukozyten und die Glasgow Coma Scale (siehe S.76)
- den „Age Points“ /Altersscore (siehe unten)
- den „Chronic Health Points“, diese berücksichtigen schwere chronische Erkrankungen (siehe unten)

Die Ermittlung des Gesamt-Scores erfolgt durch die Addition der Punktwerte der drei oben aufgeführten Teile. Aus der Addition kann ein Punktwert zwischen null und maximal 71 erreicht werden [28].

Der Teilwert zur Beschreibung der aktuellen Physiologie des Patienten setzt sich aus den im „Acute Physiology Score“ unten genannten zwölf einzelnen Parametern zusammen. Für elf dieser Parameter werden zwischen null und vier Punkten vergeben, abhängig vom Grad der Abweichung des individuellen Wertes vom Normbereich. Die GCS [29] wird als 12. Parameter zur Beschreibung der Bewusstseinslage berücksichtigt. Dabei wird die Differenz zwischen dem maximal möglichen Wert von 15 Punkten, der bei normaler Bewusstseinslage erreicht wird, und dem individuellen Wert des Patienten berechnet und zu den anderen Parametern addiert [28,30]. Der „Acute Physiology Score“ sollte jeweils den aus physiologischer Sicht schlechtesten Wert der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme auf eine Intensivstation berücksichtigen [28]. Hiervon wird aufgrund des Studiendesign in der vorliegenden Arbeit abgewichen. Es werden die initialen Daten nach der Aufnahme der Patienten auf die Notaufnahme berücksichtigt, um einen Zusammenhang zwischen ihnen und der Prognose der Patienten untersuchen zu können. Bei der Bewertung des Alters erfolgt eine Einteilung in fünf Altersgruppen, der jeweiligen Gruppe ist ein bestimmter Punktwert zwischen null und sechs zugeordnet. Im dritten Teil des APACHE-II-Scores werden chronische Vorerkrankung des Patienten berücksichtigt. Handelt es sich hierbei um einen nicht-operativen Notfallpatienten, der an einer

der im Score erfassten chronischen Vorerkrankungen leidet, werden ggf. fünf Punkte addiert. Es werden hierbei die in Tab. 2 genannten Vorerkrankungen aus fünf verschiedenen Bereichen berücksichtigt [28].

*Tabelle 2: Chronic Health points für nicht operierte Patienten (+5 Punkte möglich)
Organinsuffizienz oder Immunsuppression waren vor dem
Krankenhausaufenthalt bekannt und mindestens eins der folgenden Kriterien
war zutreffend [26,28]*

Leber:	-Leberzirrhose (durch Biopsie gesichert) mit portaler Hypertension -obere gastrointestinale Blutung hervorgerufen durch portale Hypertension -Leberversagen/ hepatische Enzephalopathie/ hepatisches Koma
Kardiovaskulär:	Chronische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV
Respirationstrakt:	-chronisch restriktive oder obstruktive oder vaskuläre Erkrankung mit schwerer Einschränkung der Leistungsfähigkeit z.B. ist Treppen steigen oder das Durchführen von Tätigkeiten im Haushalt nicht möglich -dokumentierte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzytämie, schwere pulmonale Hypertension (>40 mmHg)
Niere:	-chronische Dialysepflicht
Immunsuppression/Immunschwäche:	-der Patient erhielt eine immunschwächende Therapie z.B. immunsuppressive Therapie, Chemotherapie, Radiatio, längerfristige oder hochdosierte Steroidtherapie - Erkrankung die zu einer Immunschwäche führt (z.B. Leukämie, Lymphome, AIDS)

Tabelle 3: APACHE-II-Score Acute Physiology Score (APS)[26,28]

	Anormal niedrige Werte				Normbereich	Anormal hohe Werte			
Punktezahl:	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Körpertemperatur in °C	≤29,9	30-31,9	32-33,9	34-35,9	36-38,4	38,5-38,9		39-40,9	≥41
Mittlerer Blutdruck (mmHg)* ¹	≤49		50-69		70-109		110-129	130-159	≥160
Herzfrequenz /min	≤39	40-54	55-69		70-109		110-139	140-179	≥180
Atemfrequenz /min	≤5		6-9	10-11	12-24	25-34		35-49	≥50
pH Wert	<7,15	7,15-7,24	7,25-7,32		7,33-7,49	7,5-7,59		7,6-7,69	≥7,7
Oxygenierung: Wenn F _i O ₂ >0,5: AaDO ₂ Wenn F _i O ₂ <0,5: PaO ₂ (mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70	55-60	55-60	<55
Serumnatrium mmol/l	≤110	111-119	120-129		130-149	150-154	155-159	160-179	≥180
Serumkalium mmol/l	<2,5		2,5-2,9	3-3,4	3,5-5,4	5,5-5,9		6-6,9	≥7,0
Serumkreatinin μmol/l* ²			<0,6		0,6-1,4		1,5-1,9	2-3,4	≥3,5
Hämatokrit %	<20		20-29,9		30-45,9	46-49,9	50-59,0		≥60
Leukozyten G/l	<1		1-2,9		3-14,9	15-19,9	20-39,9		≥40
HCO ₃ ⁻ mmol/l * ³	<15	15-17,9	18-21,9		22-31,9	32-40,9		41-51,9	≥52

¹wenn keine invasive Blutdruckmessung durchgeführt wird erfolgt die Bestimmung des MAP mit der Näherungsformel: MAP=DAP+ 1/3(SAP-DAP)[31]

*²Verdopplung der Punktezahl bei akutem Nierenversagen *³ Wenn keine arterielle BGA vorhanden

AaDO₂: alveolar-arteriellen Sauerstoff-Partialdruckdifferenz; F_iO₂: inspiratorischer Sauerstoff-Partialdruck; MAP: mittlerer arterieller Druck, SAP: systolischer arterieller Druck; DAP diastolischer arterieller Druck; BGA: Blutgasanalyse; F_iO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration; HCO₃⁻: Bicarbonat

Tabelle 4: Altersscore / Age Points des APACHE-II-Score[26,28]

Alter in Jahren	Punkte
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

1.4.3 SOFA-Score

1994 wurde der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) im Rahmen einer Konsensus-Konferenz von der „Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine“ entwickelt [32]. Bei der Entwicklung des Scores ging es unter anderem darum, ein möglichst objektives und einfaches Bewertungssystem für die Darstellung der Schädigung von verschiedenen Organsystemen zu erstellen, welches in der Routine anwendbar ist [33,34]. Der SOFA-Score wird neben der Prognoseabschätzung auch zur Beschreibung von Organdysfunktionen und Organversagen gebraucht [32,35,33]. Da er nicht nur Verwendung bei Patienten mit septischen Krankheitsbildern findet, wurde die ursprüngliche Bedeutung des SOFA-Scores vom „Sepsis-related Organ Failure Assessment“ in „Sequential Organ Failure Assessment“ geändert [32,36].

Beim SOFA-Score werden sechs Organsysteme evaluiert: Lunge, Niere, Leber, Herz-Kreislauf, Gerinnung und ZNS. Für jede der sechs Dimensionen werden dem Patienten zwischen null und vier Punkten zugeteilt. Der mögliche Punktwert des Scores liegt somit zwischen null und 24. Je höher die Abweichung des untersuchten Organsystems vom physiologischen Normalzustand ist, desto größer ist der zu vergebende Punktwert.

Zur Quantifizierung des pulmonalen Gasaustausches wird der Oxygenierungsindex nach Horowitz bestimmt ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; Verhältnis von arteriellem Sauerstoffpartialdruck in der Blutgasanalyse und inspiratorischer Sauerstofffraktion) [37], wobei drei oder vier Punkte nur bei gleichzeitiger mechanischer Ventilation vergeben werden. Zur Beurteilung der Organsysteme Leber, Niere und Gerinnung werden Bilirubin, Kreatinin und die Thrombozytenzahl bestimmt. Bei der Beurteilung der Nierenfunktion geht das Kreatinin und bei Oligo- oder Anurie die Urinausscheidung mit in den Score ein.

Die Bewertung der Organfunktion des Herz-Kreislaufsystems wird anhand vom mittleren arteriellen Druck und von einer gegebenenfalls erforderlichen Katecholamintherapie durchgeführt. Der neurologische Status fließt durch die Verwendung der GCS ein.

Zur Erhebung des SOFA-Scores werden üblicherweise definitionsgemäß die Daten verwendet, die innerhalb eines 24h Intervalls am weitesten vom physiologischen Wert abweichen [32]. Auf die Erhebung über 24 Stunden wird im Rahmen der ProFS-Studie verzichtet, da hier der Zusammenhang zwischen den initialen Daten auf der Notaufnahme und der Prognose der Patienten untersucht werden soll.

Weitere Details zur Erhebung des Scores sind in der Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: SOFA-Score [32]

	1	2	3	4
Lunge / Atmung: PaO ₂ /FiO ₂ mmHg* ¹	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
Gerinnung: Thrombozytenzahl x 10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Leber: Bilirubin [µmol/l]	20-32	33-101	102-204	>204
Herz-Kreislauf: Hypotension bzw. Katecholamintherapie	Mittlerer arterieller Blutdruck MAP* ² <70 mmHg	Dopamin ≤ 5µ/ kg min oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin >5µ/ kg min oder Adrenalin ≤0,1 µ/ kg min oder Noradrenalin ≤ 0,1 µ/ kg min	Dopamin >15 µ/ kg min oder Adrenalin >1 µ/ kg min oder Noradrenalin >1µ/ kg min
ZNS: GCS	13-14	10-12	6-9	<6
Niere: Kreatinin µmol/l oder Urinausscheidung	110-170	171-299	300-440 oder <500 ml/d	>440 oder <200ml/d
<p>*¹Für nicht beatmete Patienten ohne Sauerstoffgabe wird der FiO₂- Wert mit 0,21 zugrunde gelegt. Bei der Gabe von Sauerstoff über Nasensonde werden in der vorgestellten Studie folgende FiO₂-Werte angenommen (gerundet nach [38]):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 l/min = 0,25 • 3 l/min = 0,3 • 6 l/min = 0,45 <p>Bei Verwendung einer Maske werden folgende FiO₂-Werte verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-6 l/min = 0,4 • 6-7 l/min = 0,5 • 7-8 l/min = 0,6 				
<p>*² wenn keine invasive Blutdruckmessung vorliegt erfolgt die Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) anhand der nicht-invasiv bestimmten Höhe von systolischem (SAP) und diastolischem Blutdruck (DAP) mit der Formel: MAP=DAP+ 1/3·(SAP-DAP)[31] FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration; PaO₂: arterieller Sauerstoff-Partialdruck; GCS: Glasgow Coma Scale</p>				

1.5 Sepsismarker

Die Symptome eines Patienten mit Sepsis können stark variieren. Typische Symptome, wie z.B. Fieber, Leukozytose oder Tachykardien, können auch zahlreiche nicht-infektiöse Ursachen haben und sind daher relativ unspezifische Kriterien. Aber auch Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Sepsis weisen häufig nicht alle klassischen Symptome auf. Der Nachweis von mikrobiellen Erregern in der Blutbahn ist ebenfalls als diagnostisches Kriterium nur eingeschränkt verwendbar, da zum einen Kontaminationen möglich sind und zum anderen zu beachten ist, dass der Nachweis von positiven Blutkulturen in der Mehrzahl der Fälle von Patienten mit Sepsis nicht gelingt und mit höchstens 30% angegeben wird [4,13,39]. Aufgrund dieser Schwierigkeiten bei der klinischen und mikrobiologischen Diagnosestellung ist es sinnvoll, weitere Laborparameter in den Diagnostikprozess einzubeziehen, wobei eine möglichst hohe Spezifität und Sensitivität der Marker anzustreben ist [40]. Zahlreiche Studien konnten bei der Verwendung von Biomarkern eine deutliche Verbesserung der Diagnosestellung der Sepsis zeigen [41].

Im nachfolgenden Text wird auf die in dieser Arbeit untersuchten Parameter eingegangen.

1.5.1 Procalcitonin

Procalcitonin ist ein Hormon mit der Größe von 13kD. Es handelt sich beim Procalcitonin um eine Vorstufe des Calcitonins. Unter physiologischen Bedingungen wird Calcitonin von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet. Der Normalwert bei einem gesunden Menschen liegt für das PCT unter 0,1 ng/ml. Im Falle einer Sepsis kann das PCT jedoch bis auf das 5.000 bis 10.000 fache ansteigen. In diesem Falle geht man davon aus, dass das PCT nicht nur von der Schilddrüse, sondern von fast allen extrathyroidalen Geweben produziert werden kann [42].

Die Entwicklung des PCT als biologischer Marker erfolgte über die Suche nach Tumormarkern für das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Es wurde zuerst festgestellt, dass das PCT auch beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sowie bei Verbrennungspatienten erhöht ist, bevor es sein bedeutendes Potential bei der Diagnostik von systemischen bakteriellen Infektionen erkannt wurde [43]. Die biologische Halbwertszeit des PCT beträgt etwa 24 Stunden [44,45]. PCT steigt bei generalisierten Pilzinfektionen und generalisierten Infektionen mit grampositiven Bakterien an, den stärksten Stimulus für die Ausschüttung von PCT ergibt sich durch die Endotoxine gramnegativer Bakterien [42,44].

PCT ist in den letzten Jahren als Marker schwerer bakterieller Infektionen aufgrund seiner Vorteile anderen Entzündungsparametern gegenüber in den Blickpunkt vieler Studien geraten. Vor allem bei der Diskriminierung zwischen einer bakteriellen Entzündungsreaktion und Entzündungen anderer Genese bzw. der Differenzierung zwischen einem nicht-infektiösen SIRS

und einer Sepsis ist es anderen Parametern überlegen [46]. Die Messgenauigkeit der PCT-Bestimmung ist hoch, die Messungen sind schnell verfügbar und zeichnen sich durch eine gute Reproduzierbarkeit aus [47]. In einer Metaanalyse von Simon, die sich auf 12 Studien bezieht und 2004 veröffentlicht wurde, zeigen sich deutliche Vorteile des PCT gegenüber dem CRP in der Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer bakteriellen Infektion [46].

Allerdings zeigen sich auch Grenzen bei der Verwendung des Markers PCT auf. In der Diagnose von viralen- oder Pilzinfektionen sowie bei intrazellulären Erregern (wie z.B. Mycoplasmen) leistet der PCT-Spiegel keine Hilfe bei der Diagnose der Infektion [48].

Des Weiteren gibt es Umstände, in denen das PCT auch ohne Vorliegen einer Infektion erhöht ist. Hierzu gehören Verbrennungen, größere Operationen und größere Traumata [48].

1.5.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den Akut-Phase-Proteinen. Es ist ein 115kD schweres Protein. Die Bildung erfolgt in der Leber und wird vor allem durch IL6 induziert [49]. CRP ist ein Marker der Inflammation und zeigt prinzipiell das Vorhandensein und das Ausmaß einer Entzündung an [42]. Als diagnostischer Marker bei Patienten mit Sepsisverdacht weist das CRP bereits eine lange Geschichte auf. 1930 wurde es von Tillet and Francis im Serum von Patienten, die an einer Pneumonie erkrankt waren, identifiziert [50].

Nachteile des CRP sind zum einen die lange Halbwertszeit von etwa 48 Stunden und bereits eine mögliche Erhöhung der Konzentration bei leichten Entzündungen. Des Weiteren ist die Spezifität dieses Inflammationsmarkers für eine bakterielle Infektion gering [42,51]. Studien bei Patienten, die an einer schweren Sepsis erkrankt sind, können häufig nur eine geringe Bedeutung des CRP als Verlaufsparemeter oder zur Schweregradbeurteilung aufzeigen [52,53].

1.5.3 Interleukin 6

Zu den humoralen Markern der Entzündung gehört auch das Interleukin 6 (IL6), welches der Gruppe der Zytokine zuzuordnen ist. Beim IL6 handelt es sich um ein 24kD schweres Glykoprotein mit kurzer Halbwertszeit (1-2 Stunden). Die Synthese der Interleukine erfolgt vor allem in Leukozyten, Makrophagen und Endothelzellen. Interleukine induzieren die Synthese der Akutphaseproteine (z.B. CRP) in Hepatozyten [51,54,55].

Die Konzentration von Interleukin 6 bei Sepsispatienten kann bis auf das 1000 fache des Normalwertes erhöht sein. Im Gegensatz zum PCT ist es jedoch weniger spezifisch und unterliegt sehr großen interindividuellen Unterschieden [42]. Ein Vorteil des IL6 liegt in dem schnellen Anstieg nach einem entsprechenden Stimulus. Das IL6 spielt auch in der Pathogenese der DIC als möglicher Aktivator eine bedeutende Rolle [56].

2 Zielstellung

Beim Vorliegen einer schweren Infektion bzw. Sepsis ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung entscheidend für die Prognose des Patienten, eine verspätete Diagnose geht mit einer reduzierten Überlebenschance einher [57]. In der Notaufnahme können durch eine adäquate, frühe Initialtherapie die Weichen des weiteren Krankheitsverlaufs eines an einer Sepsis erkrankten Patienten gestellt werden [58,59].

Die vorliegende Arbeit verwendet Daten aus der prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie „ProFS- Prognoseevaluierung der frühen Sepsis – eine prospektive Studie zur Prognoseevaluierung von Scores und Laborparametern bei Patienten mit dem Verdacht auf eine schwere Infektionen auf der Notaufnahme“.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es zu klären, welche Faktoren bei Patienten mit einer ambulant erworbenen schweren Infektion bereits auf der Notaufnahme eine effektive Risikostratifizierung gestatten. Hierbei sollen einzelne Entzündungsparameter (PCT, IL6 und CRP) einerseits sowie Scores (MEDS-Score, APACHE-II-Score und SOFA-Score) bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft bei Patienten in der Notaufnahme in Bezug auf die 28-Tage-Letalität miteinander verglichen werden.

Insbesondere soll auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

- Welche der genannten Parameter sind bei Patienten der Notaufnahme mit dem Verdacht auf eine schwere Infektion von prognostischer Bedeutung?
- Welche Parameter sind hierbei am besten geeignet, um das Risiko der 28-Tage-Letalität abzuschätzen?
- Ist der speziell für die Notaufnahme entwickelte MEDS-Score den klassischen ITS-Scores APACHE-II und SOFA bei Patienten in der Notaufnahme überlegen?
- Sind einzelne Laborparameter (PCT, CRP, IL6) im Vergleich zu den genannten Scores bezüglich der prognostischen Aussagekraft bei Patienten der Notaufnahme gleichwertig?

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In die ProFS-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die unter dem Verdacht auf Vorliegen einer schweren Infektion über die Zentrale Notaufnahme der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stationär eingewiesen wurden. Der Rekrutierungszeitraum lag zwischen 2006 und 2009. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 128 Patienten in die Studie aufgenommen.

Dem Antrag zur Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Martin-Luther-Universität zugestimmt. Die Studie war als reine Beobachtungsstudie konzipiert und hatte keinen Einfluss auf die Therapie der Patienten.

Für die Teilnahme der Studie galten folgende Einschlusskriterien:

- klinischer Verdacht auf Vorliegen einer schweren bakteriellen Infektion
- Indikation zur Abnahme einer Blutkultur

Das Stellen der Verdachtsdiagnose einer schweren bakteriellen Infektion lag im Ermessen des Arztes, der den Patienten zu diesem Zeitpunkt auf der Notaufnahme behandelte. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten oder die die Teilnahme an der Studie ablehnten.

3.2 Endpunkte

Als primärer Endpunkt der ProFS-Studie wurde das 28-Tage-Überleben definiert.

Im Rahmen der Anfertigung der vorliegenden Arbeit wurden darüber hinaus nach Abschluss der Datenerhebung folgende sekundäre Endpunkte definiert:

- Aufnahme auf eine Intensivstation
- Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung im Verlauf
- Notwendigkeit einer neu initiierten Nierenersatztherapie im Verlauf
- Länge des Krankenhausaufenthaltes

3.3 Datenerfassung

Innerhalb der ersten sechs Stunden nach Aufnahme des Patienten in der Notaufnahme wurden Vitalparameter, Scores und Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme bestimmt. Im weiteren Verlauf wurden die Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung, die Notwendigkeit zur Anwendung eines Nierenersatzverfahrens und die Notwendigkeit zur Aufnahme auf eine Intensivstation ebenso wie die 28-Tage-Letalität erfasst.

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Arztbriefen und Anamnesebögen sowie unter Verwendung des elektronischen Dokumentation-System des Universitätsklinikum Halle (Saale). Die Daten wurden pseudonymisiert in eine Excel Datenbank eingegeben.

3.4 Scoring Systeme

Für den Zeitpunkt der Aufnahme wurden drei Scores erhoben, der MEDS-Score (siehe Seite: 3), der SOFA-Score (siehe Seite: 8) und der APACHE-II-Score (siehe Seite: 5).

Bei den verwendeten Scores werden anhand von Vitalparametern, Labordaten oder anamnestisch erhobenen Daten Punkte vergeben.

Eine erhöhte Punktezahl korreliert dabei mit einer erhöhten Abweichung vom Normwert bzw. mit einem Vorhandensein einer bestimmten Vorerkrankung oder Lebenssituation.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 17.0 /PAWS Statistics 17.0.

Eine Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten erfolgte durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Bei der Analyse der biochemischen Parameter und der metrischen klinischen Messwerte werden Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Bei qualitativen Variablen wird die Verteilung in Prozent angegeben.

Zum Test auf Signifikanz wurde beim Analysieren der Scores und der Laborparameter mit binären Outcomes und der Vergleich mittels Kreuztabelle der Chi-Quadrat-Test verwendet. War aufgrund der zu geringen Anzahl der eingetretenen Ereignisse ein Test mittels des Chi-Quadrat-Tests nicht möglich, so wurden Gruppen zusammengefasst und der p-Wert mittels des exakten Tests nach Fisher bestimmt. Zum Vergleich von mehreren Mittelwerten wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Im Falle eines signifikanten Ergebnisses der Varianzanalyse wurde der Test nach Duncan durchgeführt um festzustellen, welche Gruppen sich durch den berechneten Mittelwert voneinander unterscheiden.

Die Korrelation der Scoring-Systeme mit den laborchemischen Parametern wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht und zweiseitig auf Signifikanz getestet.

Die 28-Tage-Überlebenszeiten wurden in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und mit Hilfe des Mantel-Cox log-rank Tests verglichen. Beim Vergleich mehrerer Gruppen wurde eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt.

Um die Möglichkeit der Prädiktion der einzelnen Laborparameter bzw. der Scores graphisch darzustellen, wurden Receiver-Operating-Characteristic (ROC) -Analysen durchgeführt und in

Form von Kurven dargestellt. Die errechnete Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) wurde mit einem 95% Konfidenzintervall angegeben.

Die Interpretation der ROC-Kurve erfolgt durch die Größe der Fläche. Bei einer „perfekten“ Diskriminierung würde die Fläche unter der Kurve AUC=1,0 betragen. Liegt nur die Ratewahrscheinlichkeit von 50% vor, so würde die Fläche unter der Kurve den Wert von 0,5 aufweisen [60].

Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

3.5.1 Bildung von Gruppen

Bei der Bildung von Gruppen wurden (soweit möglich) bekannte Grenzwerte aus Publikationen verwendet. Im Falle, dass keine Einteilungen bekannt waren, wurden die Gruppen nach Patientenanzahl festgelegt. In diesem Fall wurden möglichst gleich große Gruppen gebildet.

Es ergaben sich folgende Einteilung bei Scores und Entzündungsparametern:

Tabelle 6 Bildung von Gruppen bei Laborparameter und Scores

PCT (ng/ml): Einteilung nach [53,61]	<0,5 (n=43) ≥0,5-< 2 (n=23) ≤2 (n=48)
CRP (mg/dl): * ¹	0-48,2 (n=32) >48,2-110,1 (n=32) >110,1-233,5 (n=32) >233,5 (n=31)
IL 6 (pg/ml): * ¹	0-78,5 (n=31) >78,5-172,5 (n=32) >172,5-648,25 (n=32) >648,25 (n=31)
MEDS-Score: Einteilung nach [24,25]	0-4 (n=30) 5-7 (n=33) 8-12 (n=44) 13-15 (n=12) >15 (n=6)
APACHE-II-Score: Einteilung nach [28]	0-9 (n=25) 10-14 (n=40) 15-24 (n=35) ≥25 (n=27)
SOFA-Score: * ¹	0-1 (n=38) 2-3 (n=36) 4-5 (n=24) ≥6 (n=28)

*¹Einteilung erfolgte nach Quartilen

PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6; MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score; APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Von den insgesamt 128 Patienten, die in die ProFS-Studie eingeschlossen wurden, waren 47 weiblichen (36,7 %) und 81 (63,3 %) männlichen Geschlechts.

Das Alter des gesamten Patientenkollektivs betrug im Mittel 64 ($\pm 16,9$) Jahre.

11 Patienten (8,6%) verstarben im Zeitraum von 28 Tagen nach stationärer Aufnahme. 51 Patienten (39,8%) wurden während des Krankenhausaufenthaltes auf eine Intensivstation aufgenommen. Die mittlere Verweildauer auf der ITS betrug 3,9 ($\pm 9,4$) Tage.

22 Patienten (17,2%) wurden während des Krankenhausaufenthaltes zeitweise beatmungspflichtig. Bei 8 Patienten (6,3%), die vor der Krankenhausaufnahme nicht chronisch dialysepflichtig waren, wurde ein intermittierendes Nierenersatzverfahren notwendig. 11 der aufgenommenen Patienten (8,6%) waren bereits vor Aufnahme dialysepflichtig.

Die Gesamtkrankenhausliegedauer betrug im Mittel 15,3 ($\pm 15,9$) Tage.

Die Mittelwerte der bei Aufnahme erhobenen Scores betragen, für die Gesamtpopulation der rekrutierten Patienten, für den MEDS-Score 7,6 ($\pm 4,7$), für den APACHE-II-Score 16,7 ($\pm 8,8$) und für den SOFA-Score 3,4 ($\pm 2,9$). Für die Berechnung des APACHE-II- und des SOFA-Scores wurden hierbei abweichend von dem sonst üblichen Vorgehen auf der Intensivstation nur die momentanen Parameter zum Zeitpunkt des Aufenthaltes in der Notaufnahme berücksichtigt (siehe Kapitel 1.4.2 und 1.4.3).

Weitere Werte zur Charakterisierung der Patientenkollektive finden sich in den Tabellen 7 bis 12.

In den Tabellen werden Anzahl und Zeilenprozent angegeben bzw. Mittelwert und Standardabweichung. Die Darstellung der Diagramme erfolgt unter Verwendung der Spaltenprozent, um die Abhängigkeit des Eintretens eines Ereignisses von der Höhe von Labor- bzw. Scorewert darstellen zu können. Auf die weitere Angabe der Spaltenprozent wird aus Übersichtsgründen in den Tabellen verzichtet.

4.2 Serummarker der Inflammation - Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6

4.2.1 Vergleich der deskriptiven Daten für Patientengruppen mit unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6

Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der PCT-Werte

Bei n=114 Patienten lagen PCT-Werte vom Zeitpunkt der Aufnahme vor. Die Einteilung der drei Gruppen wurde nach den klinischen Grenzwerten für PCT vorgenommen (Gruppe 1: <0,5ng/ml; Gruppe 2: $\geq 0,5\text{ng/ml}$ -2ng/ml; Gruppe 3: > 2ng/ml), die Fallzahlen in den drei Gruppen war inhomogen (n = 43; n = 23; n = 48).

Einen PCT-Wert von unter 0,5 ng/ml hatten 43 Patienten (37,7%). Bei 23 Patienten (20,2%) betrug der PCT-Wert zwischen 0,5 bis < 2 ng/ml. Bei 48 Patienten lag der PCT Wert über 2ng/ml (42,1%). Weitere Werte zur Charakterisierung der Patientenkollektive finden sich in Tabelle 7.

Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der CRP-Werte

Es lagen bei 127 der 128 Patienten CRP-Werte für den Zeitpunkt der Aufnahme vor.

Die Unterteilung der Gruppen anhand der CRP-Werte erfolgte durch die Bildung von Quartilen. Es ergaben sich vier Gruppen mit je 32 bzw. 31 Patienten. Die erste Quartile beinhaltet die Patienten mit CRP-Werten < 48,2 mg/l, die zweite Quartile beinhaltet die Patienten mit CRP-Werten bis 110,1 mg/l, in der dritten Quartile lag der obere Cut-point des CRP-Wertes bei 233,5 mg/l und in der vierten Quartile wurden alle Patienten eingeschlossen, die CRP-Werte größer 233,5 mg/l aufwiesen. Weitere Werte zur Charakterisierung der Patientenkollektive finden sich in der Tabelle 8.

Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der IL6-Werte

Es lagen bei 126 der 128 Patienten IL6-Werte für den Zeitpunkt der Aufnahme vor.

Die Unterteilung der Gruppen anhand der IL6-Werte erfolgte durch die Bildung von Quartilen. Es ergaben sich vier Gruppen mit je 32 bzw. 31 Patienten. Die erste Quartile beinhaltet die Patienten mit IL6-Werten < 78,5 pg/ml (n = 31), die zweite Quartile beinhaltet die Patienten mit IL6-Werten bis 172,5 pg/ml (n = 32), in der dritten Quartile lag der obere Wert der Gruppe bei 648,25 pg/ml (n = 32) und in der vierten Quartile wurden alle Patienten eingeschlossen, die IL6-Werte größer 648,25 pg/ml aufwiesen (n = 31). Weitere Werte zur Charakterisierung der Patientenkollektive finden sich in der Tabelle 9.

Tabelle 7: deskriptive Daten für PCT-Wert

PCT-Werte mit klinischer Unterteilung:

Angabe in Zeilenprozent und Anzahl (n) bzw. Mittelwert \pm SD

	gesamt n=128	PCT < 0,5ng/ml n=43	PCT \geq 0,5-2ng/ml n= 23	PCT >2 ng/ml n= 48	p-Wert
Endpunkte					
verstorben	8,6% (11)	9,1% (1)	36,4% (4)	54,5% (6)	0,097
Aufnahme auf ITS/ IMC	39,8% (51)	22,9% (11)	18,8% (9)	58,3% (28)	0,009
Beatmung	18,8% (24)	13,6% (3)	18,2% (4)	68,2% (15)	0,120
Dialyse	6,3% (8)	25,0% (2)	25,0% (2)	50,0% (4)	0,366
Verweildauer auf der ITS	3,9 \pm 9,4	2,4 \pm 6,0	3,7 \pm 7,9	6,2 \pm 12,8	0,177
Gesamt KH Aufenthalt	15,3 \pm 15,9	12,0 \pm 12,0	13,3 \pm 10,8	19,7 \pm 19,3	0,049
Scores					
MEDS-Score	7,6 \pm 4,7	6,1 \pm 3,9	8,5 \pm 4,3	9,3 \pm 4,8	0,030
APACHE-II-Score	16,7 \pm 8,8	13,1 \pm 7,4	17,8 \pm 7,5	21,6 \pm 8,8	<0,001
SOFA-Score	3,4 \pm 2,9	2,4 \pm 2,0	3,8 \pm 2,4	5,0 \pm 3,3	<0,001
Laborparameter Entzündung					
PCT	11,4 \pm 32,1	,2 \pm ,1	1,1 \pm ,4	26,4 \pm 45,7	<0,001
CRP	153,4 \pm 127,1	92,7 \pm 78,6	183,7 \pm 117,8	229,4 \pm 133,0	<0,001
IL 6	995,6 \pm 2176,3	500,4 \pm 1262,3	456,4 \pm 715,7	1962,6 \pm 3099,2	0,002

ITS: Intensivstation; IMC: Intermediate Care; KH: Krankenhaus; MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;

APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score; PCT: Procalcitonin;

CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

Tabelle 8: deskriptive Daten für CRP-Werte
 CRP Quartilen: Angabe in Zeilenprozent und Anzahl (n), bzw. Mittelwert \pm SD

	gesamt n=128	CRP 0-48,2mg/l n=32	CRP 48,21-110,1mg/l n=32	CRP 110,11-233,5mg/l n=32	CRP >233,51mg/l n=31	p-Wert
Endpunkte						
verstorben	8,6% (11)	,0% (0)	10,0% (1)	10,0% (1)	80,0% (8)	0,009
Aufnahme auf ITS/ IMC	39,8% (51)	18,0% (9)	14,0% (7)	32,0% (16)	36,0% (18)	0,008
Beatmung	18,8% (24)	13,0% (3)	8,7% (2)	30,4% (7)	47,8% (11)	0,008
Dialyse	6,3% (8)	,0% (0)	12,5% (1)	50,0% (4)	37,5% (3)	0,023
Verweildauer auf der ITS	3,9 \pm 9,4	1,3 \pm 2,6	1,3 \pm 3,0	7,6 \pm 13,6	5,7 \pm 11,6	0,012
Gesamt KH Aufenthalt	15,3 \pm 15,9	12,2 \pm 14,1	13,4 \pm 15,1	17,2 \pm 14,8	18,8 \pm 19,2	0,304
Scores						
MEDS-Score	7,6 \pm 4,7	5,6 \pm 4,1	6,9 \pm 4,5	7,6 \pm 4,4	10,1 \pm 4,7	0,001
APACHE-II-Score	16,7 \pm 8,8	12,7 \pm 5,1	13,4 \pm 8,9	18,9 \pm 9,9	21,8 \pm 7,2	<0,001
SOFA-Score	3,4 \pm 2,9	2,3 \pm 2,0	2,5 \pm 2,6	4,3 \pm 2,8	4,8 \pm 3,5	<0,001
Laborparameter Entzündung						
PCT	11,4 \pm 32,1	1,4 \pm 3,1	2,0 \pm 2,9	16,2 \pm 43,2	20,5 \pm 40,0	0,048
CRP	153,4 \pm 127,1	19,2 \pm 14,9	79,9 \pm 18,3	180,9 \pm 30,6	339,4 \pm 69,4	<0,001
IL6	995,6 \pm 2176	962,6 \pm 2294	530,3 \pm 1072	728,8 \pm 1891	1478,7 \pm 2527	0,287

ITS: Intensivstation; IMC: Intermediate Care; KH: Krankenhaus; MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score; PCT: Procalcitonin;
 CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

Tabelle 9: deskriptive Daten für IL6-Werte
 IL6 Quartilen: Angabe in Zeilenprozent und Anzahl (n) bzw. Mittelwert ± SD

	gesamt n=128	IL6 0-78,5pg/ml n=31	IL6 78,52-172,5pg/ml n=32	IL6 172,52-648,25pg/ml n=32	IL6 >648,25pg/ml n=31	p-Wert
Endpunkte						
verstorben	8,6% (11)	,0% (0)	,0% (0)	45,5% (5)	54,5% (6)	0,010
Aufnahme auf ITS/ IMC	39,8% (51)	13,7% (7)	21,6% (11)	29,4% (15)	35,3% (18)	0,025
Beatmung	18,8% (24)	8,3% (2)	25,0% (6)	29,2% (7)	37,5% (9)	0,147
Dialyse	6,3% (8)	,0% (0)	37,5% (3)	37,5% (3)	25,0% (2)	0,484
Verweildauer auf der ITS	3,9 ± 9,4	,9 ± 2,0	5,8 ± 12,8	4,1 ± 7,6	5,0 ± 11,0	0,190
Gesamt KH Aufenthalt	15,3 ± 15,9	11,5 ± 15	15,7 ± 12,9	18,5 ± 17,0	16,0 ± 18,4	0,373
Scores						
MEDS-Score	7,6 ± 4,7	5,4 ± 3,9	7,0 ± 4,1	8,6 ± 4,5	9,5 ± 5,0	0,002
APACHE-II-Score	16,7 ± 8,8	11,5 ± 5,7	16,1 ± 8,1	18,6 ± 9,2	21,4 ± 8,5	<0,001
SOFA-Score	3,4 ± 2,9	1,9 ± 2,0	3,1 ± 2,6	3,9 ± 2,8	5,0 ± 3,3	<0,001
Laborparameter Entzündung						
PCT	11,4 ± 32,1	,6 ± 1,0	8,3 ± 16,3	15,5 ± 45,3	18,5 ± 39,4	0,183
CRP	153,4 ± 127,1	97,9 ± 96	177,8 ± 120	142,1 ± 111	202,6 ± 158,1	0,007
IL6	995,6 ± 2176	33,2 ± 24	119,3 ± 26,7	319,3 ± 124	3560,6 ± 3264	<0,001

ITS: Intensivstation; IMC: Intermediate Care; KH: Krankenhaus; MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score; PCT: Procalcitonin;
 CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

4.2.2 Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6 bezogen auf den primären Endpunkt „28-Tage-Letalität“

Bezüglich der Höhe des PCT-Wertes fällt eine erhöhte Letalität bei PCT-Werten über dem Normbereich auf ($>0,5$ ng/ml), wobei die Unterschiede nicht signifikant sind (siehe Abbildung 1). In den hier abgebildeten Daten zeigt sich die höchste Letalität in der Gruppe der Patienten mit PCT-Werten zwischen 0,5 und 2 ng/ml.

Bei der Auswertung des primären Endpunktes bezogen auf die Höhe von CRP und IL6 wurde wie beschrieben eine Einteilung der Patientengruppen nach Quartilen vorgenommen (siehe Abbildung 2 und 3). Hier zeigen sich für beide Laborparameter die höchsten Letalitätsraten (erwartungsgemäß) in den Patientengruppen mit den höchsten Messwerten von CRP bzw. IL6. Beim Vergleich aller drei Laborparameter zeigen sich die höchsten Letalitätsraten bei hohen CRP-Werten von $> 233,5$ mg/l. Hingegen gehen niedrige CRP und IL6-Werte mit einer sehr geringen Letalität einher.

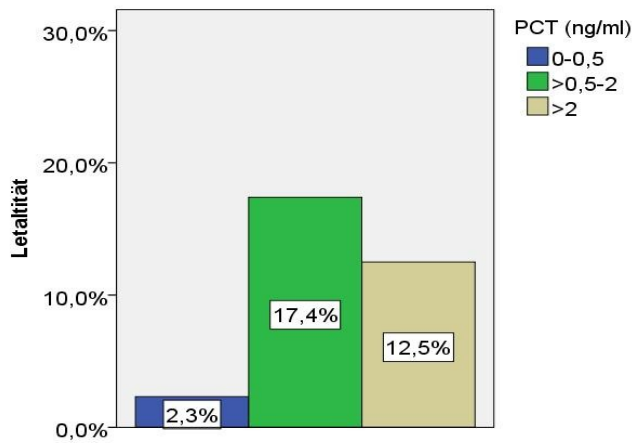


Abbildung 1: 28-Tage-Letalität in Abhängigkeit von der Höhe des PCT-Wertes zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 7 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,11$
PCT: Procalcitonin

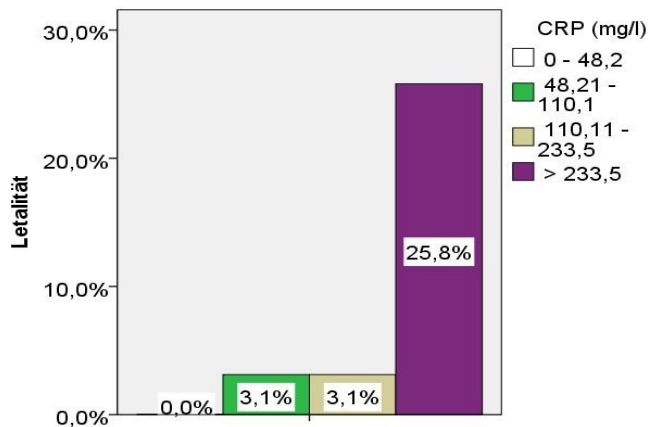


Abbildung 2: 28-Tage-Letalität in Abhängigkeit von der Höhe des CRP-Wertes zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 8 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,009$
CRP: C-reaktives Protein

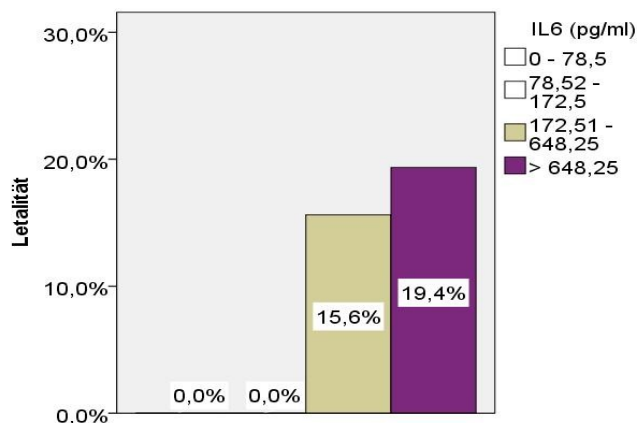


Abbildung 3: 28-Tage-Letalität in Abhängigkeit von der Höhe des IL6-Wertes zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 9 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,01$
IL6: Interleukin-6

4.2.3 Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6 bezogen auf die sekundären Endpunkte

Aufnahme auf eine Intensivstation abhängig von der unterschiedlichen Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6

Bei der Auswertung des binären Merkmals „Aufnahme auf eine Intensivstation“ zeigen sich bei den drei oben genannten Laborparametern signifikante Unterschiede. In Bezug auf die statistische Aussagekraft ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Fallzahl der „eingetroffenen Ereignisse“ (d.h. 51 auf die Intensivstation aufgenommene Patienten) hierbei deutlich höher ist als beim primären Endpunkt (11 verstorbene Patienten). Ein Anstieg der Häufigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation wird bei jedem der drei verwendeten Laborparameter deutlich (siehe Abbildung 4 bis 5).

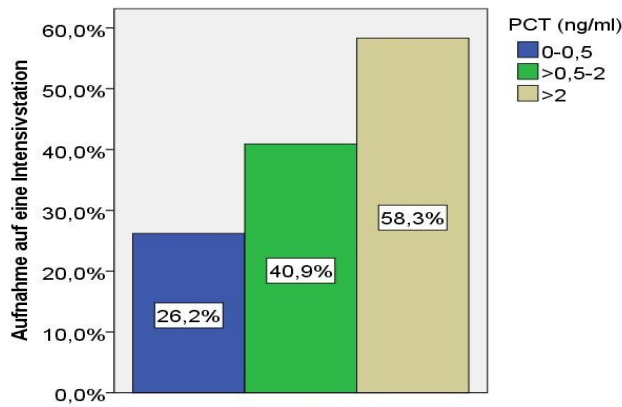


Abbildung 4: Häufigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation in Abhängigkeit vom PCT-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 7 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,009$
PCT: Procalcitonin

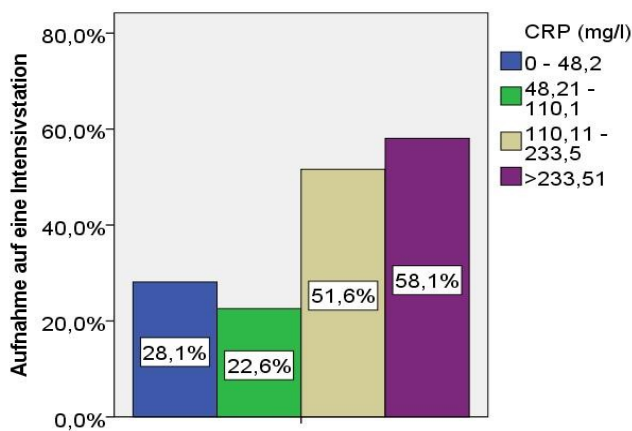


Abbildung 6: Häufigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation in Abhängigkeit vom CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 8 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,008$
CRP: C-reaktives Protein

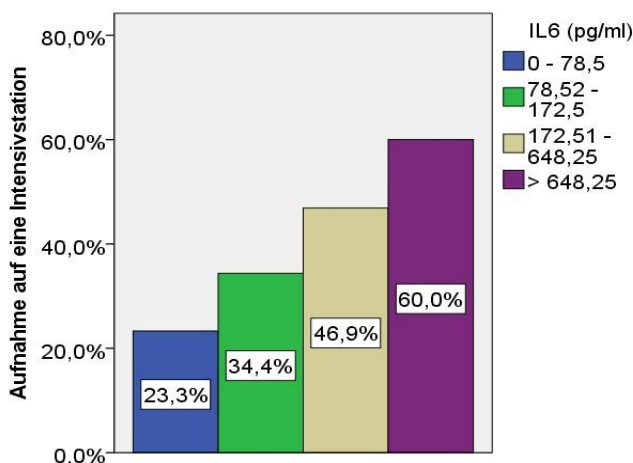


Abbildung 5: Häufigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation in Abhängigkeit vom IL6-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 9 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,025$
IL6: Interleukin-6

Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation abhängig von der unterschiedlichen Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6

Bei 24 der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Beatmung im Verlauf notwendig. Ein signifikanter Zusammenhang zeigt sich im Chi-Quadrat-Test sowohl zwischen der Höhe des PCT-Wertes als auch der Höhe des CRP-Wertes und der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation. Bezüglich der Höhe des IL6-Wertes ist dieser Zusammenhang nicht nachzuweisen (siehe Abbildung 7 bis 9).

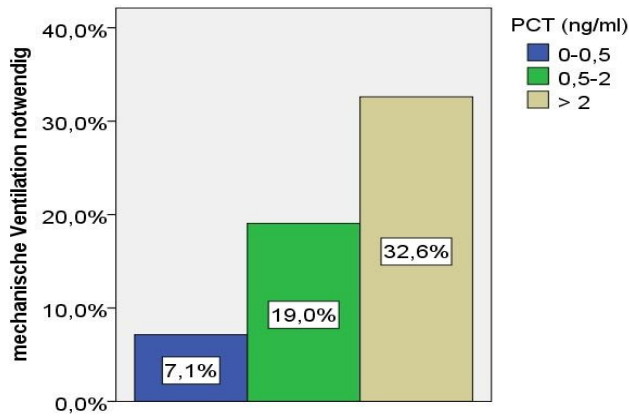


Abbildung 7: Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation in Abhängigkeit vom PCT-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 7 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,012$
PCT: Procalcitonin

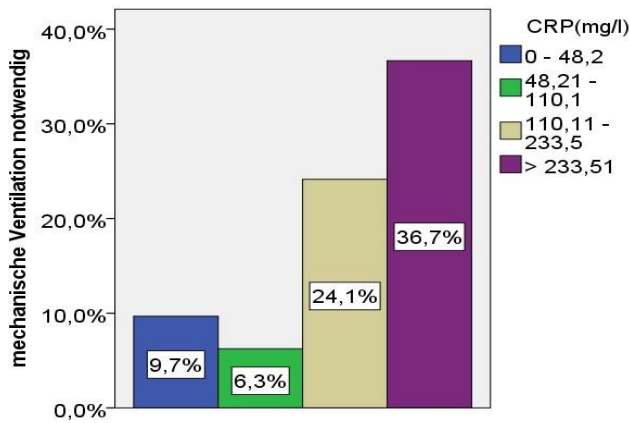


Abbildung 8: Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation in Abhängigkeit vom CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 8 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,008$
CRP: C-reaktives Protein

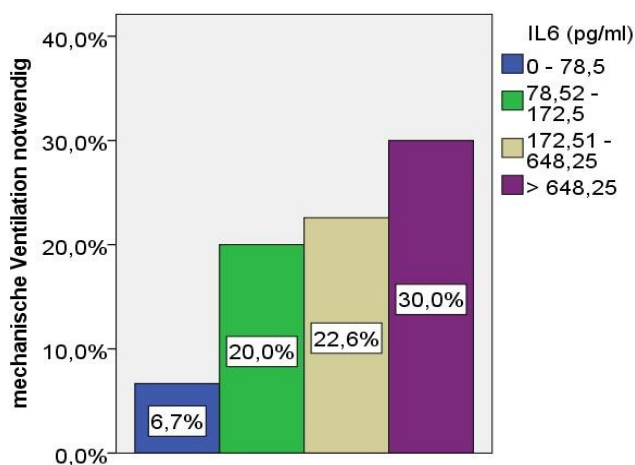


Abbildung 9: Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation in Abhängigkeit vom IL6-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 9 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,147$
IL6: Interleukin-6

Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie abhängig von der unterschiedlichen Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6

Eine chronische Dialysepflicht war bei elf Patienten vorhanden. Die Patienten mit chronischer Dialysepflicht wurden für die Auswertung des sekundären Endpunktes der neu aufgetretenen Nierenersatztherapie ausgeschlossen. Eine akute Nierenersatztherapie war bei insgesamt acht Patienten notwendig. Somit lag die Anzahl der Patienten, die bei Aufnahme bereits chronisch dialysepflichtig waren, höher als die, bei denen im Verlauf eine Nierenersatztherapie notwendig wurde.

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der untersuchten Serummarker PCT, CRP und IL6 und der Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie ist bei keinem der drei Laborparametern zu erkennen.

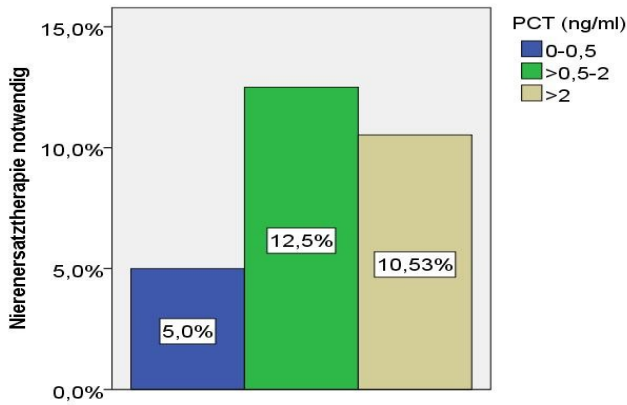


Abbildung 10: Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Abhängigkeit vom PCT-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozente in Abgrenzung zur Tabelle 7 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,171$
PCT: Procalcitonin

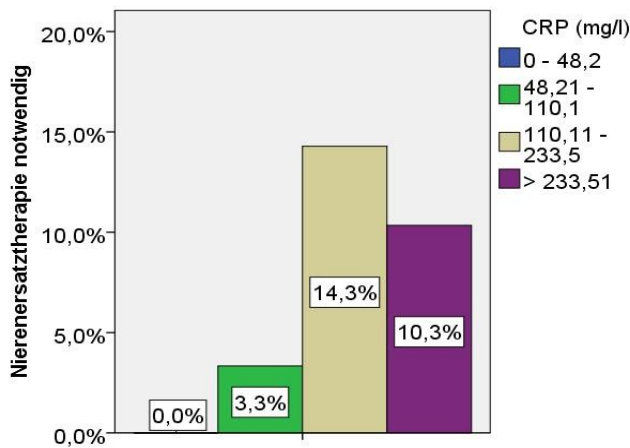


Abbildung 11: Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Abhängigkeit vom CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozente in Abgrenzung zur Tabelle 8 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,074$
CRP: C-reaktives Protein

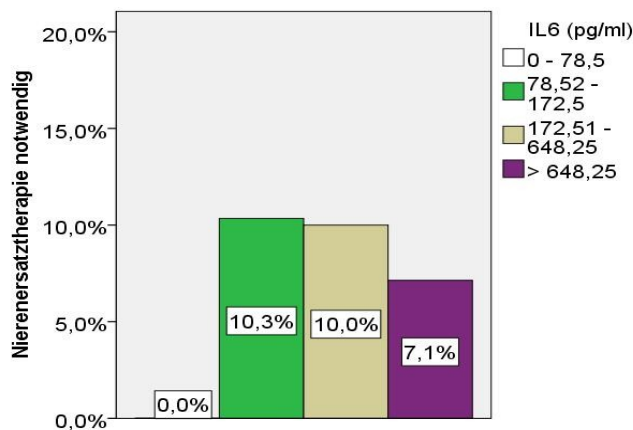


Abbildung 12: Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Abhängigkeit vom IL6-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozente in Abgrenzung zur Tabelle 9 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,607$
IL6: Interleukin-6

Mittlere Krankenhausaufenthalte in Tagen abhängig von der unterschiedlichen Höhe der Serumspiegel von PCT, CRP und IL6

Beim Vergleich der Mittelwerte der Dauer der Krankenhausaufenthalte (in Tagen) in den drei PCT-Gruppen zeigt sich in der Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) ein signifikanter Unterschied ($p=0,049$). Im Vergleich dazu besteht bei CRP und IL6 diesbezüglich kein signifikanter Unterschied. Bei der graphischen Darstellung der jeweiligen Mittelwerte mit den dazugehörigen 95%- Konfidenzintervallen ist ein Anstieg der Mittelwerte zwischen den Gruppen zu erkennen, wobei sich die 95%Konfidenzintervalle bei allen Laborparametern z.T. deutlich überschneiden und sich alleinig beim PCT ein signifikantes Ergebnis zeigt (siehe Abbildung 13, 14 und 15).

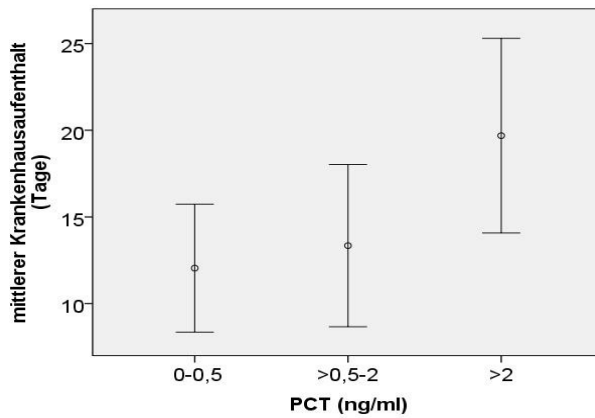


Abbildung 13: mittlerer Krankenhausaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom PCT-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme
 $p=0,049$ Angabe des Mittelwertes mit 95% Konfidenzintervall
 PCT: Procalcitonin

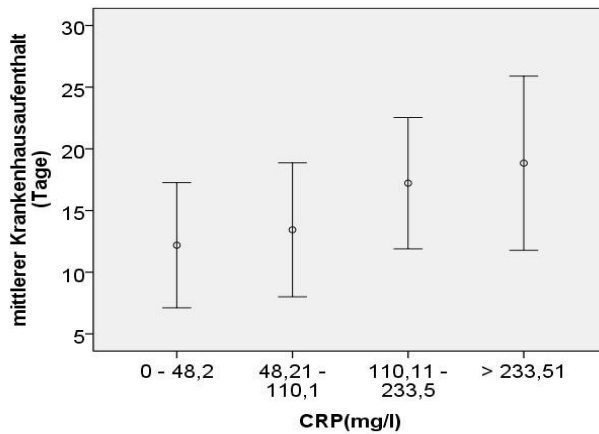


Abbildung 14: mittlerer Krankenhausaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom CRP-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme
 $p=0,304$ Angabe des Mittelwertes mit 95% Konfidenzintervall
 CRP: C-reaktives Protein

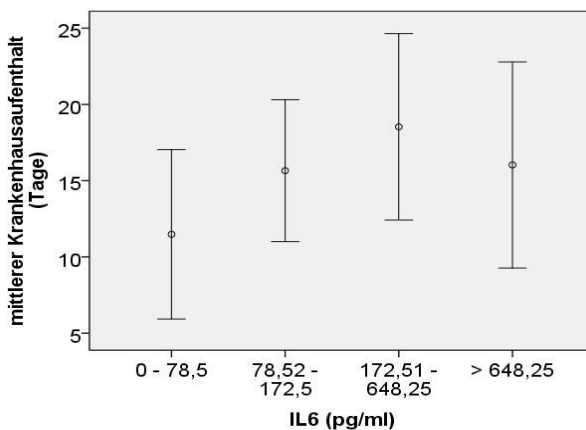


Abbildung 15: mittlerer Krankenhausaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom IL6-Wert zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme
 $p=0,373$ Angabe des Mittelwertes mit 95% Konfidenzintervall
 IL6: Interleukin-6

4.3 Scores zur Beschreibung der Krankheitsschwere - Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores

4.3.1 Vergleich der deskriptiven Daten für Patientengruppen mit unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores

Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des MEDS-Scores

Bei 124 der 128 Patienten konnte der MEDS-Score für den Zeitpunkt der Aufnahme erhoben werden. Die Einteilung der MEDS-Score-Gruppen erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten (siehe 3.5.1) in fünf Gruppen.

In der Gruppe der Patienten mit MEDS-Score-Werten von null bis vier befanden sich 30 Patienten (24,2%). 33 Patienten wiesen MEDS-Score-Werte zwischen fünf und sieben auf (26,6%). MEDS-Score-Werte zwischen acht und zwölf lagen bei 43 Patienten (34,7%) vor. Zwölf Patienten wiesen MEDS-Score-Werte zwischen 13 und 15 auf (9,7%). MEDS-Score-Werte größer 15 lagen bei sechs der 124 Patienten vor (4,8%). Die Gruppengrößen der fünf MEDS-Score-Gruppen war somit inhomogen. Weitere Werte zur Charakterisierung der Patientenkollektive finden sich in der Tabelle 10.

Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des APACHE-II-Scores

Bei 126 der 128 Patienten konnte der APACHE-II-Score für den Zeitpunkt der Aufnahme erhoben werden. Die Einteilung der APACHE-II-Score-Gruppen erfolgte nach klinischen Gesichtspunkten (siehe S.5) in Gruppe eins bis vier.

24 Patienten (19,1%) wiesen bei Aufnahme einen APACHE-II-Score zwischen null und neun auf. Bei 40 Patienten (31,8%) lag der APACHE-II-Score zwischen zehn und 14. Ein Score-Wert zwischen 15 und 24 Punkten lag bei 35 Patienten (27,8%) vor. Einen Score-Wert von größer 25 wiesen 27 der Patienten (21,4%) auf. Weitere Werte zur Charakterisierung der Patientenkollektive finden sich in der Tabelle 11.

Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des SOFA-Scores

Bei 126 der 128 Patienten konnte der SOFA-Score für den Zeitpunkt der Aufnahme erhoben werden. Die Einteilung der SOFA-Score-Gruppen erfolgte nach Quartilen.

In der Gruppe der Patienten mit Score Werten von null und eins befanden sich 38 Patienten (30,2%). 36 Patienten wiesen einen SOFA-Score-Wert mit zwei oder drei Scorepunkten auf (28,6%). SOFA-Score-Werte mit vier oder fünf Punkten lagen bei 24 Patienten (19,0%) vor. 28 Patienten (22,2%) wiesen SOFA-Score-Werte von größer fünf auf. Weitere Werte zur Charakterisierung der Patientenkollektive finden sich in der Tabelle 12.

Tabelle 10: deskriptive Daten für den MEDS-Score
 MEDS-Score: Angabe in Zeilenprozent und Anzahl (n) bzw. Mittelwert ± SD

	gesamt N=128	MEDS 0-4 n=30	MEDS 5-7 n= 33	MEDS 8-12 n=43	MEDS 13-15 n=12	MEDS >15 n=6	p-Wert
Endpunkte							
verstorben	8,6% (11)	,0% (0)	9,1% (1)	45,5% (5)	18,2% (2)	27,3% (3)	0,004
Aufnahme auf ITS/ IMC	39,8% (51)	18,4% (9)	14,3% (7)	40,8% (20)	14,3% (7)	12,2% (6)	0,002
Beatmung	18,8% (24)	13,0% (3)	,0% (0)	47,8% (11)	17,4% (4)	21,7% (5)	<0,001
Dialyse	6,3% (8)	12,5% (1)	,0% (0)	62,5% (5)	12,5% (1)	12,5% (1)	0,026
Verweildauer auf der ITS	3,9 ± 9,4	1,0 ± 2,3	1,6 ± 3,2	5,7 ± 11,7	6,8 ± 13,2	6,5 ± 11,2	0,063
Gesamt KH Aufenthalt	15,3 ± 15,9	10,3 ± 11,5	14,3 ± 13,8	17,8 ± 17,2	16,3 ± 13,7	23,8 ± 30,8	0,197
Scores							
MEDS-Score	7,6 ± 4,7	1,9 ± 1,6	5,6 ± 8	9,8 ± 1,6	13,8 ± 9	18,2 ± 1,7	<0,001
APACHE-II-Score	16,7 ± 8,8	8,2 ± 4,5	15,4 ± 6,0	19,8 ± 7,9	22,9 ± 7,8	31,2 ± 5,8	<0,001
SOFA-Score	3,4 ± 2,9	1,8 ± 2,1	2,9 ± 2,2	3,8 ± 2,8	5,1 ± 2,4	9,3 ± 2,3	<0,001
Laborparameter Entzündung							
PCT	11,4 ± 32,1	2,6 ± 4,7	3,9 ± 6,3	18,2 ± 49,8	14,7 ± 21,0	31,0 ± 31,8	0,117
CRP	153,4 ± 127,1	86,1 ± 85,1	154,5 ± 107,3	154,6 ± 134,8	217,4 ± 133,4	340,2 ± 137,0	<0,001
IL6	995,6 ± 2176	483,4 ± 1481	875,8 ± 1991	845,4 ± 1690	1622,1 ± 2923	4352,5 ± 4594	<0,001

ITS: Intensivstation; IMC: Intermediate Care; KH: Krankenhaus; MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score; PCT: Procalcitonin;
 CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

*Tabelle 11: deskriptive Daten für den APACHE-II-Score
 APACHE-II-Score: Angabe in Zeilenprozent und Anzahl (n) bzw. Mittelwert ± SD*

	gesamt n=128	APACHE II 0-9 n=24	APACHE II 10-14 n=40	APACHE II 15-24 n=35	APACHE II ≥ 25 n=27	p-Wert
Endpunkte						
verstorben	8,6% (11)	,0% (0)	9,1% (1)	27,3% (3)	63,6% (7)	0,040
Aufnahme auf ITS/ IMC	39,8% (51)	12,0% (6)	14,0% (7)	32,0% (16)	42,0% (21)	<0,001
Beatmung	18,8% (24)	8,7% (2)	17,4% (4)	13,0% (3)	60,9% (14)	<0,001
Dialyse	6,3% (8)	,0% (0)	37,5% (3)	,0% (0)	62,5% (5)	0,282
Verweildauer auf der ITS	3,9 ± 9,4	,8 ± 1,8	2,3 ± 6,3	3,4 ± 9,5	8,3 ± 12,4	0,009
Gesamt KH Aufenthalt	15,3 ± 15,9	10,9 ± 15,1	12,7 ± 10,3	15,3 ± 16,2	22,1 ± 20,4	0,044
Scores						
MEDS-Score	7,6 ± 4,7	2,6 ± 2,5	6,8 ± 3,3	8,5 ± 3,8	12,0 ± 4,2	<0,001
APACHE-II-Score	16,7 ± 8,8	5,8 ± 2,9	12,2 ± 1,5	19,7 ± 3,4	29,6 ± 4,2	<0,001
SOFA-Score	3,4 ± 2,9	1,1 ± 1,5	2,0 ± 1,6	4,2 ± 2,4	6,8 ± 2,6	<0,001
Laborparameter Entzündung						
PCT	11,4 ± 32,1	,5 ± ,7	4,1 ± 5,6	7,8 ± 16,5	31,7 ± 59,1	0,001
CRP	153,4 ± 127,1	75,9 ± 77,3	127,8 ± 107,8	175,4 ± 132,7	236,2 ± 136,8	<0,001
IL6	995,6 ± 2176	491,4 ± 1597	438,1 ± 970,7	1159,0 ± 2404	2070,9 ± 3100	0,013

ITS: Intensivstation; IMC: Intermediate Care; KH: Krankenhaus; MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score; PCT: Procalcitonin;
 CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

Tabelle 12: deskriptive Daten für den SOFA-Score
 SOFA-Score: Angabe in Zeilenprozent und Anzahl (n) bzw. Mittelwert \pm SD

	gesamt n=128	SOFA 0-1 n=38	SOFA 2-3 n=36	SOFA 4-5 n=24	SOFA >5 n=28	p-Wert
Endpunkte						
verstorben	8,6% (11)	,0% (0)	36,4% (4)	27,3% (3)	36,4% (4)	0,198
Aufnahme auf ITS/ IMC	39,8% (51)	12,2% (6)	26,5% (13)	20,4% (10)	40,8% (20)	<0,001
Beatmung	18,8% (24)	13,0% (3)	26,1% (6)	13,0% (3)	47,8% (11)	0,037
Dialyse	6,3% (8)	,0% (0)	37,5% (3)	,0% (0)	62,5% (5)	0,134
Verweildauer auf der ITS	3,9 \pm 9,4	,9 \pm 2,2	2,7 \pm 6,6	2,6 \pm 3,5	9,4 \pm 15,5	0,001
Gesamt KH Aufenthalt	15,3 \pm 15,9	10,8 \pm 11,9	12,2 \pm 12,1	15,3 \pm 13,3	24,6 \pm 22,2	0,002
Scores						
MEDS-Score	7,6 \pm 4,7	4,8 \pm 4,0	7,3 \pm 3,4	7,9 \pm 3,7	11,2 \pm 5,2	<0,001
APACHE-II-Score	16,7 \pm 8,8	9,7 \pm 4,5	14,3 \pm 6,3	19,4 \pm 7,3	26,9 \pm 6,6	<0,001
SOFA-Score	3,4 \pm 2,9	,4 \pm ,5	2,5 \pm ,5	4,4 \pm ,5	7,9 \pm 1,7	<0,001
Laborparameter Entzündung						
PCT	11,4 \pm 32,1	4,5 \pm 13,4	6,2 \pm 15,1	7,1 \pm 11,3	27,5 \pm 58,2	0,022
CRP	153,4 \pm 127,1	120,1 \pm 121,9	107,9 \pm 83,6	165,9 \pm 128,3	239,5 \pm 140,3	<0,001
IL6	995,6 \pm 2176	694,3 \pm 2053	944,5 \pm 1993	849,9 \pm 2090	1647,5 \pm 2634	0,351

ITS: Intensivstation; IMC: Intermediate Care; KH: Krankenhaus; MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score; PCT: Procalcitonin;
 CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

4.3.2 Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores bezogen auf den primären Endpunkt „28-Tage-Letalität“

Beim Vergleich der drei Scores im Zusammenhang mit dem primären Endpunkt ergibt sich bei allen drei Scores eine Verteilung, in der die Gruppe mit den niedrigsten Scorewerten keine Todesfälle aufweist.

Ein signifikantes Ergebnis ergibt sich beim MEDS- und APACHE-II-Score. Das Ergebnis beim SOFA-Score hingegen ist nicht signifikant.

In der graphischen Darstellung (siehe Abbildung 16 bis 18) zeigen sich bei allen drei Scores höhere Letalitätsraten, je höher der Score-Wert ist. Wobei beim MEDS-Score und APACHE-II-Score der Anstieg proportional wirkt.

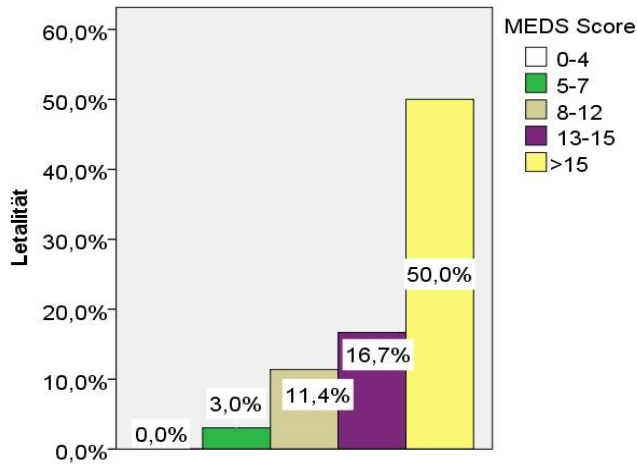


Abbildung 16: 28-Tage-Letalität in Abhängigkeit vom MEDS-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 10 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,004$
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score

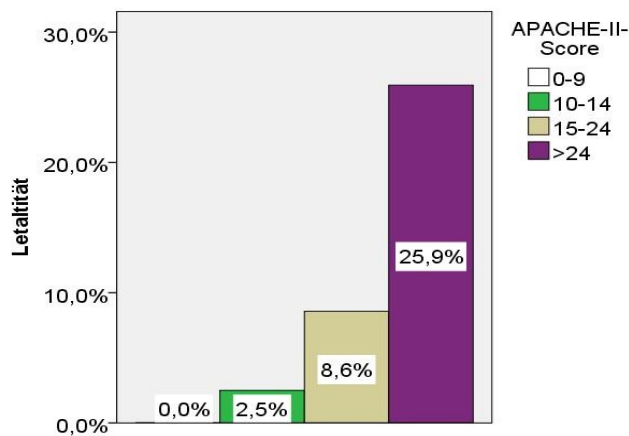


Abbildung 17: 28-Tage-Letalität in Abhängigkeit vom APACHE-II-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 11 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,04$
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score

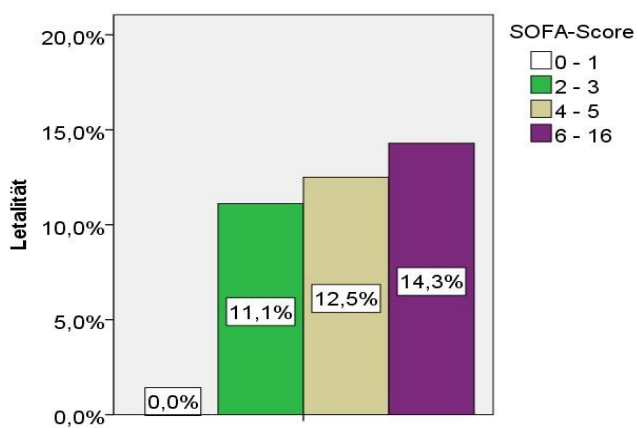


Abbildung 18: 28-Tage-Letalität in Abhängigkeit vom SOFA-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 12 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,198$
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

4.3.3 Vergleich der Patientengruppen nach unterschiedlicher Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores bezogen auf die sekundären Endpunkte

Aufnahme auf eine Intensivstation abhängig von der unterschiedlichen Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores

Im Vergleich der Scores bezüglich des sekundären Endpunktes „Aufnahme auf eine Intensivstation“ zeigten sich bei allen drei Scores signifikante Ergebnisse (siehe Abbildung 19 bis 21).

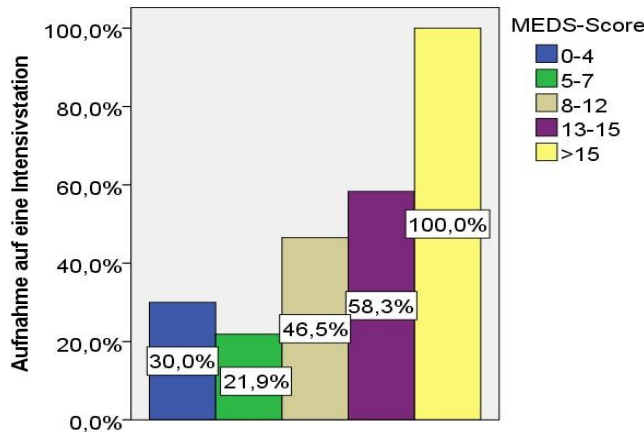


Abbildung 19: Häufigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation in Abhängigkeit vom MEDS-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 10 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,002$
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score

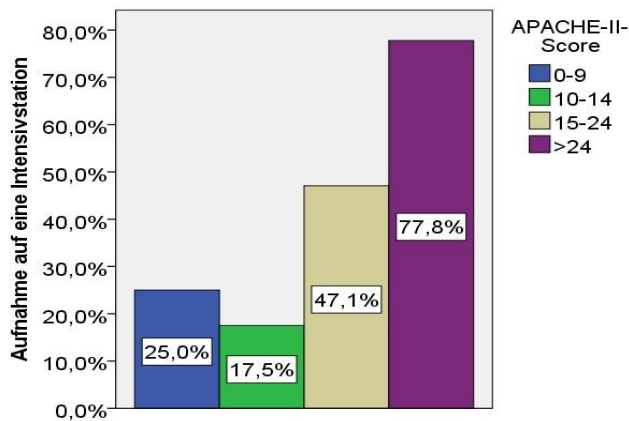


Abbildung 20: Häufigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation in Abhängigkeit vom APACHE-II-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 11 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=<0,001$
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score

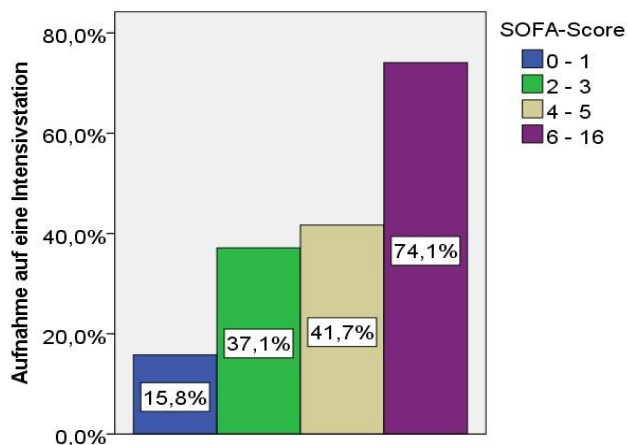


Abbildung 21: Häufigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation in Abhängigkeit vom SOFA-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 12 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=<0,001$
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung abhängig von der unterschiedlichen Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores

Bei 24 Patienten wurde eine Beatmung im Verlauf notwendig. Es zeigt sich, dass mit zunehmender Höhe der Score-Werte sowohl für den MEDS- als auch für den APACHE-II- und SOFA-Score die Häufigkeit der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation zunimmt (siehe Abbildung 22 bis 24).

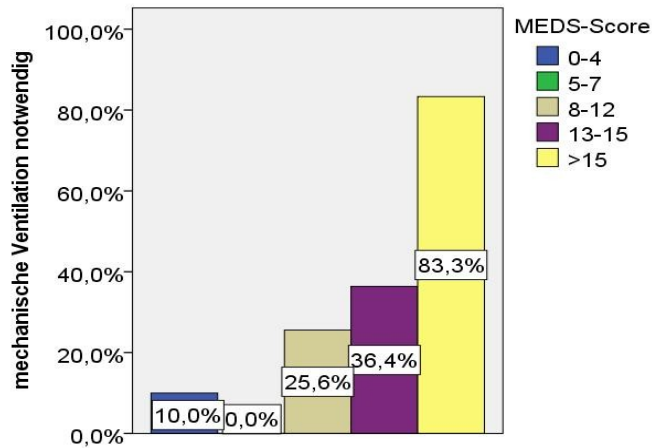


Abbildung 22: Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung in Abhängigkeit vom MEDS-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozente in Abgrenzung zur Tabelle 10 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p < 0,001$
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score

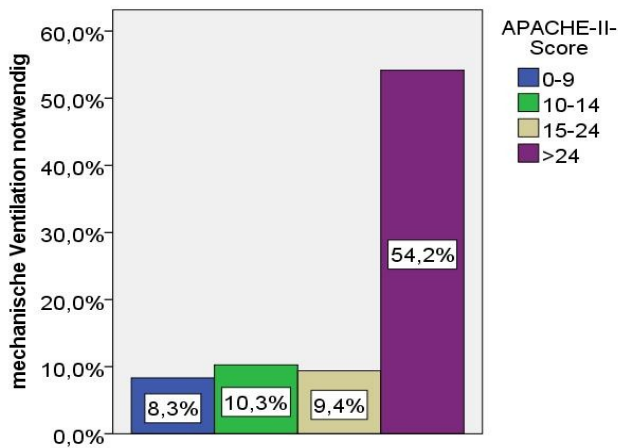


Abbildung 23: Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung in Abhängigkeit vom APACHE-II-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozente in Abgrenzung zur Tabelle 11 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p = 0,01$
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score

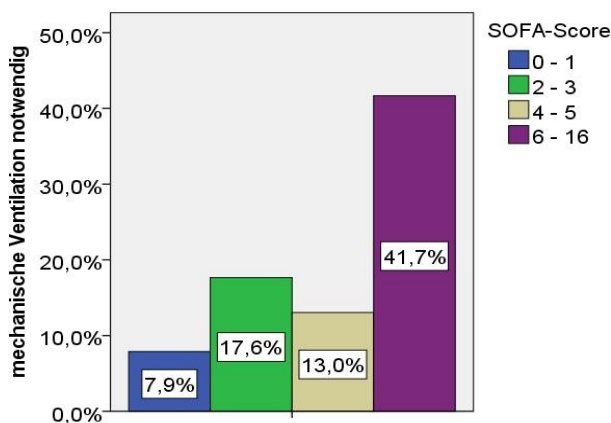


Abbildung 24: Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung in Abhängigkeit vom SOFA-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozente in Abgrenzung zur Tabelle 12 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p = 0,037$
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie abhängig von der unterschiedlichen Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores

Eine chronische Dialysepflicht war bei elf Patienten vorhanden, diese Patienten wurden für die Auswertung des Endpunktes „Nierenersatztherapie“ ausgeschlossen.

Ein intermittierendes Nierenersatzverfahren wurde bei insgesamt acht Patienten notwendig (Patienten ohne chronische Dialysepflicht). Ein Zusammenhang zwischen Häufigkeit der intermittierenden Nierenersatztherapie und der Höhe der Score-Werte ist bei keinem der drei Scores nachweisbar.

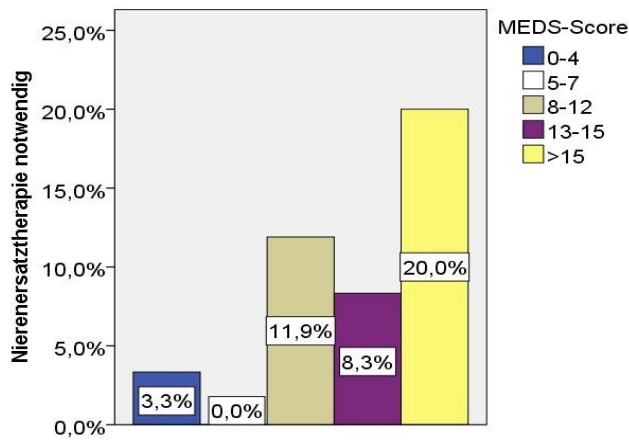


Abbildung 25: Notwendigkeit einer Nierersatztherapie in Abhängigkeit vom MEDS-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 10 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p=0,28$
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score

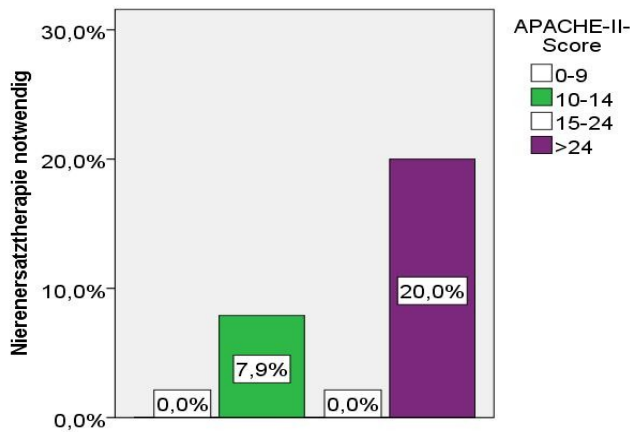


Abbildung 26: Notwendigkeit einer Nierersatztherapie in Abhängigkeit vom APACHE-II-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 11 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p<0,001$
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score

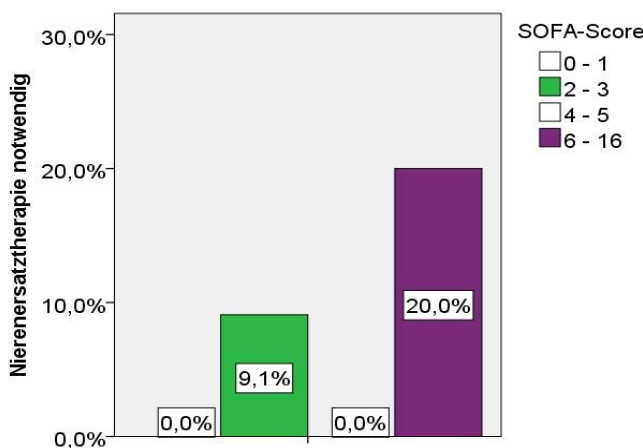


Abbildung 27: Notwendigkeit einer Nierersatztherapie in Abhängigkeit vom SOFA-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme (Darstellung in Spaltenprozent in Abgrenzung zur Tabelle 12 mit der Angabe in Zeilenprozent) $p<0,001$
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

Mittlere Krankenhausaufenthalte in Tagen abhängig von der unterschiedlichen Höhe des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores

Beim Vergleich des Anstiegs der mittleren Krankenhausverweildauer zeigten sich beim APACHE-II- und beim SOFA-Score ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 28 bis 30). Beim MEDS-Score war der Anstieg der mittleren Verweildauer weniger deutlich und der Unterschied nicht signifikant. Bei allen Scores kommt es zu einer deutlichen Überschneidung der 95% Konfidenzintervalle.

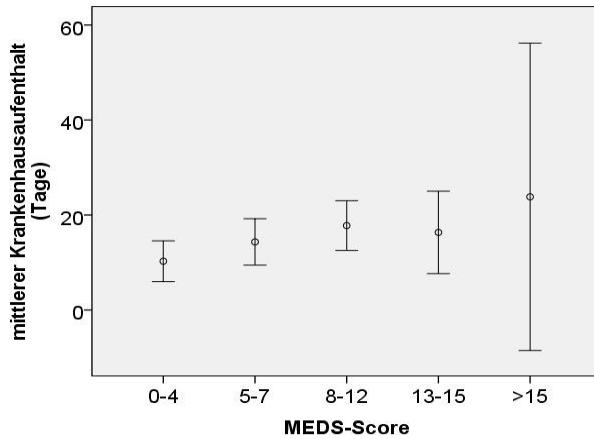


Abbildung 28: mittlerer Krankenhausaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom MEDS-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme
 $p=0,197$ Angabe des Mittelwertes mit 95% Konfidenzintervall
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score

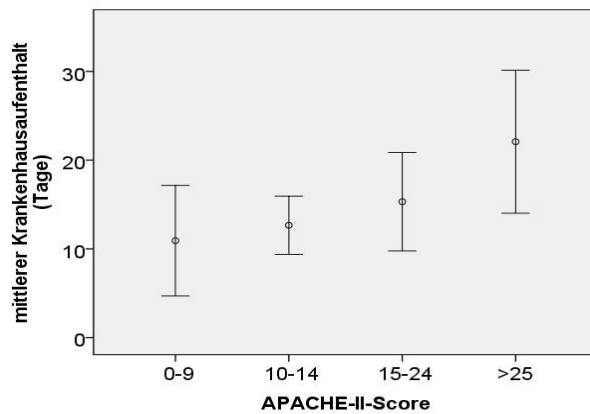


Abbildung 29: mittlerer Krankenhausaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom APACHE-II-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme
 $p=0,044$ Angabe des Mittelwertes mit 95% Konfidenzintervall
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score

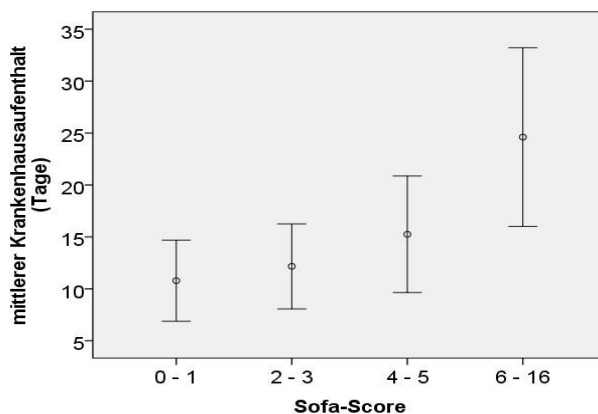


Abbildung 30: mittlerer Krankenhausaufenthalt in Tagen in Abhängigkeit vom SOFA-Score zum Zeitpunkt der Vorstellung auf der Notaufnahme
 $p=0,002$ Angabe des Mittelwertes mit 95% Konfidenzintervall
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

4.4 Vergleich der prognostischen Aussagekraft von Laborparameter und Scores bezüglich der primären und sekundären Endpunkte anhand von ROC-Kurven

4.4.1 Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter und Scores betreffend der 28-Tage-Letalität anhand von ROC-Kurven

Bei dem Vergleich der ROC-Kurven von Scores und Laborparametern ergibt sich die größte AUC (area under the curve; Fläche unter der Kurve) bezüglich des Eintreffens des primären Endpunktes 28-Tage-Letalität für den APACHE-II-Score (AUC = 0,827, $p < 0,001$). Die berechneten AUC für den MEDS-Score (0,819) und für CRP (0,818) sind bei ebenfalls signifikanten p-Werten ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,001$) in ihrer Größe vergleichbar.

Die 95%Konfidenzintervalle der AUC von den einzelnen Scores und Laborparametern überschneiden sich in weiten Teilen (siehe Tabelle 13).

Die ROC-Kurven werden in den beiden folgenden Graphiken dargestellt (siehe Abbildung 31 und 32).

*Tabelle 13: AUC-Werte der Laborparameter und Score-Werte für den Endpunkt 28-Tage-Letalität
Angabe der AUC mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert*

Laborparameter bzw. Score	Area under the curve (AUC)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
PCT	0,679	0,503-0,855	0,063
CRP	0,818	0,709-0,926	0,001
IL6	0,750	0,633-0,866	0,009
MEDS-Score	0,818	0,701-0,937	0,002
APACHE-II-Score	0,827	0,703-0,951	0,002
SOFA-Score	0,697	0,566-0,828	0,050

PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6;
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

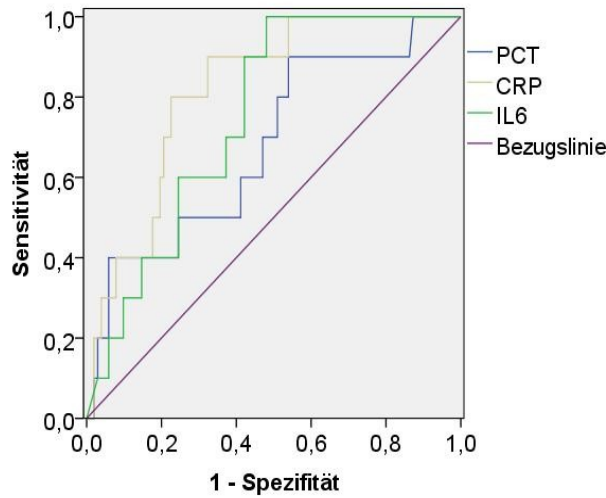


Abbildung 31: ROC-Kurve: PCT, CRP und IL6 im Vergleich bezüglich des Endpunktes 28-Tage-Letalität
 PCT $p=0,063$; CRP $p<0,001$; IL6 $p=0,009$
 PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

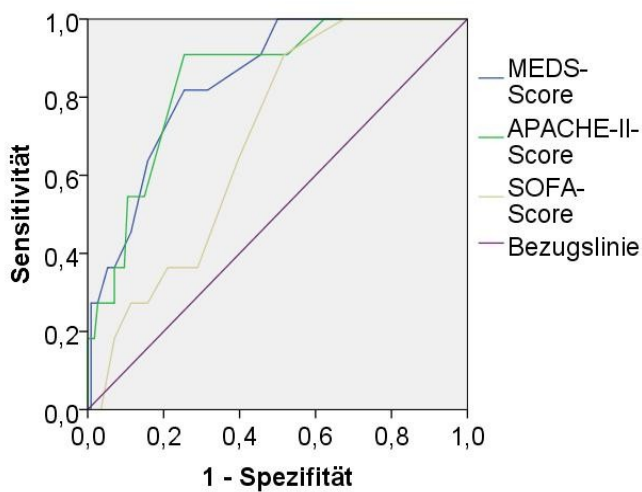


Abbildung 32: ROC-Kurve: MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Score im Vergleich bezüglich des Endpunktes 28-Tage-Letalität
 MEDS-Score $p=0,002$; APACHE-II-Score $p<0,001$; SOFA-Score $p=0,05$
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

4.4.2 Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter und Scores betreffend des sekundären Endpunktes „Aufnahme auf eine Intensivstation“ anhand von ROC-Kurven

Bei dem Vergleich der ROC-Kurven von Scores und Laborparametern ergibt sich die größte Fläche unter der Kurve für diesen sekundären Endpunkt mit einer AUC von 0,755 für den APACHE-II-Score. Ein ähnlicher Wert wird für den SOFA-Score mit einer Fläche von 0,750 berechnet. Beide ROC-Werte sind mit einem $p < 0,001$ hoch signifikant.

Unter den Laborparametern weist bei diesem sekundären Endpunkt das PCT die größte Fläche unter der Kurve auf (AUC: 0,7 $p < 0,001$).

Die anderen Scores und Laborparameter zeigen bei der ROC-Analyse AUC-Werte zwischen 0,646 und 0,691, die korrespondierenden p-Werte sind hier alle $\leq 0,05$ und können somit als signifikant angesehen werden.

Die 95% Konfidenzintervalle der AUC von den einzelnen Scores und Laborparametern überschneiden sich in weiten Teilen (siehe Tabelle 14).

Die ROC-Kurven der Scores und Laborparameter bezüglich des sekundären Endpunktes „Aufnahme auf eine Intensivstation“ werden in den Abbildungen 33 und 34 dargestellt.

*Tabelle 14: AUC Werte der Laborparameter und Scores für den sekundären Endpunkt Aufnahme auf eine Intensivstation
Angabe der AUC mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert*

Laborparameter bzw. Score	Area under the curve (AUC)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
PCT	0,700	0,598-0,803	<0,001
CRP	0,656	0,553-0,758	0,005
IL6	0,652	0,549-0,755	0,007
MEDS-Score	0,691	0,583-0,799	0,001
APACHE-II-Score	0,755	0,655-0,855	<0,001
SOFA-Score	0,750	0,653-0,847	<0,001

PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6;
MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;
SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

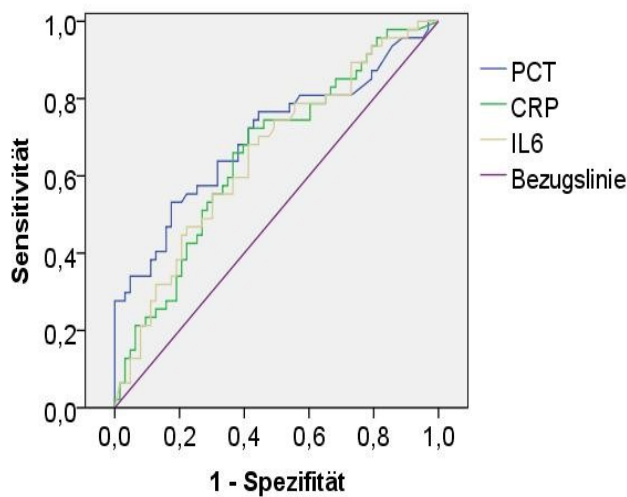


Abbildung 33: ROC-Kurve: PCT, CRP und IL6 im Vergleich bezüglich des Endpunktes Aufnahme auf eine Intensivstation

PCT $p < 0,001$; CRP $p = 0,005$; IL6 $p = 0,007$

PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

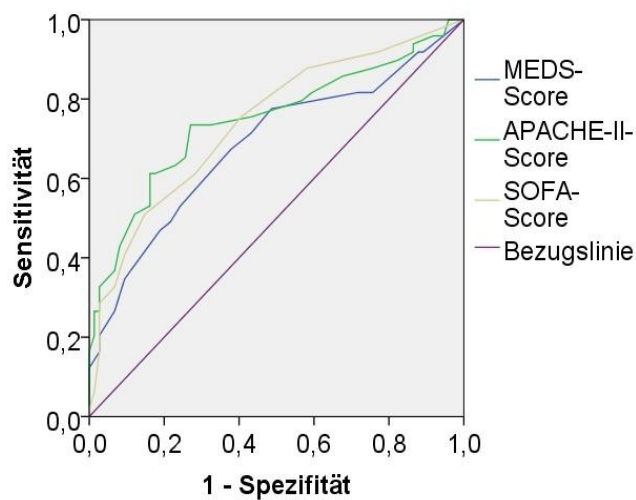


Abbildung 34: ROC-Kurve: MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Score im Vergleich bezüglich des Endpunktes Aufnahme auf eine Intensivstation

MEDS-Score $p < 0,001$; APACHE-II-Score $p < 0,001$; SOFA-Score $p < 0,001$

MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;

APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;

SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

4.4.3 Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter und Scores betreffend der Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation

Bei dem Vergleich der ROC-Kurven von Scores und Laborparametern ergibt sich die größte Fläche unter der Kurve für diesen sekundären Endpunkt mit einer AUC von 0,761 für den APACHE-II-Score. Ähnliche Werte zeigen diesbezüglich das PCT mit einer Fläche von 0,758 und der MEDS-Score mit einer Fläche unter der Kurve von 0,754.

Unter den anderen untersuchten Laborparametern lag die Größe der Fläche unter der Kurve zwischen 0,733 für das CRP und 0,645 für die AUC von IL6. Die p-Werte sind hier kleiner 0,05, die ROC-Analysen werden somit als signifikant angesehen. Die 95% Konfidenzintervalle der AUC von den einzelnen Scores und Laborparametern überschneiden sich in weiten Teilen (siehe Tabelle 15).

Die ROC-Kurven der Scores und Laborparameter bezüglich des sekundären Endpunktes „mechanische Beatmung notwendig“ werden in den Abbildungen 35 und 36 dargestellt.

*Tabelle 15: AUC-Werte der Laborparameter und Scores für den Endpunkt Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung
Angabe der AUC mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert*

Laborparameter bzw. Score	Area under the curve (AUC)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
PCT	0,758	0,628-0,888	<0,001
CRP	0,733	0,623-0,843	0,001
IL6	0,645	0,512-0,778	0,040
MEDS-Score	0,754	0,614-0,893	0,001
APACHE-II-Score	0,761	0,615-0,907	<0,001
SOFA-Score	0,698	0,554-0,841	0,007

PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6;
MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;
SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

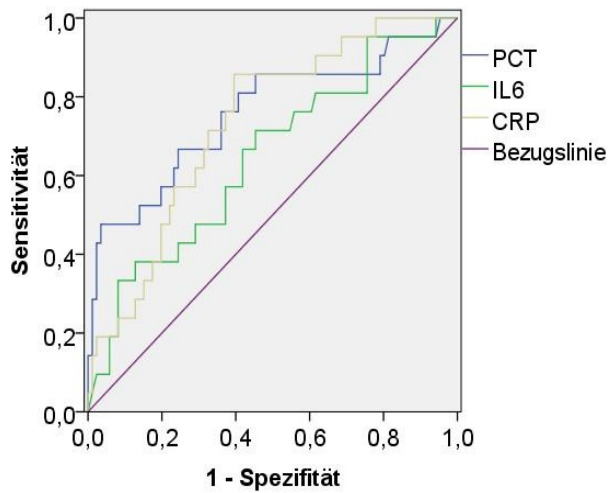


Abbildung 35: ROC-Kurve: PCT, CRP und IL6 im Vergleich bezüglich des Endpunktes mechanische Beatmung notwendig
 PCT $p < 0,001$; CRP $p < 0,001$ IL6 $p = 0,04$
 PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

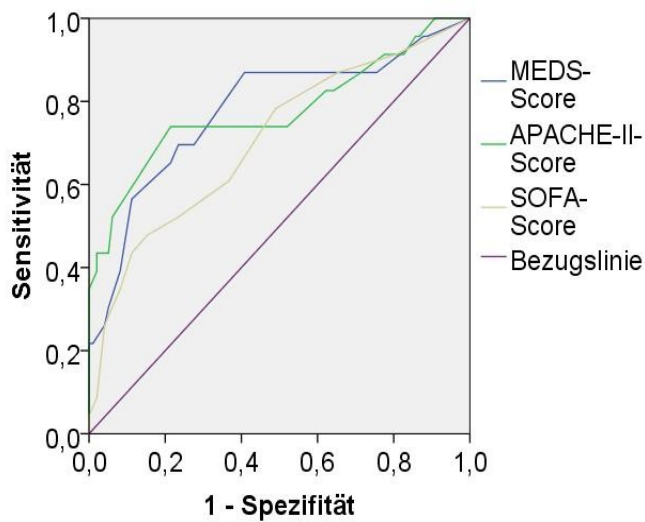


Abbildung 36: ROC-Kurve: MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Score im Vergleich bezüglich des Endpunktes mechanische Beatmung notwendig
 MEDS-Score $p < 0,001$; APACHE-II-Score $p < 0,001$; SOFA-Score $p = 0,007$
 MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
 APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;
 SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

4.4.4 Vergleich der prognostischen Aussagekraft der Laborparameter betreffend der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie

Bei dem Vergleich der ROC-Kurven betreffend des sekundären Endpunktes „Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie“ weisen der SOFA-Score (AUC: 0,799) und der APACHE-II-Score (AUC: 0,756) bei einem $p < 0,05$ die größten Flächen unter der Kurve auf.

Die anderen Laborparameter zeigen hier deutlich geringer AUCs, die keine statistische Signifikanz erreichen ($p > 0,05$) (siehe Tabelle: 16). PCT und IL6 enthalten in ihrem 95% Konfidenzintervall Werte von unter 0,5.

Eine graphische Darstellung der ROC-Kurven werden in den Abbildungen 37 und 38 wiedergegeben.

*Tabelle 16: AUC-Werte der Laborparameter und Scores für den sekundären Endpunkt: Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie
Angabe der AUC mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert*

Laborparameter bzw. Score	Area under the curve (AUC)	95% Konfidenzintervall	p-Wert
PCT	0,643	0,4-0,887	0,179
CRP	0,679	0,532-0,862	0,095
IL6	0,514	0,372-0,767	0,514
MEDS-Score	0,717	0,532-0,826	0,057
APACHE-II-Score	0,756	0,561-0,951	0,024
SOFA-Score	0,799	0,628-0,970	0,008

PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6;

MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;

APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;

SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

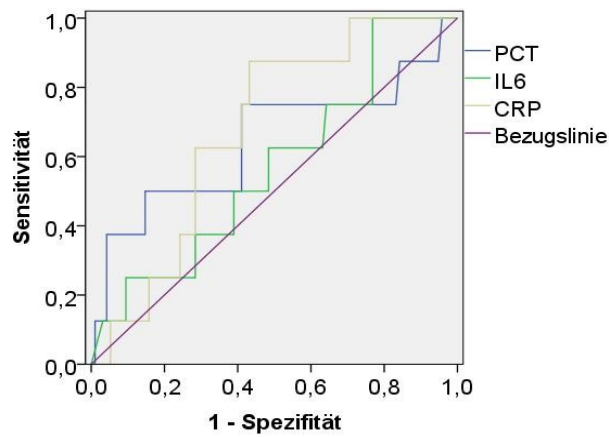


Abbildung 37: ROC-Kurve: PCT, CRP und IL6 im Vergleich bezüglich des Endpunktes Nierenersatztherapie notwendig PCT $p=0,176$; CRP $p=0,095$; IL6 $p=0,514$
PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6

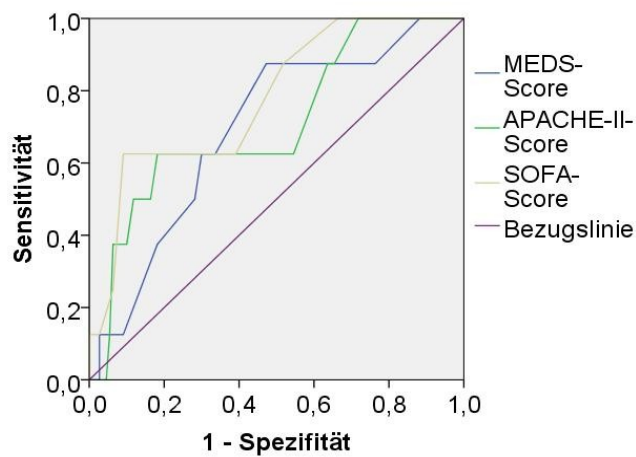


Abbildung 38: ROC-Kurve: MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Score im Vergleich bezüglich des Endpunktes Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie
MEDS-Score $p=0,057$; APACHE-II-Score $p=0,024$; SOFA-Score $p=0,008$
MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;
SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

4.5 Korrelation der Scores mit verschiedenen biochemischen Markern

Die Korrelationen zwischen den analysierten Laborparametern und den Scores sind insgesamt nur gering. Die größte Korrelation findet sich mit $r = 0,456$ zwischen CRP und dem APACHE-II-Score. Die Ergebnisse der Berechnungen der Korrelationskoeffizienten (r) finden sich in Tabelle 17.

*Tabelle 17: Korrelationen zwischen Laborparametern und Scores
Angaben der Korrelationskoeffizienten nach Spearman*

	MEDS-Score	APACHE-II-Score	SOFA-Score
PCT	,281*	,346*	,326*
IL6	,246*	,231*	,206*
CRP	,397*	,456*	,398*

* ($p < 0,05$)

PCT: Procalcitonin; CRP: C-reaktives Protein; IL6: Interleukin-6;
MEDS-Score: Mortality in Emergency Department Sepsis Score;
APACHE-II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score;
SOFA-Score: Sequential Organ Failure Assessment Score

5 Diskussion

5.1 **Prognostische Wertigkeit von Scoring-Systemen und Laborparametern bei Patienten mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer frühen Sepsis**

Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Bedeutung von verschiedenen Scoring-Systemen und Laborparametern bei Patienten, die sich mit einer ambulant erworbenen Sepsis in der Notaufnahme vorstellten, zu evaluieren und miteinander zu vergleichen. Hierbei sollten die Unterschiede bezüglich der Prädiktion von klinischen Endpunkten hervorgehoben werden, um, wenn möglich, einen Vergleich von Scores und Laborparametern darzustellen.

Als primärer Endpunkt wurde die 28-Tage-Letalität bestimmt. Um einen komplikativen bzw. schweren Verlauf objektiv zu erfassen, wurden neben dem primären Endpunkt als sekundäre Endpunkte weitere klinische Ereignisse definiert: „Aufnahme auf eine Intensivstation“, „Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung“, „Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie“; außerdem wurde die Krankenhausverweildauer der betroffenen Patienten analysiert.

5.1.1 **Wertigkeit von Procalcitonin, CRP und IL6 als Marker auf der Notaufnahme**

Information durch die Erhebung von den Laborparametern PCT, CRP und IL6 und deren Stellung bei der Diagnose von Infektionen

Die oben genannten Laborparameter besitzen im klinischen Alltag große Unterschiede in der Häufigkeit ihrer Anwendung.

Das PCT ist auf vielen Intensivstationen bereits in der Routine von Laboruntersuchungen vorhanden. Es ist in der Vergangenheit bereits in mehreren Studien als Sepsismarker untersucht worden, wobei die Meinungen über den Nutzen des Parameters bei der Diagnostik der Sepsis divergieren [62,63,64].

Das CRP ist in der klinischen Routine von den hier ausgewerteten Entzündungsparametern derjenige, der am häufigsten verwendet wird und auch in der Notaufnahme am weitesten verbreitet ist. In der Behandlung der Sepsis wird das CRP als Verlaufsparemeter zur Kontrolle des Therapieerfolges unterschiedlich bewertet [46,65,66].

Zu den humoralen Markern der Entzündung gehört des weiteren auch Interleukin 6 (IL6).

Die Konzentration von IL6 kann bei Sepsispatienten extrem hohe Werte erreichen, unterliegt aber großen interindividuellen Schwankungen [42]. In der klinischen Anwendung ist es weit weniger verbreitet als PCT und CRP.

Neben der unterschiedlichen Anwendungshäufigkeit der Laborparameter in der klinischen Routine zeigen sich in der Literatur deutliche Differenzen in der Diskriminierung zwischen einer reinen inflammatorischen Reaktion und einer bakteriellen Infektion.

Das PCT zeigt in vielen Studien die beste Diskriminierung zwischen bakteriellen Infektionen und inflammatorischen Reaktionen anderer Genese. In der prospektiven Studie von Hausfater beschreibt dieser z.B., dass das PCT in der Notaufnahme ein Laborparameter ist, der bei der Identifikation von bakteriellen Infektionen nützlich ist [67]. In dieser Studie wurde hierfür der Krankheitsverlauf von 243 Patienten 30 Tage beobachtet und hiernach von zwei unabhängigen Experten (verblindet bezüglich des PCT-Wertes) entschieden, ob eine virale oder eine bakterielle Infektion oder eine andere Erkrankung vorlag.

Dass das PCT bereits in der Notaufnahme bezüglich einer Diagnose einer bakteriellen Infektion seinen Stellenwert hat, zeigen auch andere Studien [68,69]. Ein weiteres Beispiel zeigt sich unter anderem in der prospektiven Studie von Chirouze, der 165 Patienten rekrutierte. In dieser Studie wurde ein guter Nutzen des PCT's bezüglich eines Ausschlusses einer bakteriellen Infektion bei Patienten festgestellt, die mit Fieber auf der Notaufnahme vorstellig wurden [68]. Andere Studien beschreiben jedoch bei Patienten der Notaufnahme keinen oder nur einen geringen Vorteil des PCT's gegenüber dem CRP zur Diskriminierung von bakteriellen Infektionen [70,71,72].

Beim CRP zeigt sich im Gegensatz zum PCT, dass es zwar eine gute Sensitivität für den Nachweis von bakteriellen Infektionen aufweist, es aber in Bezug auf die Spezifität eine nur sehr begrenzte Aussagekraft hat und daher nur mit Vorbehalt als einzig diagnostischer Laborparameter bei Verdacht auf Infektionen eingesetzt werden sollte [73,74].

Das IL6 zeigt wie das CRP ebenfalls nur eine geringere Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung von bakteriellen Entzündungen als das PCT und ist in der Routine weniger verbreitet. Ein Vorteil bietet sein schnelles Ansteigen nach Eintreten der Entzündungsreaktion [42]. Bei der Zusammenschau der Literatur wird deutlich, dass dem PCT die größte Diskriminierungsmöglichkeit zwischen einer rein inflammatorischen Reaktion und einer bakteriell bedingten Infektionen zugesprochen wird, auch wenn Studien vorliegen, die dies nicht eindeutig belegen können.

Ein weitere Punkt, betreffend die drei oben genannten Laborparameter, bildet die Verwendung von klinisch etablierten „cut-off Werten“. Beim PCT ist eine klinische Einteilung in drei Gruppen üblich (0 - 0,5; 0,5 - 2 ; >2 ng/ml [75]). Klinisch evaluierte cut-off Werte haben den Vorteil, dass sich die individuellen Werte verschiedener Patienten der selben Schlussfolgerung zuordnen lassen (z.B. bei einem PCT-Wert größer zwei wird der Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion gestellt). Einheitliche validierte cut-off Werte führen unter anderem zu einer besseren Vergleichbarkeit von Studien. In den letzten Jahren erfolgten Studien zur

Bestimmung von cut-off Werten für CRP bei Patienten mit Sepsis; diese lagen meist zwischen 50-100mg/l für die Diagnose einer Sepsis [53,76,77,78,79,80]. Ein einheitlicher Wert konnte jedoch nicht festgelegt werden. Für das in der Routine wesentlich weniger verwendete IL6 finden sich ebenfalls keine einheitlichen Werte aufgrund großer interindividueller Schwankungen der Höhe dieses Wertes [42]. Aufgrund dessen erfolgte die Auswertung der eigenen Ergebnisse bezüglich des CRP und IL6 unter Verwendung der Einteilung nach Quartilen und somit in vier der Größe betreffend homogene Gruppen. Folglich können diesbezüglich nur eingeschränkte Vergleiche zu anderen Studien gezogen werden.

Prognostische Wertigkeit der Laborparameter PCT, CRP und IL6

Die drei Laborparameter PCT, CRP und IL6 wurden bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft (meist bezogen auf den Endpunkt Letalität) bereits in mehreren Studien untersucht und teilweise miteinander verglichen [81,82]. Unterschiede zeigen sich hierbei nicht nur zwischen den Laborparametern, sondern auch für den Zeitpunkt der Abnahme (Notaufnahme versus Intensivstation). Das PCT zeigt zum Teil bei ambulant erworbenen Infektionen eine relevante Information zur Prognose, wie z.B. in der Studie von Huang. In dieser wurde die Aussagekraft des PCT bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie mit Hilfe einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit 546 rekrutierten Patienten bestimmt [83]. Andererseits geben andere Studien wieder, dass in der Notaufnahme und initial auf der Intensivstation ermittelte PCT-Werte sich weniger gut zur Prognoseabschätzung eignen als im weiteren Verlauf auf einer Intensivstation [64,84].

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der verschiedenen Studien sollte ebenfalls beachtet werden, dass das PCT ein Laborparameter ist, der vor allem bei bakteriellen Entzündungen erhöht ist. Unspezifische Symptome der Entzündung, wie z.B. Fieber, als Einschlusskriterium führen somit ggf. zu einer Rekrutierung von Patienten, bei denen keine bakterielle Entzündung vorliegt und beeinflussen somit die Ergebnisse erheblich im Vergleich zu Studien mit Patienten mit einer gesicherten bakteriell bedingten Sepsis.

Die Eignung des CRP als prognostischer Marker wurde ebenfalls in einigen Studien untersucht. So waren in einer prospektiven Studie von Hogarth mit 99 Patienten in einer geriatrischen Abteilung die Konzentrationsspitzen bei älteren Menschen in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher [85]. In einer Studie von Oberhoffer mit 242 Intensivpatienten zeigte sich bei der Evaluierung des CRP bezüglich seiner prognostischen Aussagekraft bezogen auf den Endpunkt Letalität bei Intensivpatienten eine AUC von 0,811 [81] und somit eine deutliche Aussagekraft.

In verschiedenen Studien wurde ebenfalls für IL6 ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad bzw. dem komplikativen Verlauf einer Sepsis und der Plasmakonzentration dieses

Zytokins beschrieben [86,87,88,89]. In der Notaufnahme ist dieser Laborparameter bei klinischen Untersuchungen weniger verbreitet. Ein Beispiel, dass das IL6 auch hier signifikante Zusammenhänge beschreibt, zeigt sich in der Studie von Moscovit. Dieser stellt in einer prospektiven Studie mit 100 Patienten der Notaufnahme ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der IL6-Plasma-Konzentrationen und der Mortalität bei Patienten mit einer Sepsis dar [90]. In der MONARCS-Studie (einer prospektiven doppelblinden Studie mit 2634 Patienten, die die Kriterien einer Sepsis erfüllten) [91] wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen den Ausgangswerten des IL6 und der Prognose der Patienten gesehen. Hingegen konnte in der PROWESS-Studie, die vor allem durch die Anwendung des aktivierten Protein C bei Sepsispatienten bekannt geworden ist, kein signifikanter Zusammenhang zwischen IL6-Plasmakonzentration und der Prognose der Patienten aufgezeigt werden [92].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Vergleich der Studien, die die prognostischen Fähigkeiten von PCT, CRP und IL6 in der Notaufnahme analysieren, aufgrund des inhomogenen Studiendesigns sehr schwierig ist.

Beim Vergleich der Laborparameter bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit zeigen sich in einem Großteil von ITS-Studien valide Werte für PCT und CRP, wobei wesentlich weniger Daten für Patienten der Notaufnahme vorliegen. Eine eindeutige Aussage, ob das PCT dem CRP in prognostischer Hinsicht überlegen ist, ist durch den Vergleich der bislang publizierten Studien nicht erkennbar. Für IL6 ist die durch Studien belegte Relevanz als Prognosefaktor weniger eindeutig.

Die in der eigenen Arbeit erhobenen Ergebnisse zeigen für das PCT keine relevante prognostische Aussagekraft in Bezug auf die Vorhersage der 28-Tage-Letalität. Zum einen könnte dies an der relativ kleinen Fallzahl liegen, zum anderen wurden Patienten mit dem Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion rekrutiert, eine gesicherte Sepsis musste nicht vorliegen und die Diagnose wurde auch nicht retrospektiv nochmals überprüft. Somit ist zu bedenken, dass in der ProFS-Studie evtl. auch schwer kranke Patienten mit einer inflammatorischen Reaktion anderer Genese rekrutiert wurden, die dann wahrscheinlich trotz eines hohen Letalitätsrisikos nur geringe PCT-Werte aufwiesen. Eine weitere Erklärung für die hier erhobene Überlegenheit für das CRP wäre, dass das PCT das Ausmaß einer Infektion abbildet, welche sich antibiotisch behandeln lässt. Das CRP hingegen spiegelt die Schwere der (u.a. endogenen) Inflammation wider, was vielschichtiger und auch schwieriger therapierbar ist. Die prognostische Aussagekraft von CRP und IL6 war in der eigenen Untersuchung dagegen deutlich besser als die des PCT. Klinische Cut-off-Werte konnten jedoch aus den o.g. Gründen bei diesen beiden Parametern nicht verwendet werden, was somit die Vergleichbarkeit zu anderen Studien erschwert.

Das CRP weist von den hier verglichenen Laborparametern die größte AUC in Bezug auf den primären Endpunkt 28-Tage-Letalität auf (0,818), und auch in Hinblick auf die sekundären Endpunkte zeigten sich innerhalb der Laborparameter die größten AUC jeweils für CRP. Grenzen sind dieser Aussage allerdings durch die Betrachtung der 95% Konfidenzintervalle, die sich in großen Teilen überschneiden, gesetzt.

5.1.2 Wertigkeit von Scoringssystemen bei Patienten mit Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion

Scoringssysteme wurden in der Vergangenheit vor allem auf Intensivstationen untersucht, in der Notaufnahme sind sie weitaus weniger üblich [93,94]. Die Prognosewahrscheinlichkeiten von Score-Werten gelten in der Regel für Patientengruppen, für den einzelnen Patienten gibt ein Score lediglich eine statistische Wahrscheinlichkeit an [95]. Bei der Prognoseabschätzung durch einen Score sollte beachtet werden, dass hierbei statistische Wahrscheinlichkeiten zugrunde gelegt werden, die an speziellen Studienpopulationen evaluiert wurden; dies muss insbesondere bei individuellen ärztlichen Entscheidungen ausreichend berücksichtigt werden [96].

Information durch die Erhebung des MEDS-, APACHE-II-, und SOFA-Score

Der MEDS-Score wurde 2003 von Shapiro mit 3179 Patienten bezüglich der 28-Tage-Letalität und später auch in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität validiert. Hierzu wurden in den beiden Studien von Shapiro jeweils Patienten, die älter als 18 Jahre waren, bei Verdacht auf Vorliegen einer Infektion auf der Notaufnahme rekrutiert. Hierbei wurde die Korrelation zwischen der Letalität (28-Tage-, bzw. 1-Jahres-Mortalität) und dem MEDS-Score untersucht und es bestand ein signifikanter Zusammenhang, so dass auch eine Gliederung der Patienten abhängig zu ihrem Letalitätsrisiko möglich war [24,25].

Der APACHE-II-Score war einer der ersten Scores zur Prädiktion der Mortalität für Patienten auf einer Intensivstation. Dieser Score wurde unter anderem entwickelt, um eine Vergleichbarkeit zwischen Intensivstationen ziehen zu können oder um die Effizienz einer Intensivstation über einen bestimmten Zeitraum ermitteln zu können[28].

Der SOFA-Score wurde für die Beurteilung von Organdysfunktionen bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation entwickelt. Das Multi-Organversagen ist die Haupttodesursache von Intensivpatienten [34]. Der SOFA-Score kann schnell erhoben und dokumentiert werden. Die Möglichkeit des SOFA-Scores die Schwere und Form der Organdysfunktion über einen bestimmten Zeitraum zu beschreiben, ist hilfreich für die Entscheidungen über Therapie und gibt Hilfe bei der Abschätzung der Prognose [34].

Prognostische Wertigkeit des MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Scores

Bezüglich der Vorhersage der Prognose zeigt der MEDS-Score gute Fähigkeiten in einigen Studien, wie z.B. in der von Sankoff 2008 veröffentlichten Studie, in der die Patienten der Notaufnahme eingeschlossen wurden, die ein SIRS aufwiesen. Es ergab sich bei Sankoff eine AUC von 0,88 in Bezug auf den Endpunkt der 28-Tage-Letalität [97]. In Studien von Howell [98] und Vorwerk [99] konnte ebenfalls eine gute prognostische Aussagekraft des MEDS-Score in Bezug auf die 28-Tage-Letalität bestätigt werden (Howell: AUC 0,85; Vorwerk: AUC 0,82).

Auch der APACHE-II-Score wurde in der Vergangenheit bereits dazu verwendet, um (abseits der eigentlichen „Bestimmungsumgebung“ der Intensivstation) die Prognose von Patienten in der Notaufnahme abzuschätzen. Studien zur Anwendung des APACHE-II-Scores auf der Notaufnahme sind jedoch sehr viel weniger verbreitet, als es auf Intensivstationen üblich ist, und kommen zum Teil zu unterschiedlichen Aussagen [100, 101, 102].

Eine Studie von Olsson [103] beschreibt die Anwendung des APACHE-II-Scores bei nichtchirurgischen Patienten der Notaufnahme bzw. Patienten mit direkter Aufnahme auf die Intensivstation, hierbei zeigte sich eine gute prognostische Aussagekraft des APACHE-II-Scores bezüglich des Endpunktes Krankenhausmortalität (AUC: 0,901).

In einer von Nguyen [100] 2008 veröffentlichten Studie mit 246 Patienten der Notaufnahme mit einer Sepsis fand sich zwar ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des APACHE-II-Wertes und der Letalität, insgesamt wurde in dieser Studie aber die tatsächliche Sterblichkeit der Patienten bei Verwendung des APACHE-II-Scores deutlich überschätzt. Zu berücksichtigen ist, dass in dieser Studie der APACHE-II-Score nicht aus einem 24h-Stunden-Intervall erhoben wurde, sondern aus den Werten die initial bei Aufnahme auf der Notaufnahme erhoben wurden und am weitesten vom physiologischen Wert abwichen, wie dies auch in der hier vorgestellten eigenen Studie praktiziert wurde. Andere Studien hingegen, wie z.B die von Nguyen [101] 2000 veröffentlichte Studie mit 81 Patienten können keine relevante Aussagekraft des APACHE-II-Scores bei Patienten der Notaufnahme belegen. In dieser Studie wurde der APACHE-II-Score unter anderem direkt bei der Aufnahme der Patienten erhoben und im weiteren zeitlichen Verlauf.

Der SOFA-Score wird teilweise neben der Beurteilung der Organdysfunktionen auch zur Prädiktion der Letalität von kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation verwendet [104,105]. Studien mit Patienten der Notaufnahme sind diesbezüglich sehr viel seltener. Ein Beispiel hierfür zeigt die Studie von Shapiro [106] auf. Dieser beschreibt einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Organdysfunktionen und der Krankenhausmortalität sowie der Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten der Notaufnahme mit dem Verdacht einer Infektion [106]. Ein anderes Beispiel für die Verwendung des SOFA-Scores zeigt Jones in seiner 2009 veröffentlichten Studie [107]: bei dieser erreichte der SOFA-Score (bestimmt zum Zeitpunkt der

Aufnahme) für die Prädiktion der Krankenhausletalität bei Patienten der Notaufnahme, die mit einer schweren Sepsis aufgenommen wurden, eine AUC von 0,75.

Beim Vergleich der Scores bezüglich der Prognoseabschätzung zeigen die bislang publizierten Studien unterschiedliche Ergebnisse. In der von Chen [102] 2006 veröffentlichten Studie wird eine bessere Aussagekraft des MEDS-Scores (AUC 0,75) gegenüber der des APACHE-II-Scores (AUC 0,62) beschrieben. Der APACHE-II-Score wurde hierbei retrospektiv aus den Daten erhoben, die bei Aufnahme auf die Intensivstation vorlagen, der MEDS-Score aus den Daten die innerhalb des Aufenthaltes auf der Notaufnahme erhoben wurden.

In einer von Nguyen 2008 veröffentlichten Studie erfolgte ebenfalls der Vergleich von verschiedenen Scoringsystemen mit Patienten einer schweren Sepsis auf der Notaufnahme [100]. Unter anderem wurden hier auch der MEDS-Score und der APACHE-II-Score verglichen. Als Endpunkt war hier die Krankenhausmortalität definiert. Mit einer AUC von 0,60 weist der MEDS-Score in dieser Studie im Vergleich zu den vorher genannten eine relativ geringe Fläche unter der Kurve auf: der APACHE-II-Score schnitt dagegen mit einer AUC von 0,73 deutlich besser ab. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass es sich aufgrund der Einschlusskriterien dieser Studie um Patienten handelte, die ausschließlich an einer schweren Sepsis litten. Dementsprechend lag auch die Gesamtmortalität mit 35% wesentlich höher als in den zuvor genannten Publikationen.

Die Ergebnisse der retrospektiven Analyse von Cho [108], der unter anderem den APACHE-II-Score und den MEDS-Score für Patienten (N= 330) mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock auf der Notaufnahme evaluiert (Erhebung der Scores erfolgte auf der Notaufnahme), zeigt für die AUC der ROC-Kurven ebenfalls einen höheren Wert für den APACHE-II-Score (0,77) als für den MEDS-Score (0,69) [108].

In der hier vorgestellten eigenen Studie ist ein Anstieg der Mortalität mit steigenden MEDS-Score-Werten und APACHE-II-Score-Werten deutlich zu erkennen (siehe Abbildung 16 und 17). Beim SOFA-Score ist dieser Zusammenhang weniger deutlich und auch nicht signifikant (siehe Abbildung 18). Beim Vergleich der ROC-Kurven für die Scores bezüglich des primären Endpunktes schneidet der MEDS-Score ähnlich gut ab (AUC: 0,818) wie der APACHE-II-Score (0,827), der SOFA-Score weist wiederum im Vergleich mittels ROC-Kurven mit einer AUC von 0,697 deutlich niedrigere Werte auf. Betrachtet man die Konfidenzintervalle für die AUC, fällt auf, dass die Ergebnisse des MEDS- und APACHE-II-Scores sehr ähnlich sind und die Konfidenzintervalle sich in weiten Teilen überschneiden. Wenn man annimmt, dass die Konfidenzintervalle in den oben genannten Studien ähnlich groß sind, lassen sich die relativ kleinen Unterschiede zwischen diesen beiden Scores auch in unterschiedlichen Studien erklären.

Zur prognostischen Aussage bezüglich des primären Endpunktes 28-Tage-Letalität zeigen sich somit in dieser Studie der APACHE-II- und der MEDS-Score dem SOFA-Score überlegen .

Dies könnte an der breiteren Erfassung der Parameter liegen. Der SOFA-Score beschränkt sich auf die Erfassung von 6 Parametern, wohingegen der APACHE-II- und der MEDS-Score neben einzelnen Parametern, die nur in einem der beiden Scores vorliegen, beide Parameter wie „Alter“ und „Vorerkrankungen“ berücksichtigen. Durch die unterschiedliche Form der Score-Erhebung geschieht dieses in unterschiedlicher Gewichtung (unbekannter Relevanz). Zu beachten ist außerdem, dass der SOFA-Score und der APACHE-II-Score in dieser Studie einmalig zum Zeitpunkt der Aufnahme erhoben wurden und nicht wie in ursprünglichen Publikationen üblich aus einem Intervall von 24 Stunden. Obwohl der APACHE-II-Score somit nicht in seiner „Originalform“ verwendet wird scheint er dem MEDS-Score nicht unterlegen zu sein; zu beachten ist jedoch die eingeschränkte Vergleichbarkeit zu dem APACHE-II-Score der im 24-Stunden-Intervall auf Intensivstationen erhoben wird. Die Ergebnisse würden in diesem Zusammenhang dafür sprechen, dass beim APACHE-II-Score eine punktuelle Erhebung ebenfalls möglich ist, um relevante Aussagen zur Prognose zu erhalten, wohingegen der SOFA-Score deutlich schlechtere Ergebnisse bezüglich der prognostischen Aussagekraft besitzen könnte, wenn er nicht über ein 24-Stunden-Intervall erhoben wird.

Ein Vorteil des APACHE-II-Scores besteht darin, dass er bereits für den weiteren Krankheitsverlauf von Intensivpatienten evaluiert wurde und auf vielen Intensivstationen bereits zur Routinebestimmung gehört.

Dieses spricht für die Vorteile des APACHE-II-Scores gegenüber dem MEDS-Score in der praktischen Anwendung, da somit eine einheitliche Verwendung nur eines Scoring-Systems auf der Notaufnahme und Intensivstation möglich wäre.

Ob der SOFA-Score dem MEDS- und APACHE-II-Score für Patienten der Notaufnahme mit dem Verdacht auf eine schwere bakterielle Infektion oder Sepsis wirklich unterlegen ist, bleibt bei deutlicher Überschneidung der 95% Konfidenzintervalle jedoch weiteren Studien mit größerer Fallzahl überlassen.

Bei Betrachtung der sekundären Endpunkte fällt hingegen eine gute prognostische Aussagekraft des SOFA-Score bezüglich der Aufnahme auf die Intensivstation auf (siehe Abbildung 21 und 34). Möglich wäre, dass dieses durch die größere Überschneidung der erhobenen Parameter des SOFA-Score und den häufig verwendeten Kriterien (bzw. deren Gewichtung), die zur Aufnahme eines Patienten auf die Intensivstation führen, zustande kommt.

Bei den sekundären Endpunkten „mechanische Beatmung“ und „Nierenersatztherapie“ ist der Unterschied zwischen MEDS- und APACHE-II-Score im Vergleich zum SOFA-Score weniger deutlich. Bei der Prognoseabschätzung zur intermittierenden Nierenersatztherapie weist der

SOFA-Score die größte AUC auf, was aber darauf zurückzuführen sein könnte, dass der SOFA-Score die Niere (Kreatininwert bzw. Urinausscheidung) als einen von 6 Parametern berücksichtigt, wohingegen im APACHE-II-Score das Serumkreatinin nur ein Parameter von 12 des „Acute Physiology Score“ ist und der Altersscore und die „Chronic Health points“ noch weitere Teile des APACHE-II-Score bilden. Im MEDS-Score wird weder der Kreatininwert noch die Urinausscheidung berücksichtigt, wodurch sich eine schlechtere Vorhersagekraft erklären lässt.

5.1.3 Der Vergleich von Scores und Laborparametern als Prognosefaktor

Der Vergleich der prognostischen Aussagekraft von Scores und Laborparametern wird in vielen Studien, wie auch in der hier dargestellten Arbeit, anhand von ROC-Kurven durchgeführt.

Bei dem Vergleich in dieser Arbeit ergaben sich AUC Werte von $> 0,8$ für das CRP, den MEDS- und den APACHE-II-Score. Das IL6 wies eine Fläche von $0,75$ auf. Die anderen Scores und Laborparameter zeigten Werte $< 0,7$ (siehe auch Tabelle 13 und Abbildungen 31 und 32).

Zu der hier durchgeführten Studie kann gesagt werden, dass CRP, IL6, der MEDS-, APACHE-II- und SOFA-Score jeweils eine prognostische Aussagekraft bezüglich der 28-Tage-Letalität bei Patienten besitzen, die sich mit dem Verdacht auf Vorliegen einer Infektion auf der Notaufnahme vorstellen; der Laborparameter PCT enthält dagegen keine relevante prognostische Information. Bei einer großen Überschneidung der 95% Konfidenzintervalle ist es schwierig zu sagen, welcher Laborparameter oder Score die „beste“ prognostische Aussagekraft besitzt. In der hier durchgeführten Studie zeigt sich eine Tendenz zum CRP als guter Prognosefaktor unter den Laborparametern; im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien von Müller [82] und Lee [109] scheint es in dieser Arbeit eine bessere Fähigkeit zur Prognoseevaluierung zu besitzen als das PCT.

Studien, die Laborparameter und Scores bezüglich ihrer Prognose auf der Notaufnahme evaluieren, sind weniger verbreitet als Studien, die dies auf einer Intensivstation durchführen. Ein Beispiel zeigt die Studie von Lee, die 2007 veröffentlicht wurde. Hier wurde die prognostische Aussagekraft von PCT, CRP und dem MEDS-Score mit dem Endpunkt 30-Tage-Letalität bei Patienten der Notaufnahme mit einer Sepsis analysiert. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass der MEDS-Score dem PCT und dem CRP in der prognostischen Wertigkeit überlegen ist; das CRP schneidet – im Gegensatz zu den eigenen Daten - bei den drei verglichenen Parametern am schlechtesten ab [109].

In einem Review von Antonelli [110] wird CRP in seiner Möglichkeit zur Prädiktion der Mortalität ebenfalls geringer eingestuft als die untersuchten Scores (APACHE-II-Score bzw. SOFA-Score).

Zusammenfassend kann bei dem Vergleich der oben genannten Studien gesagt werden, dass der MEDS- und der APACHE-II-Score den Laborparametern in der prognostischen Bedeutung überlegen zu sein scheinen. In der eigenen durchgeführten Studie kommt es zwar beim CRP ebenfalls zu einer statistisch gesehen relativ guten Abschätzung der Prognose, bei der Zusammenschau der Daten sollten jedoch auch die Grenzen eines einzelnen Laborparameters berücksichtigt werden. Beim Vergleich des MEDS- und APACHE-II-Scores sind es mehrere Parameter, die in den Score einfließen. Es sollte bedacht werden, dass der MEDS-Score für die Notaufnahme entwickelt wurde. Der APACHE-II-Score bietet in der praktischen Anwendung größere Vorteile. Der APACHE-II-Score ist sehr viel verbreiteter als der MEDS-Score und wird auf vielen Intensivstationen in der täglichen Routine erhoben. Ein auf der Notaufnahme erhobener APACHE-II-Score könnte somit mit einer besseren Vergleichbarkeit eines intraindividuellen Verlaufs auf der Intensivstation fortgeführt werden und somit Vorteile für die Beurteilung des einzelnen Patienten auch durch eine steigende bzw. sinkende Punktzahl und dadurch bedingte Prognoseabschätzung bieten. In der Zusammenschau ist er somit einzelnen Laborparametern und den anderen oben genannten Scores überlegen.

5.1.4 Limitationen /Methodenkritik

Es handelt sich bei dieser Studie um eine Beobachtungsstudie. Diese Art von Studiendesign hat den Nachteil, relativ anfällig für „Confounder“, also für Störvariablen, die zum einen mit dem Auftreten eines Risikofaktors (z.B. eines erhöhten Laborparameters oder Scores) und zum anderen mit dem Endpunkt in Verbindung stehen, zu sein. Ein Beispiel für einen Confounder wäre hierbei z.B. ein Parameter, dessen Abweichung von der Norm mit einer erhöhten Letalität einhergeht (z.B. ein Gerinnungsparameter wie ATIII, Fibrinogen oder INR) der jedoch nicht durch einen der hier aufgeführten Scores mit erhoben wird, aber gegebenenfalls mit ihm in Verbindung stehen kann und dessen Abweichung zu einer erhöhten Letalität führen kann [111]. Des Weiteren handelt es sich bei der hier durchgeführten Studie um eine monozentrische Untersuchung mit nur begrenzter Anzahl von Patienten (n=128), was teilweise ebenfalls zu Schwierigkeiten in der Auswertung der Ergebnisse führt.

Um die Scores bzw. Laborparameter bezüglich ihrer Aussage zur Prognose der 28-Tage-Letalität genauer zu untersuchen, wäre eine logistische Regression sinnvoll gewesen. Aufgrund der Fallzahl und des geringen Eintretens des Endpunktes (28-Tage-Letalität) war dies bei dieser Studiengröße jedoch nicht möglich.

Auch die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests war aufgrund der relativ geringen Fallzahl und des relativ geringen Eintreffens der binären Endpunkte nicht immer möglich. So kam es z.B. beim Vergleich in Kreuztabellen zu der Situation, dass in Patientengruppen mit niedrigem Letalitätsrisiko keine Todesfälle innerhalb von 28 Tagen beobachtet wurden. Häufigkeiten von „null“ sind jedoch aus theoretischer Erwägung in der Auswertung mit diesem Testverfahren problematisch.

Des Weiteren sollte beachtet werden, dass bei den Laborparametern CRP und IL6 die Einteilung der Patientengruppen nach Quartilen erfolgte. Der Nachteil dieser Einteilung ohne klinisch festgelegte „Cut-Off-Werte“ besteht darin, dass ein direkter Vergleich zu anderen Studien deutlich erschwert ist.

6 Zusammenfassung

Bei Patienten, die an einer Sepsis leiden, ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung entscheidend für die Prognose der Erkrankung, eine verspätete Diagnose korreliert mit einer reduzierten Überlebenschance.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei Patienten mit dem Verdacht auf Vorliegen einer ambulant erworbenen schweren Infektion bereits auf der Notaufnahme bestimmte Laborparameter (PCT, CRP und IL6) und Scores (MEDS-, APACHE-II-, SOFA-Score) zu bestimmen und diese bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft zu evaluieren und miteinander zu vergleichen.

Hierfür wurden in die vorliegende prospektive monozentrische Studie insgesamt 128 Patienten über die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit dem Verdacht einer schweren Infektion im Zeitraum zwischen 2006 und 2009 aufgenommen.

Von den insgesamt 128 Patienten waren 47 weiblichen (36,7 %) und 81 männlichen (63,3 %) Geschlechts. Das Alter des gesamten Patientenkollektivs betrug im Durchschnitt 64 (SD±16,9) Jahre. Elf Patienten (8,6%) verstarben innerhalb von 28 Tagen nach stationärer Aufnahme.

Bei der Evaluierung der genannten Scores und Laborparameter findet sich bei der Auswertung anhand von Kreuztabellen ein signifikanter Einfluss von CRP, IL6, MEDS-Score und APACHE-II-Score auf die 28-Tage-Letalität (primärer Endpunkt), wobei die genannten Scores tendenziell den Laborparametern überlegen sind. Beim Vergleich von Scores und Laborparametern anhand von ROC-Kurven ergeben sich die größten signifikanten AUC für den APACHE-II-Score (AUC: 0,827), den MEDS-Score (AUC: 0,818) und das CRP (AUC: 0,818), wobei jedoch weite Überschneidungen der 95% Konfidenzintervalle der genannten ROC-Kurven zu beobachten sind. Daher kann keine eindeutige Aussage getroffen werden, welcher der genannten Parameter tatsächlich am „besten“ geeignet ist, die 28-Tage-Letalität zu prognostizieren. Die Ergebnisse der Studie zeigen jedoch eine Tendenz zu Gunsten des APACHE-II-Scores.

Da in der Literatur übereinstimmend zu den eigenen Daten ebenfalls Belege dafür existieren, dass sich der APACHE-II-Score auch auf der Notaufnahme sehr gut für die Risikostratifizierung von Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer schweren Infektion eignet (ebenso wie bekanntermaßen auf der Intensivstation), sollte die routinemäßige Anwendung dieses Scores (und damit die Bevorzugung gegenüber dem speziell für die Notaufnahme etablierten MEDS-Score) auch auf der Notaufnahme in Erwägung gezogen werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling 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: result from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33:606-618.
- [2] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Bardutzky J, Dempfle C-E, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1.Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Internist* 47:356-373.
- [3] Moerer O, Burchardi H (2004) Epidemiologie und Kosten der Sepsis. *Kliniker* 6:177-180.
- [4] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the united states: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303-1310.
- [5] Brunkhorst FM (2006) Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41:43-44.
- [6] Welte T (2008) Sepsistherapie 2007 -zurück auf den Boden der Tatsachen. *Intensivmed.up2date* 4:1-2.
- [7] Schuster H-P, Müller-Werdan: Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In: Werdan K (Hrsg): Sepsis und MODS. Springer, Berlin-Heidelberg, 2005, S.3-22.
- [8] Matot I, Sprung CL (2001) Definition of sepsis in: Summary of recommendations. *Intensive Care Med* 27:128.
- [9] Kreymann G, Wolf M (1996) Geschichte und Definition der Sepsis- Brauchen wir eine neue Terminologie?. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31:9-14.
- [10] Schottmüller H (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 31:257.

- [11] Russel JA (2006) Management of sepsis. *N Eng J Med* 355:1699-1713.
- [12] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 6:864-874.
- [13] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-873.
- [14] Chamberlain NR (2004) From systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to bacterial sepsis with shock.
<http://www.atsu.edu/faculty/chamberlain/Website/lectures/lecture/sepsis.htm> 11.06.2010
- [15] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schüttler J (2002) Coincidence of pro- and anti- inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med* 30:1015-1023.
- [16] Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K (2006) Sepsis-Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist* 55:835-845.
- [17] Riedemann NC, Krettek C (2004) Aktuelle Aspekte zur Pathophysiologie der Sepsis. *klinikarzt* 6:162-166.
- [18] Hotchkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138-150.
- [19] Aird WC (2003) The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 101:3765-3777.
- [20] Pugin J (1994) Bacteremia, sepsis and shock. *Intensive Care Med* 20:92-93.
- [21] Müller-Werdan U, Buerke M, Werdan K (2003) Fortschritte in der Therapie der Sepsis. *Internist* 44:1531-1540.
- [22] Hauber H, Zabel P (2009) Pathophysiologie und Keimspektrum der Sepsis. *Internist* 50:779-787.
- [23] Müller-Werdan U, Schuster HP: Sepsismarker, Sepsismonitoring, Verlaufsbeurteilung der Sepsis. In: Werdan K (Hrsg): Sepsis und MODS. Springer, Berlin- Heidelberg, 2005, S. 63-76.

- [24] Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith L, Burdick E, and Bates DW (2003) Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 31:670-675.
- [25] Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW (2007) Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med* 35:192-198.
- [26] Knaus WA, Zimmermann JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE (1981) APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9:591-597.
- [27] Moreno R, Metnitz P: Scoring systems and outcome. In: Gullo A, Lumb PD (ed): *Intensive and Critical Care*. Springer, Milan, 2005, pp.117-136.
- [28] Knaus WA, Drape EA, Wagner DP (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 10:818-829.
- [29] Teasdale G, Jenett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 2:81-84.
- [30] Teres D, Brown RB, Lemeshow S (1982) Prediction mortality of intensive care patients: The importance of coma. *Crit Care Med* 10:86-95.
- [31] Wilhelm W, Mertzluff F, Bach F, Larsen R: *Intensivmedizinisches Monitoring*. In: Larsen R, Schuster H-P, Suter PM (Hrsg): *Die Intensivmedizin*. Springer, Berlin, 2009, S.98.
- [32] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707-710.
- [33] Hantke M, Holzer K, Thöne S, Schmandra T, Hanisch E (2000) Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder. *Chirurg* 71:1270-1276.
- [34] Vincent J-L: SOFA Score: A keystone for Grading Multiple Organ Dysfunction. In: Gulle A (ed): *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer, Berlin-Heidelberg, 2007, pp.255-260.
- [35] Moreno R, Amado L, Estrada H, Ferrão M, Matos R, Miranda I, Morais P, Pereira E, Timóteo T, Massa L (1996) Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score as a descriptor of multiple organ failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 22:44.
- [36] Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Result of a multicenter, prospective

study. Crit Care Med 26:1793-1800.

[37] Horovitz JH, Carrica CJ, Shires JT (1974) Pulmonary response to major injury. Arch Surg 108:349-355.

[38] Heck M: Repetitorium Anästhesiologie. 4. Aufl. Springer, Berlin, 2009, S. 98.

[39] Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP (1997) Update on detection of bacteremia and fungemia. Clin Microbiol Rev 10:444-465.

[40] Blomkalns AL (2007) Sick or not sick?: Evolving biomarkers for severe bacterial infection. <http://www.emcreg.org/pdf/monographs/SBI2007.pdf> 11.06.2010

[41] Meisner M (2005) Biomarkers of sepsis: clinically useful?. Curr Opin Crit Care 11:473-480.

[42] Brunkhorst FM (2008) Sepsismarker - was ist sinnvoll?. Dtsch Med Wochenschr 133:2512-2515.

[43] Bohuon C (2000) A brief history of procalcitonin. Intensive Care Med 26:146-147.

[44] Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 79:1605-1608.

[45] Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J (1997) Procalcitonin: Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. Eur J Clin Chem Clin Biochem 35:597-601.

[46] Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systemic review and metaanalysis. Clin Infect Dis 39:206-217.

[47] Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst F (2006) Markes for sepsis diagnosis: what is useful?. Crit Care Clin 22:503-519.

[48] Shehabi Y, Seppelt I (2008) Pro/Con debate: Is procalcitonin useful for guiding antibiotic decision making in critically ill patients?.

<http://ccforum.com/content/12/3/211> 03.11.2012

[49] Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic response to inflammation. N Engl J Med 340:448-454.

[50] Tillet WS, Francis T (1930) Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med 52:561-571.

[51] Wahl HG, Herzum I, Renz H (2003) Sepsis und Sepsismarker- Update. J Lab Med 27:431-439.

- [52] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin 6, and interleukin 8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396-402.
- [53] Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28:977-983.
- [54] Huber A (2006) Labordiagnostik der Entzündung. *Primary Care* 6: Nr. 4:65-67.
- [55] Nydegger U, Risch L, Huber A (2006) Labordiagnostik der Entzündung. *pipette* 1:6-10.
- [56] Levi M, ten Cate H (1999) Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 341:585-592.
- [57] Brunkhorst FM, Reinhart K (2009) Diagnose und kausale Therapie der Sepsis. *Internist* 50:810-816.
- [58] Müller-Werdan U, Wilhelm J, Hettwer S, Nuding S, Ebel H, Werdan K (2009) Spezielle Aspekte bei Sepsispatienten. *Internist* 50:828-840.
- [59] Rivers E, Ngyen 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* 345:1368-1377.
- [60] Ray P, Manach YL, Riou B, Houle TT (2010) Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 112:1023-1040.
- [61] Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R (2000) Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 26:148-152.
- [62] Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O (2002) Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 28:1220-1225.
- [63] Tang BMP, Eslick GD, McLean AS (2007) Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7 (3):210-217.
- [64] Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M (2006) Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at risk of mortality. *Crit Care Med* 34:2596-2602.
- [65] Yentis SM, Soni N, Sheldon J (1995) C-reactive protein as an indicator of

- resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 21:602-605.
- [66] Sierra R, Rello J, Bailen MA (2004) C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 30:2038-2045.
- [67] Hausfater P, Juellien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard H, Riou B (2007) Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile patients presenting to the emergency department . *Crit Care* 11:R60; <http://ccforum.com/content/11/3/R60>. 20.04.2010
- [68] Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, May T, Hoen B (2002) Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clinical Infectious Diseases* 35:156-161.
- [69] de Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, Bossuyt PM, Reitsma PH, van Gorp EC (2010) Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med* 38:457-463.
- [70] Chang YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC (2004) Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 8:R12 <http://ccforum.com/content/8/1/R12>. 16.11.2010
- [71] Gāini S, Koldkjær OG, Pederson C, Pederson SS (2006) Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Critical Care* 10:R53.
- [72] Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD (2007) Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Annn Emerg Med* 50:34-41.
- [73] Póava P (2002) C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 28:235-243.
- [74] St. Louis P (2007) Markers of sepsis: A Review. *Point of Care* 6:165-169.
- [75] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Bardutzky J, Dempfle C-E, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1.Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Internist* 47:356-373.

- [76] Cunha J, Glória C, Vilela H, Lopes V (1997) C-reactive protein: a good parameter for sepsis diagnosis (abstract). *Intensive Care Med* 23:61.
- [77] Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H (1998) C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 24:1052-1056.
- [78] Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL (1999) Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 27:498-504.
- [79] Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R (2000) Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?. *Intensive Care Med* 26:1232-1238.
- [80] Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohuon C, Carlet J (2000) Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 26:153-158.
- [81] Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K (1999) Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Chem Lab Med* 37:363-368.
- [82] Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbauer C, Tamm M, Christ-Crain M (2007) Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 7:10.
- [83] Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA (2008) Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 52:48-58.
- [84] Pugin J (2002) Biomarkers of sepsis: is procalcitonin ready for prime time?. *Intensive Care Med* 28:1203-1204.
- [85] Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB (1997) Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid. A protein, as prognostic markers in elderly inpatient. *Age Ageing* 26:153-158.
- [86] Wakefield CH, Barclay GR, Fearon KCH et al. Goldie AS, Ross JA, Grant IS, Ramsay G, Howie JC (1998) Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis. *Brit J Surg* 85:818-825.
- [87] Hack CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA (1998) Increased plasma concentrations of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 74:1704-1710.
- [88] Cassey LC, Balk RA, Bone RC (1993) Plasma cytokine and endotoxin

concentrations correlate with survival in patients with the septic syndrome. *Ann Intern Med* 119:771-778.

[89] Friedland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screaton NJ, Vesely MJ, Griffin GE, Bennett ED, Remick DG (1996) Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III score and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 24:1775-1781.

[90] Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L (1994) Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 22:1102-1107.

[91] Panacek EA, Marshall J, Fischkoff S, Barchuk W, Leah T (2000) Neutralization of TNF by a monoclonal antibody improves survival and reduces organ dysfunction in human sepsis: result of the MONARCS trial. *Chest* 118:88.

[92] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-709.

[93] Hargrove J, Nguyen HB (2005) Bench-to-bedside review: outcome predictions for critically ill patients in the emergency department. *Crit Care* 9:376-383.

[94] Rivers EP, Nguyen HB, Amponsah D (2003) Sepsis: A landscape from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 31:968-969.

[95] Graf J, Janssen U (2004) Scoring-Systeme in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Sepsis - diagnostische und therapeutische Implikationen. *Intensivmed* 41:476-487.

[96] Bein T, Unertl K (1995) Möglichkeiten und Grenzen von Score-Systemen in der Intensivmedizin. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28:476-483.

[97] Sankoff JD, Goyal M, Gaieski DF, Deitch K, Davis CB, Sabel AL, Haukoos JS (2008) Validation of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score in patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Crit Care Med* 36:421-426.

[98] Howell, MD, Donnino MW, Talmor D, Clardy P, Ngo L, Shapiro NI (2007) Performance of severity of illness scoring systems in emergency department patients with infection. *Acad Emerg Med* 14:709-714.

[99] Vorwerk C, Loryman B, Coats TJ, Stephenson JA, Gray LD, Reddy G, Florence L, Butler N (2009) Prediction of mortality in adult emergency department patients with

sepsis. *Emerg Med J* 26:254-258.

[100] Nguyen HB, Banta JE, Cho TW, Burroughs K, Wittlake WA, Corbett SW (2008) Mortality predictions using current physiologic scoring systems in patients meeting criteria for early-goal directed therapy and the severe sepsis rescuation bundle. *Shock* 30:23-28.

[101] Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, Knoblich B, Ressler JA, Muzzin AM, Tomlanovich MC (2000) Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med* 7:1354-1361.

[102] Chen CC, Chong CF, Liu YL, Chen KC, Wang TL (2006) Risk stratification of severe sepsis in patients in the emergency department. *Emerg Med J* 23:281-285.

[103] Olsson T, Lind L (2003) Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in non surgical emergency department patients. *Acad Emerg Med* 10:1040-1048.

[104] Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J (2004) Sequential Organ Failure Assessment score as teh determinant of outcome for patients with severe sepsis. *CMJ* 45:715-720.

[105] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL (2001) Serial Evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients . *JAMA* 286:1754-1758.

[106] Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D (2006) The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 48:583-590.

[107] Jones AE, Trzeciak S, Kline JA (2009) The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med* 37:1649-1654.

[108] Cho T, Nguyen HB, Hayes SR, Lestiko L, Schroetlin R, Guptill M, Corbett SW, Wittlake WA (2006) Evaluation of APACHE II, SAPS II, MPM II, and MEDS for the prognostication of severe sepsis or septic shock in the emergency department. *Crit Care Med* 34:A2.

[109] Lee CC, Chen SY, Tsai CI, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, Sun HY, Chen SC, Chen WJ, Hsueh PR (2008) Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock* 29:322-327.

[110] Antonelli M, Azoulay E, Bonten M, Chastre J, Citerio G, Conti G, De Backer D, Lemaire F, Gerlach H, Hedenstierna G, Joannidis M, Macrae D, Mancebo J, Maggiore SM, Mebazaa A, Preiser JC, Pugin J, Wernerman J, Zhang H (2009) Year in review in Intensive Care Medicine 2009; I: Pneumonia and infections, sepsis, outcome, acute renal failure and acid base, nutrition and glycaemic control. Intensive Care Med 36:196-209.

[111] Peipert JF, Phipps MG (1998) Observational studies. Clin obstet Gynecol 41:235-244.

Anhang

Tabelle 18: Glasgow Coma Scale [29]

Reaktion	Neurologische Funktion	Bewertung
1. Augen öffnen	spontan öffnen	4
	öffnen auf Ansprechen	3
	öffnen auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
2. verbale Reaktion	orientiert	5
	verwirrt, desorientiert	4
	unzusammenhängende Worte	3
	unverständliche Laute	2
	keine verbale Reaktion	1
3. motorische Reaktion auf Schmerzreize	befolgt Aufforderung	6
	gezielte Schmerzabwehr	5
	Massenbewegungen	4
	Beugesynergien	3
	Strecksynergien	2
	keine Reaktion	1
15- Punkte der GCS = Punktezahl, die in den „Acute Physiology Score“ mit einfließen		

Thesen

1. Die Sepsis ist ein Krankheitsbild mit einer hohen Prävalenz. Vor allem Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock haben ein hohes Letalitätsrisiko. Ein früher Beginn einer adäquaten Therapie verbessert die Prognose der Patienten.
2. In die vorliegende Beobachtungsstudie (ProFS) wurden Patienten mit Verdacht auf Vorliegen einer schweren Infektionen auf der Notaufnahme eingeschlossen. Das Verhältnis von Frauen zu Männer beträgt in dieser Studie 47 zu 81, das Durchschnittsalter der Patienten ist 64(±16,9) Jahre. Die 28-Tage-Letalität beträgt 8,6 % (elf Patienten) und ist damit geringer als bei Sepsispatienten der Intensivstation.
3. Im Rahmen einer Sepsis kommt es neben einer Erhöhung von Entzündungsparametern auch zu Veränderung von Laborparametern der Gerinnung und zur Abweichung der Norm von klinischen bzw. physiologischen Parametern. Scoringssysteme sollen hierbei dazu dienen, diese Abweichungen zu quantifizieren und das Letalitätsrisiko der Patienten einzuschätzen.
4. Das Prokalcitonin (PCT) zeigt in dieser Studie bei Patienten der Notaufnahme keine signifikante Assoziation mit der 28-Tage-Letalität. Hohe PCT-Werte gehen jedoch mit einer erhöhten Anzahl der Aufnahmen auf eine Intensiv- oder Wachstation einher. Des Weiteren zeigt sich bei erhöhten PCT-Werten eine steigende Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung.
5. Hohe Werte für das C-reaktive Protein (CRP; >233,5 mg/l) und hohe Interleukin 6- (IL6)Werte (>172,5 pg/ml) gehen mit einem erhöhtem Letalitätsrisiko der untersuchten Patienten einher.
6. Der MEDS-Score ist ein speziell für Patienten der Notaufnahme validierter Score. In der vorliegenden Arbeit findet sich eine signifikante Korrelation des MEDS-Scores mit der 28-Tage-Letalität.
7. Der APACHE-II-Score zeigt auch bei Patienten der Notaufnahme mit dem Verdacht auf eine schwere Infektion eine gute prognostische Aussagekraft bezüglich der 28-Tage-Letalität.

8. Die Anwendung des SOFA-Scores liefert in der vorgestellten Studie keinen Beitrag zur Prognosebeurteilung in Bezug auf die 28-Tage-Letalität. Erhöhte SOFA-Score-Werte gehen aber mit einer erhöhter Wahrscheinlichkeit zur einer notwendigen Therapie auf einer Intensiv- oder Wachstation einher.
9. Beim Vergleich der Laborparameter und Scores anhand von ROC-Kurven für den primären Endpunkt (28-Tage-Letalität) ergeben sich die höchsten Werte für den APACHE-II-Score, den MEDS-Score und das CRP. Die 95% Konfidenzintervalle überschneiden sich jedoch erheblich. Eine eindeutige Aussage, welcher Score die „beste“ prognostische Aussagekraft besitzt, kann deshalb nicht gegeben werden, eine Tendenz hierfür zeigt der APACHE-II-Score.
10. Die Korrelation zwischen Scores und Laborparametern ist in dieser Studie gering ausgeprägt.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Dortje Hammer geb. Grieb
Geburtsdatum: 28. August 1980
Geburtsort: Göttingen
Konfession: katholisch
Familienstand: verheiratet, vier Kinder
Beruf: Ärztin

Ehemann:

Name: Tilmann Hammer
Geburtsdatum: 30. Oktober 1981
Geburtsort: Rostock
Konfession: evangelisch
Beruf: Förderschullehrer

1. Kind:

Name: Levin Snorre Hammer
Geburtsdatum: 23.11.2006

2. Kind:

Name: Ida Levke Hammer
Geburtsdatum: 07.09.2008

3. Kind:

Name: Bjarne Mathis Hammer
Geburtsdatum: 24.04.2012

4. Kind:

Name: Piet Ole Hammer
Geburtsdatum: 28.04.2014

Schulbildung:

08/1987 – 08/1990 Grundschule Bonifatius, Göttingen
09/1990 – 08/1991 Grundschule Altwarmbüchen, Hannover
09/1991 – 08/1992 Orientierungsstufe Altwarmbüchen, Hannover
09/1992 – 08/1993 Orientierungsstufe Bruchhausen-Vilsen, Landkreis Diepholz
09/1993 – 08/1997 Gymnasium Syke, Landkreis Diepholz
09/1997 – 08/1998 Mentaskolin vid Sund, Reykjavik; Island
09/1998 – 07/2000 Gymnasium Syke, Landkreis Diepholz
Abschluss: Abitur

Auslandsaufenthalte nach dem Abitur:

- 08/2000 – 01/2001 6-monatiger Aufenthalt in Montana, USA
- 02/2001 – 05/2001 Trimester an der „University of Montana“
(Fächer: Anatomy and Physiology, Genetics and Evolution)

Freiwilliges Soziales Jahr im Ausland (FSJ Ausland):

- 07/2001 – 09/2001 Vorbereitung für ein FSJ im Ausland durch die Initiative Christen für Europa e.V.
Sprachkurs in Krakau (Polen), Praktikum in der Diakonie Stetten
- 09/2001 – 8/2002 FSJ Ausland in St. Petersburg, Russland
Arbeit im Heim Nr. 4 in Pawlowsk für schwer mehrfach behinderte Kinder

Ausbildung:

- ab 2/2003 Ausbildung zum Rettungsassistent an der Landesrettungsschule der DRK- und
ASB- Landesverbände Sachsen-Anhalt gGmbH
- 03/2006 Abschluss der Ausbildung zum Rettungsassistent

Hochschulausbildung:

- 10/2003 – 02/2004 Ludwig-Maximilians-Universität München
(1.Semester Humanmedizin)
- ab 04/2004 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
- 08/2005 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 08/2005 – 07/2009 klinische Semester an der Martin-Luther-Universität-Halle-Wittenberg
- 08/2009 – 07/2010 praktisches Jahr
- Klinikum Links der Weser Bremen, Klinik für Anästhesie, Operative und
Allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin
- Klinikum Links der Weser Bremen, Klinik für Innere Medizin
- Klinikum Bernburg, Klinik für Allgemein-,Viszeral- und Gefäßchirurgie
- 12/2010 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufstätigkeit:

- ab 4/2011 Assistenzärztin in der Klinik Bassum / Klinikverbund St. Ansgar Abteilung für
Innere Medizin
- 6/2012 - 01/2013 Elternzeit
- ab 1/2013 Assistenzärztin in der Klinik Bassum/ Klinikverbund St. Ansgar Abteilung für
Anästhesiologie und Intensivmedizin
- 4/2014 – 01/2015 Elternzeit

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich des Eides statt, dass die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe angefertigt worden ist. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Inhalte sind mit einer Quellenangabe gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde in gleicher oder ähnlicher Form vorgelegt, weder im Inland noch im Ausland.

Frühere Promotionsversuche mit dieser oder einer anderen Arbeit liegen nicht vor.

Uenzen, den

Dortje Hammer: _____

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Werdan für die Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Arbeit.

Für die Begleitung und die Unterstützung während der klinischen Durchführung der Arbeit möchte ich ganz besonders Herrn Dr. med. Arnd Christoph danken.

Bei der Unterstützung der weiteren klinischen Fortführung danke ich Herrn Dr. med. Joachim Wilhelm.

Für die Hilfe bei der klinischen Arbeit möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg danken.

Für die Beratung bei dem statistischen Teil der Arbeit möchte ich Frau Dr. Christine Lautenschläger vom Institut für Epidemiologie, Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg herzlich danken.

Meinen Eltern möchte ich danken für die Unterstützung während des gesamten Studiums.

Meiner Familie möchte ich danken für die Geduld, das Verständnis und die Unterstützung, die sie mir entgegengebracht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Henning Ebelt für die umfangreiche und engagierte Betreuung bei der Fertigstellung des schriftlichen Teils der Arbeit.