

Klinik für Anästhesiologie

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Verhalten der Biomarker für akute Herzinsuffizienz und bakterielle Infektion

im Verlauf prolongierter Intensivtherapie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Annemarie Elisabeth Kamphorst

aus Konstanz

Mainz 2020

Tag der Promotion: 08. Dezember 2020

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Kapitel 1: Einleitung	9
Kapitel 2: Literaturdiskussion.....	10
2.1. PCT	10
2.2. BNP.....	11
2.3. Laktat.....	12
2.4. Therapeutic Intervention Scoring System (TISS)	13
2.5. Simplified Acute Physiology Score (SAPS)	13
2.6. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA).....	14
2.7. Sepsis.....	15
2.8. Akutes Herzversagen.....	16
2.9. Akutes Nierenversagen	17
Kapitel 3: Material und Methoden.....	18
3.1. Einschlusskriterien	18
3.2. Datenquellen.....	19
3.3. Statistik.....	20
Kapitel 4: Ergebnisse	21
4.1. Stichprobenübersicht	21
4.1.1. Geschlechterverteilung	21
4.2. Analyse der Biomarker	24
4.3. Übersicht Biomarker	25
4.3.1. PCT Verlauf und Outcome	25
4.3.2. BNP Verlauf und Outcome	31
4.4. Übersicht Risikofaktoren und Behandlung.....	37
4.4.1. Risikofaktoren und Outcome	37
4.4.2. Behandlung und Outcome	41
4.5. Übersicht Risikofaktoren und Behandlung in Bezug zu BNP und PCT.....	43
4.5.1. Risikofaktoren und maximales PCT	43

4.5.2. Risikofaktoren und maximales BNP.....	45
4.5.3. Behandlung und maximales PCT	47
4.5.4. Behandlung und maximales BNP	48
4.6. Korrelation von PCT und BNP.....	50
Kapitel 5: Diskussion	53
5.1. Bewertung der Ergebnisse	53
5.2. Limitationen	57
5.3. Ausblick	57
Kapitel 6: Zusammenfassung	58
Kapitel 7: Literaturverzeichnis.....	60
Danksagung:.....	64
Lebenslauf	65

Tabellenverzeichnis

Nummer	Titel	Seite
1	Allgemeine Beschreibung der untersuchten Stichprobe	22
2	Analysefrequenz der untersuchten Biomarker	24
3	Verlauf des Procalcitonins in Bezug auf den Heilverlauf	25
4	Einteilung nach maximalem Procalcitonin in Bezug auf den Heilverlauf	26
5	Chi Quadrat Test (Procalcitonin)	26
6	Verlauf des Brain natriuretic Peptide in Bezug auf den Heilverlauf	31
7	Einteilung nach maximalem Brain natriuretic Peptide in Bezug auf den Heilverlauf	32
8	Chi Quadrat Test (Brainnatriuretic Peptide)	32
9	Standardisierte Scores in Bezug auf den Heilverlauf	37
10	Vorerkrankungen des Herzens und Heilverlauf	38
11	Aufnahmegrund und Heilverlauf	40
12	Therapie und Heilverlauf	41
13	Maßnahmen in Bezug auf maximales Procalcitonin	43

14	Aufnahmegrund in Bezug auf maximales Procalcitonin	44
15	Maßnahmen in Bezug auf maximales Brain natriuretic Peptide	45
16	Kardiale Vorerkrankungen in Bezug auf maximales Brain natriuretic Peptide	46
17	Intensivtherapie in Bezug auf maximales Procalcitonin	47
18	Intensivbehandlung in Bezug auf maximales Brain natriuretic Peptide	48

Abbildungsverzeichnis

Nummer	Titel	Seite
1	Geschlechterverteilung in der Patientenstichprobe	21
2	Der Heilverlauf in Abhängigkeit des Geschlechts	22
3	Intensivbehandlungstage in Bezug auf den Heilverlauf	23
4	Maximales Procalcitonin in Bezug zum Heilverlauf	27
5	Verteilung des maximalen Procalcitonin	28
6	Verteilung des ersten Procalcitonin	29
7	Verteilung des letzten Procalcitonin	30
8	Maximales Brain natriuretic Peptide in Bezug zum Heilverlauf	33
9	Verteilung des maximalen Brain natriuretic Peptide	34
10	Verteilung des ersten Brain natriuretic Peptide	35
11	Verteilung des letzten Brain natriuretic Peptide	36
12	Verteilung der Vorerkrankungen des Herzens in der Stichprobe	39

13	Zusammenhang zwischen maximalem Procalcitonin und maximalem Brain natriuretic Peptide	50
14	Maximales Procalcitonin in Bezug zum Alter der Patienten	51
15	Maximales Brain natriuretic Peptide in Bezug zum Alter der Patienten	52

Kapitel 1: Einleitung

Für die meisten Menschen stellt ein Krankenhausaufenthalt eine Ausnahmesituation dar. Dies gilt im Besonderen für eine intensivmedizinische Behandlung. Auch für das medizinische Personal ist es oft eine Herausforderung, schwerkranke Menschen in dieser Zeit zu begleiten und zu behandeln. Manche versterben plötzlich, trotz maximaler Therapie und unermüdlichem Einsatz des Personals. Andere erholen sich, obwohl man es nicht mehr für möglich gehalten hätte. Schon lange versucht man daher, Prädiktoren zu finden, anhand derer man abschätzen kann, wie hoch die Wahrscheinlichkeit des Überlebens oder des Versterbens ist. Es wurden sowohl pflegerische als auch medizinische Scoring Systeme untersucht, eingeführt und immer wieder nach den neusten Erkenntnissen überarbeitet.

Diese Arbeit möchte dazu beitragen, heraus zu finden, ob bestimmte Laborparameter, insbesondere das Procalcitonin (PCT) und Brain natriuretic Peptide (BNP) eine Prognose über den Heilverlauf von Intensivpatienten treffen können.

Dafür wurden Patientendaten der Anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz des Jahres 2016 retrospektiv gesichtet und ausgewertet. Ausgewählt wurden Patienten, die zehn oder mehr Tage auf der Intensivstation behandelt wurden.

Untersucht wurde der Einfluss der Biomarker Procalcitonin und Brain natriuretic Peptide auf den Heilverlauf mit der Erwartung, dass ein Zusammenhang der Höhe der Parameter und dem Überleben aufgezeigt werden kann.

Kapitel 2: Literaturdiskussion

Die Intensivstation ist im Krankenhaus ein besonderer Bereich. Schwer erkrankte Patienten erhalten dort eine lebensnotwendige und oft lebensrettende medizinische Therapie und pflegerische Zuwendung. Der ärztliche und pflegerische Aufwand ist aufgrund des Patientengutes und den Erkrankungen im Vergleich zu peripheren Stationen eines Krankenhauses deutlich erhöht. Um diesen Mehraufwand einschätzen und auch darstellen zu können, wurde unter anderem das sogenannte Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) entwickelt. Über den Simplified Acute Physiology Score (SAPS) wird der physiologische Status der Patienten sichtbar und vergleichbar. Diese und andere Scores haben eine Vorhersagkraft auf den Heilverlauf.

Einige der Scoring-Systeme werden im Anschluss kurz erläutert.

Im Krankenhaus und im Besonderen auf den Intensivstationen haben Blutuntersuchungen einen hohen Stellenwert. Diese werden meist täglich, manche wie das Laktat auch sehr viel häufiger untersucht. Sie geben Auskunft über die Organfunktionen, Entwicklung von Entzündungen und den Verlauf einer Erkrankung. Hier seien stellvertretend für viele Parameter das PCT, das BNP und das Laktat vorgestellt.

2.1. PCT

Das Akute-Phase-Protein PCT wird als Vorstufe des Calcitonins in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert. Im Falle eines entzündlichen Prozesses können auch die Monozyten in anderen Organen PCT bilden. Auch durch eine Reperfusion nach Ischämie wie sie zum Beispiel nach einer Lebertransplantation oder nach einer Behandlung mit einer Herz-Lungen-Maschine auftritt, kann es zum Anstieg des PCT kommen, da Monozyten zur Produktion angeregt werden. PCT ist sehr spezifisch für Infektionen. Ein niedriger Wert schließt eine Infektion jedoch nicht aus (Kushner et

al. 2019). Bei erhöhten PCT-Werten muss auch differenzialdiagnostisch an Lungentumoren oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom gedacht werden (Patout et al. 2014).

Bei Neugeborenen ist häufig das PCT auch ohne Infektion erhöht (Heinzl 2018).

Fällt das Procalcitonin nach Beginn einer Therapie nicht, so war in Studien die Mortalität erhöht. (Nevier et al. 2019) (Schuetz et al. 2017) Sinkt es jedoch nach Beginn der antibiotischen Therapie ab, kann es einen Anhalt dafür geben, wie lang eine antibiotische Therapie, unter Abwägung anderer Kriterien fortzuführen ist. (Rhodes et al. 2017)

2.2. BNP

Bei BNP handelt es sich um einen diagnostischen Marker der Herzinsuffizienz. Bei Dehnung des Herzens insbesondere des Vorhofs durch erhöhte atriale Füllung wird es von den Herzmuskelzellen produziert und führt über die Relaxation der glatten Muskulatur zu einer Vasodilatation und zu einer Senkung der Vor- und Nachlast. An der Niere fördert es die Natrium- und Harnausscheidung. Die Höhe der gemessenen BNP-Werte im Blut lassen auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz schließen, wobei das vom BNP abgespaltene, biologisch inaktive Fragment N-terminal pro B-type natriuretic Peptide (NTproBNP) noch sensitiver zu sein scheint. Es ist jedoch stärker von der Nierenfunktion abhängig. Das heißt, dass Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und einer verringerten glomerulären Filtrationsrate erhöhte Werte von BNP und NTproBNP aufweisen. Die BNP-Werte sind alters- und geschlechtsabhängig. Im Alter steigen die Werte an, wobei Frauen physiologischerweise höhere Werte vorweisen.

Studien zeigten, dass ein erhöhter prä- oder postoperativer BNP-Wert im Zusammenhang mit einem kardialen Ereignis innerhalb der nächsten 30 Tage steht. BNP scheint also ein Marker für das Outcome zu sein. (Chen et al. 2017)(Karthikeyan et al. 2009)

Auch bei Patienten mit pulmonaler Hypertension kommt es zu erhöhten BNP-Werten. Dieser korreliert mit dem pulmonalen Gefäßwiderstand, dem Druck im rechten Vorhof und dem pulmonalarteriellen Druck (Christ und Mueller 2008)(Colucci et al. 2019).

2.3. Laktat

Ein weiterer Laborparameter mit Vorhersagekraft für den Heilverlauf ist das Laktat. Dies wird sowohl auf den Intensivstationen, als auch im OP mit einer Blutgasanalyse bestimmt. Bei der Glykolyse, also dem Abbau von Glukose entsteht über Oxidationsprozesse Pyruvat. Unter Belastung, wenn Coenzyme wie NAD⁺ nicht ausreichend oxidiert werden können, wird Pyruvat zu Laktat reduziert, ohne Verbrauch von Sauerstoff. Fällt zu viel Laktat an, da es zum Beispiel auf Grund von Gewebshypoxie nicht mehr zu Pyruvat oxidiert werden kann, so übersäuert das Gewebe (Adeva-Andany et al 2014). Im gesunden Organismus hält sich die Bildung und der Abbau von Laktat die Waage. Ist dieses Gleichgewicht gestört, zum Beispiel aufgrund von mikrozirkulärer Minderperfusion, Schock oder Trauma, so kommt es zu einer Laktatämie (Kraut und Madias 2014). Laktat ist in der Intensivmedizin ein häufig genutzter Marker, um Gewebshypoxie im Rahmen von Erkrankungen im Verlauf zu monitoren. Ist das Laktat im Rahmen einer Sepsis oder andersgearteter Minderperfusion des Gewebes erhöht so steigt die Mortalität. Sinkt das Laktat innerhalb der ersten zwölf Stunden in ausreichendem Maße ab, so sinkt auch die Mortalität. Bleibt der Laktat Wert jedoch über 24 Stunden oder länger sehr hoch, so sinkt die Wahrscheinlichkeit des Überlebens schnell. Es ist ein unabhängiger Marker für die Prognose einer Sepsis. (Liu et al. 2019) Wichtig in der Therapie der Hyperlaktatämie sind vor allem die Ursache zu beheben. Auch die Herzkreislauffunktion muss konsequent optimiert werden. (Haas et al 2016).

2.4. Therapeutic Intervention Scoring System (TISS)

Cullen et al. haben 1974 ein Scoring-System vorgestellt, das den pflegerischen Aufwand eines Patienten auf einer Intensivstation darstellt. Dieser wird alle 24 Stunden erhoben. In den letzten Jahren wurde dieser Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) mehrfach überarbeitet. Inzwischen beinhaltet es 28 Punkte, nach denen der Pflegeaufwand erhoben werden kann. Unter anderem gehören dazu das Monitoring, liegende Katheter, Bilanzierung und Nierenersatztherapie, Atemunterstützung und Verbandwechsel. (David Cullen et al. 1974)

2.5. Simplified Acute Physiology Score (SAPS)

1993 stellten Le Gall et al. einen Score vor, der den physiologischen Status und die zu erwartende Krankenhaussterblichkeit der Patienten unabhängig von der Grunderkrankung ermitteln sollte. Somit wollte man eine Vergleichbarkeit von chirurgischen und internistischen Intensivpatienten in Studien erreichen, ohne nach der Grunderkrankung selektieren zu müssen. Auch heute wird der Simplified Acute Physiology Score (SAPS) auf Intensivstationen erhoben. Darin enthalten sind Alter, Aufnahmegrund (chirurgisch geplant oder ungeplant, internistisch), chronische Erkrankungen wie eine metastasierte Tumorerkrankung, AIDS, oder eine bösartige hämatologische Erkrankung. Es werden ebenfalls Parameter wie Pulsfrequenz, Blutdruck, Temperatur, Leukozytenzahl, Natrium, Kalium, Bikarbonat, Bilirubin, Kreatinin, die Neurologie mittels Glasgow Coma Scale, Diurese und bei beatmeten Patienten den Quotienten aus $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ erhoben. (Le Gall et al. 1993)

2.6. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Das Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA Score) ist ein Scoring-System, das verschiedene Organsysteme betrachtet und deren Organfunktion untersucht. Eingeschlossen sind die Lunge, Gerinnung, Leber, Gehirn, Herz und Niere. Je schlechter die Organfunktion, desto höher ist der SOFA Score. Pro Organsystem werden 0 bis 4 Punkte verteilt. Sowohl die Einzelwerte, als auch der Gesamtwert können einen Hinweis auf das Outcome des Patienten geben. Der SOFA-Score wird zur Definition der Sepsis hinzugezogen. Eine wahrscheinliche Infektion und ein Anstieg des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte definiert die Sepsis. Ein fallender SOFA-Score kann dagegen Hinweis auf eine erfolgreiche Therapie geben. SOFA steht in direktem Zusammenhang mit der Sterblichkeit der Intensivpatienten. Laut einer Studie von Liu et al. geht ein erhöhtes Laktat einher mit einem höheren SOFA-Wert. (Liu et al. 2019)

Um auch ohne Laborparameter eine Aussage treffen zu können, ob das Vorliegen einer Sepsis wahrscheinlich ist, wurde der Quick-SOFA (q-SOFA) erstellt. Dieser bietet sich gerade auf einer peripheren Station an und ist schnell zu erheben. Für den q-SOFA werden nur drei Werte erhoben: die Atemfrequenz (> 22/min.), die Vigilanz mit Hilfe der Glasgow Coma Scale und der systolische Blutdruck (<100 mmHg). Sind zwei oder mehr dieser Parameter positiv, so liegt wahrscheinlich eine Sepsis vor. Gerade die Vigilanzminderung kann ein früher Indikator für eine beginnende Sepsis sein.

Liegt eine Sepsis vor, so ist die Mortalitätswahrscheinlichkeit stark erhöht. Gerade ältere Patienten mit Vorerkrankungen haben dann ein schlechteres Outcome. Obwohl das Auftreten einer Sepsis in den letzten Jahren häufiger wird, zeigen Studien, dass die Überlebensrate steigt. Es liegt nahe, dass dieser Trend etwas mit den verbesserten intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten zu tun hat, jedoch auch mit dem frühzeitigen Erkennen durch ein vereinfachtes Screening mittels z.B. q-SOFA und der daraus folgenden frühzeitigen antibiotischen Therapie innerhalb der ersten Stunde nach Erhebung eines auffälligen Scoring Wertes (Rhodes et al. 2016)(Singer et al. 2016)(Weis et al. 2017) (Nevier et al. 2019)(Martin et al. 2006)(Martin et al. 2003)(Kadri et al. 2016)(Rüddel et al 2016).

2.7. Sepsis

Die Sepsis ist ein lebensbedrohliches Multiorganversagen aufgrund einer fehlgesteuerten systemischen Immunreaktion, die durch eine Infektion ausgelöst wird. (Rhodes et al. 2017) Der septische Schock ist eine Untergruppe der Sepsis mit Kreislaufversagen sowie zellulärem- und metabolischem Versagen. Er hat ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko. Patienten mit einem septischen Schock haben trotz ausreichender Volumensubstitution eine Hypotension und benötigen eine Katecholamintherapie um einen mittleren arteriellen Druck von mindestens 65 mmHg zu erreichen. Das Laktat liegt höher als 2 mmol/l.

Sepsis ist global gesehen weiterhin eine weit verbreitete Todesursache. (Cecconi et al. 2018) Die Sepsis ist definiert als eine Infektion mit einer Zunahme des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte.

Entscheidend für den Heilverlauf ist der schnellstmögliche Beginn einer zielgerichteten Therapie. Dazu gehören die Fokussanierung mittels Abszessdrainage, Operation und/oder Entfernung des infektiösen Materials, antibiotische Therapie mit vorhergegangener Abnahme von Blutkulturen, sowie supportive kreislaufunterstützende und kreislaufferhaltende intensivmedizinische Maßnahmen um einen mittleren arteriellen Druck von über 65 mmHg zu erhalten. Volumenausgleich ist dabei eine wichtige Säule, um einer Minderperfusion des Gewebes und der Organe entgegen zu wirken und so eine Organschädigung zu minimieren, ebenso wie eine Katecholamintherapie. Ist der Erreger nach mikrobiologischer Analyse bekannt, sollte die antibiotische Therapie anhand des Antibioqramm angepasst werden. Liegt die Ursache einer Sepsis nicht in einer bakteriellen Infektion, so sollte die antibiotische Therapie beendet werden. (Rhodes et al. 2017)

2.8. Akutes Herzversagen

Das akute Herzversagen ist ein klinisches Syndrom, das durch Symptome wie Dyspnoe, Unterschenkelödeme, juguläre Stauung und pulmonale Stauung gekennzeichnet ist. Meist kommt es zu einem plötzlichen Einsetzen der Symptome.

Die Ursachen einer neu aufgetretenen akuten Herzinsuffizienz sind häufig kardiale Ereignisse wie ein Herzinfarkt. Auch tachycarde Herzrhythmusstörungen, plötzliche Valvulopathien oder septische Kardiomyopathien sind möglich.

Patienten mit einer bereits vorbestehenden Kardiomyopathie können im Verlauf ihrer Erkrankung eine akute Dekompensation mit akutem Herzversagen erleiden. Sie treten oft mit Gewichtszunahme, Ödemen und Luftnot in Erscheinung. Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus sind Begleiterkrankungen, die häufig mit einer Kardiomyopathie einhergehen.

Die akute Herzinsuffizienz wurde in sechs Gruppen eingeteilt: die akute dekompensierte Herzinsuffizienz, die hypertensive akute Herzinsuffizienz, die akute Herzinsuffizienz mit Lungenödem, das Herzversagen mit low output oder kardiogenem Schock, das high output Herzversagen und das Rechtsherzversagen.

Die neueren Klassifikationen teilen die akute Herzinsuffizienz nach Volumenstatus in trocken oder feucht und nach der Perfusion in warm oder kalt ein. Daraus ergeben sich vier Gruppen: trocken und warm, trocken und kalt, feucht und warm, feucht und kalt. Patienten die unter die Eingruppierung feucht und kalt fallen, also eine Volumenüberladung und eine Perfusionsstörung haben, haben eine Sechs-Monats Mortalität von 40 Prozent. (Kurmani und Squire 2017)

Bei einem Großteil der Patienten mit akutem Herzversagen liegt eine chronische Herzinsuffizienz zu Grunde. Entzug von überschüssiger Flüssigkeit und eine Stabilisierung der Hämodynamik sind wichtige Säulen der anfänglichen Therapie. (Gheorghide und Pang 2009)

2.9. Akutes Nierenversagen

Ein akutes Nierenversagen ist durch eine schnelle Abnahme der Nierenfunktion gekennzeichnet und ist prinzipiell reversibel. Definiert ist das akute Nierenversagen als Serumkreatininanstieg von mindestens 0,3 mmol/dl in 48 Stunden oder von mehr als 50 Prozent in sieben Tagen. Es kann verschiedene Ursachen haben.

Die prärenale Schädigung kann durch eine Minderdurchblutung der Niere aufgrund von Hypovolämie oder Schock bedingt sein. Aber auch eine Minderdurchblutung, hervorgerufen durch ein Herzversagen und somit verminderter Pumpleistung ist eine mögliche Ursache. Ebenso wie die Durchblutungsstörung durch eine Stenose oder Arterienverschluss der Nierengefäße.

Die renale Schädigung kann durch Vasculitiden, Glomerulonephritiden, akute interstitielle Nephritis oder akute tubuläre Nekrosen verursacht sein. Ein akutes Nierenversagen tritt häufig als Organversagen bei Sepsis auf.

Eine postrenale Schädigung entsteht durch eine Stauung der harnableitenden Strukturen.

35 bis 50 Prozent der tubulären Nekrosen auf Intensivstationen haben Ihre Ursache in einer Sepsis. Auch nach Operationen kommt die tubuläre Nekrose vor. Dabei ist häufig eine prärenale Schädigung, also eine Minderdurchblutung ursächlich.

Die Nieren werden in der Regel mit etwa 25 Prozent des Herz-Zeit-Volumens durchblutet. Kommt es zu einer tubulären Schädigung so verringert sich der Blutfluss durch die Nieren um 30 bis 50 Prozent.

Das akute Nierenversagen wird in drei Stadien eingeteilt. Ausschlaggebend für die Eingruppierung sind das Serumkreatinin und die Diurese.

Wichtig ist es eine weitere Schädigung der Niere zu verhindern. Eine ausreichende Durchblutung der Nieren muss sichergestellt werden. Potentiell toxische Medikamente sollten wenn möglich abgesetzt, Antibiotika in Ihrer Dosierung angepasst werden. Eine Überwässerung und eine Hyperkaliämie sind zu vermeiden. Ist dies konventionell nicht zu erreichen, so muss eine vorübergehende Nierenersatztherapie begonnen werden. (Lameire et al. 2005)

Kapitel 3: Material und Methoden

In dieser Arbeit werden retrospektiv und monozentrisch Patienten untersucht, die im Jahr 2016 zehn oder mehr Tage auf der Anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz (AnInt) stationär aufgenommen waren. Dabei kann der Beginn der Therapie im Jahr 2015 und das Ende einer Therapie im Jahr 2017 liegen.

Es konnten 175 Fälle eingeschlossen werden. Darunter waren auch Patienten, die nach initialer Verlegung auf eine periphere Station erneut aufgenommen werden mussten.

Das Patientenkollektiv wurde anonymisiert und patientenbezogene Daten, wie Vorerkrankung, Alter, Geschlecht, Dauer des Aufenthaltes und intensivmedizinische Therapie wie Beatmung, Nierenersatztherapie (NET), antibiotische Therapie und Katecholamintherapie sowie erhobene standardisierte Scores wie SOFA oder TISS28 und einige Laborparameter wie Laktat, BNP und PCT aus dem computerbasierten Dokumentationsprogramm der Intensivstation entnommen.

Die Patienten der AnInt sind zum großen Teil Patienten aus den chirurgischen Fächern. Dazu gehören vor allem die Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie/Orthopädie und Urologie zu einem kleinen Teil auch Patienten der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Gynäkologie und Hals-Nasen-Ohren-Abteilung. Auch neurochirurgische, gefäßchirurgische oder internistische Patienten werden auf Grund von Kooperationen zwischen den verschiedenen Abteilungen und den dazugehörigen Intensivstationen auf der AnInt stationär aufgenommen.

In der statistischen Untersuchung wurde analysiert, ob es eine Korrelation gibt zwischen Alter, Geschlecht, Risikofaktoren, Katecholamintherapie und deren notwendiger Dosierung und dem Heilverlauf, also dem Überleben der Patienten. Ebenso wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen den Laborparametern, deren Höhe und dem Überleben der Patienten gibt.

Die Risikofaktoren und die intensivmedizinische Therapie wurden in Bezug zu den gemittelten Höchstwerten der bestimmten Biomarker gesetzt, um zu ermitteln, ob es einen Zusammenhang gibt. Die Biomarker wurden zudem auf ihre Korrelation zueinander hin untersucht.

3.1. Einschlusskriterien

Alle Patienten der Anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz mit einem Aufenthalt von zehn oder mehr Tagen im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2016.

N=175 (aus N=1517: alle behandelten Patienten der Station in 2016)

Ausschlusskriterien gab es keine.

3.2. Datenquellen

Die benötigten Daten zur Analyse wurden aus dem computerbasierten Patientendokumentationssystem entnommen und in eine Excel-Liste (Microsoft Excel, Seattle WA, USA) eingefügt. Bei dem von der AnInt benutzten digitalen Patientenkurve handelt es sich um das System Copra V.6[®] der Copra System GmbH, Berlin. Die benötigten Laborwerte wurden dem in der Universitätsmedizin Mainz genutzten Laborprogramm Lauris V.18.12.05[®] der Nexus AG, Donaueschingen entnommen. Die gesammelten Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS (IBM, Armonk, NY, USA) eingepflegt, anonymisiert und analysiert.

3.3. Statistik

Die erlangten Daten sind in Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

Auch Scorewerte und Originalzahlen sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Um zu prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Laborparameter und dem Überleben gibt wurde der Chi Quadrat Test angewendet.

Kapitel 4: Ergebnisse

4.1. Stichprobenübersicht

4.1.1. Geschlechterverteilung

Die Analyse der untersuchten Stichprobe der Patienten kann der Tabelle 1 und den Abbildungen 1 und 2 entnommen werden.

Abbildung 1: Geschlechterverteilung in der Patientenstichprobe

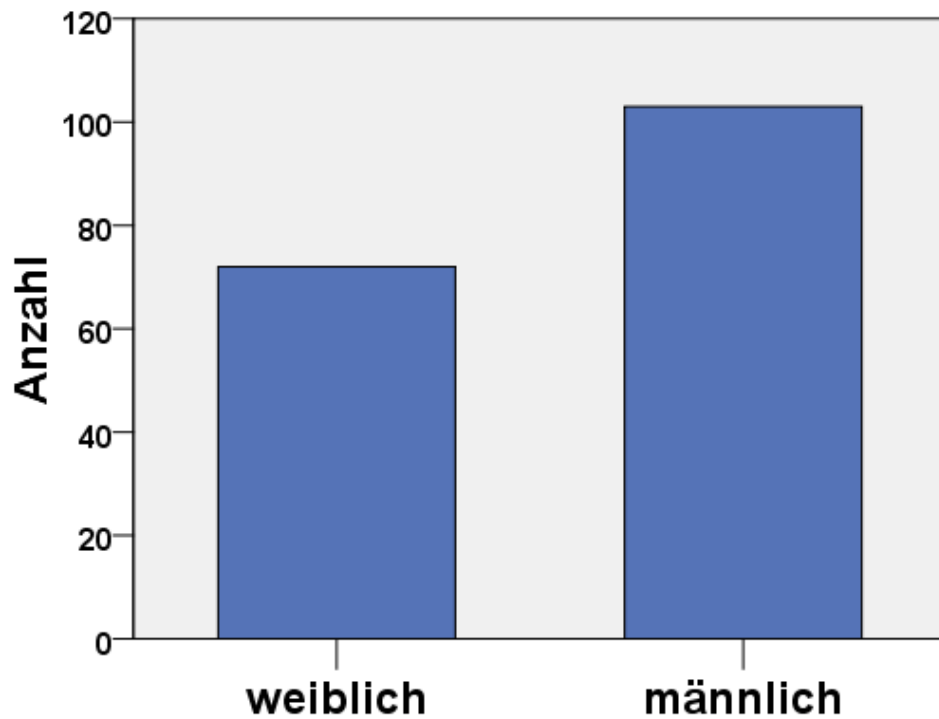
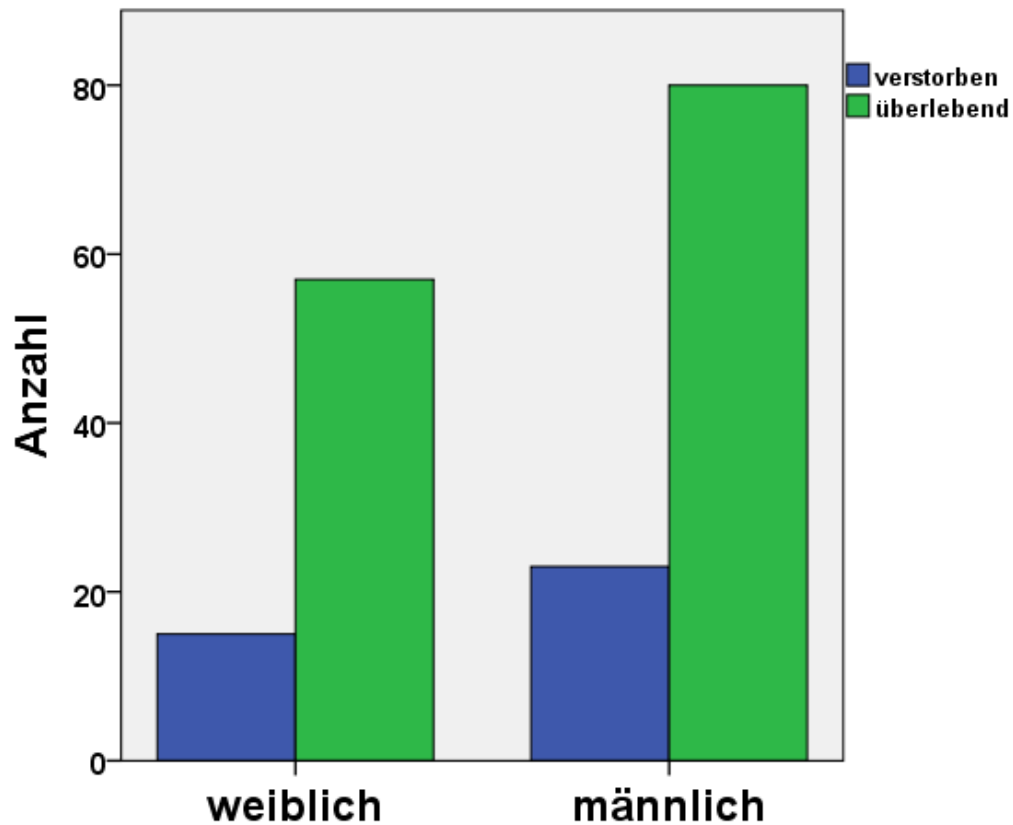


Tabelle 1: Allgemeine Beschreibung der untersuchten Stichprobe

	Gesamt		Überlebende		Verstorbene	
	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Größe der Stichprobe (n/%)	175	100	137	78,3	38	21,7
Weibliches Geschlecht	72	41,1	57	41,6	15	39,5
Männliches Geschlecht	103	58,9	80	58,4	23	60,5
Alter (MW/SA)	66	12,6	65,5	13,1	67,9	10,7
in Lebensjahren						
Behandlungsdauer (INT) (MW/SA)	27	22,5	25,9	20,9	30,8	27,5
in Tagen						

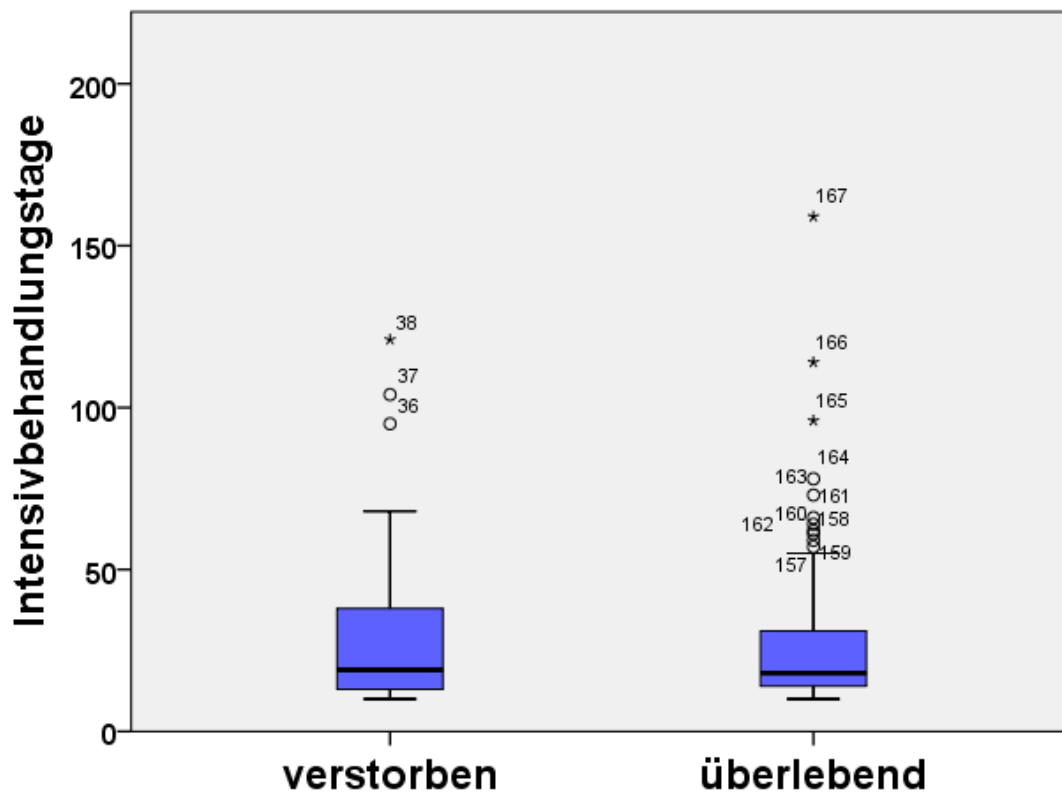
N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, INT: Intensivstation

Abbildung 2: Der Heilverlauf in Abhängigkeit des Geschlechts



Die Analyse der Dauer der Intensivbehandlung im Bezug auf den Heilverlauf kann Abbildung 3 entnommen werden.

Abbildung 3: Intensivbehandlungstage in Bezug auf den Heilverlauf



4.2. Analyse der Biomarker

Wie häufig die Biomarker während des Intensivaufenthaltes bestimmt wurden, ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Analysefrequenz der untersuchten Biomarker

	PCT		BNP	
	MW	SA	MW	SA
Anzahl durchgeführter Analysen	18,4	14,6	27,1	20,1
Analysen/Behandlungstage	0,7	0,2	1,1	0,2

MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, PCT: Procalcitonin, BNP: Brain natriuretic Peptide

4.3. Übersicht Biomarker

4.3.1. PCT Verlauf und Outcome

In den Tabellen 3 bis 5 und den Abbildungen 4 bis 7 ist dargestellt wie sich die erhobenen PCT-Werte in Bezug auf das Überleben verhalten und wie sie sich verteilen.

Tabelle 3: Verlauf des Procalcitonin in Bezug auf den Heilverlauf

	Gesamt (n=175)		Überlebende (n=137)		Verstorbene (n=38)	
	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Maximales PCT (MW/SA)	21,01	36,63	19,28	34,29	27,17	43,94
in µg/l						
Minimales PCT (MW/SA)	0,72	2,17	0,43	0,79	1,76	4,28
in µg/l						
Erster PCT Wert (MW/SA)	13,28	31,76	12,37	29,39	16,54	39,4
in µg/l						
Letzter PCT Wert (MW/SA)	2,16	6,39	0,77	1,98	7,08	12
in µg/l						
Maximaler PCT-Wert < 0,5µg/l (n/%)	12	6,8	12	8,9	0	0
Maximaler PCT-Wert 0,5-3µg/l (n/%)	41	23,4	35	25,9	6	15,8
Maximaler PCT-Wert 3-10µg/l (n/%)	58	33,1	41	30,4	17	44,7
Maximaler PCT-Wert > 10µg/l (n/%)	62	35,4	47	34,8	15	39,5
PCT und BNP-Verlauf ähnlich (subjektiv) (n/%)	42	24	33	24,4	9	23,7
Ratio: letztes PCT/maximales PCT in %	20,4	27,7	14,1	21,2	43,3	35,3
Ratio: (letztes PCT - erstes PCT)/erstes PCT in %	72,3	728,3	-36,5	254,3	461,5	1430

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, PCT: Procalcitonin

Im Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen fällt auf: in der Gruppe der Überlebenden sind sowohl der minimale als auch der letzte PCT-Wert deutlich niedriger.

Tabelle 4: Einteilung nach maximalem Procalcitonin in Bezug auf den Heilverlauf

		Verstorben		Gesamt
		ja	nein	
Gruppe max. PCT	< 0,5 µg/l	0	12	12
	0,5-3 µg/l	6	35	41
	3-10 µg/l	17	41	58
	> 10 µg/l	15	47	62
Gesamt (n)		38	135	173

PCT: Procalcitonin

Tabelle 5: Chi Quadrat Test (Procalcitonin)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (Zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2seitig)	Exakte Signifikanz (1seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	6.669 a	3	.083	.082		
Likelihood-Quotient	9.242	3	.026	.031		
Exakter Test nach Fisher	6.671			.074		
Zusammenhang linear mit-linear	3.585 b	1	.058	.062	.034	.013
Anzahl der gültigen Fälle	173					

a. 1 Zellen (12,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,64.

b. Die standardisierte Statistik ist -1,893.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten bezüglich des maximalen PCT Wertes.

Abbildung 4: maximales Procalcitonin in Bezug zum Heilverlauf

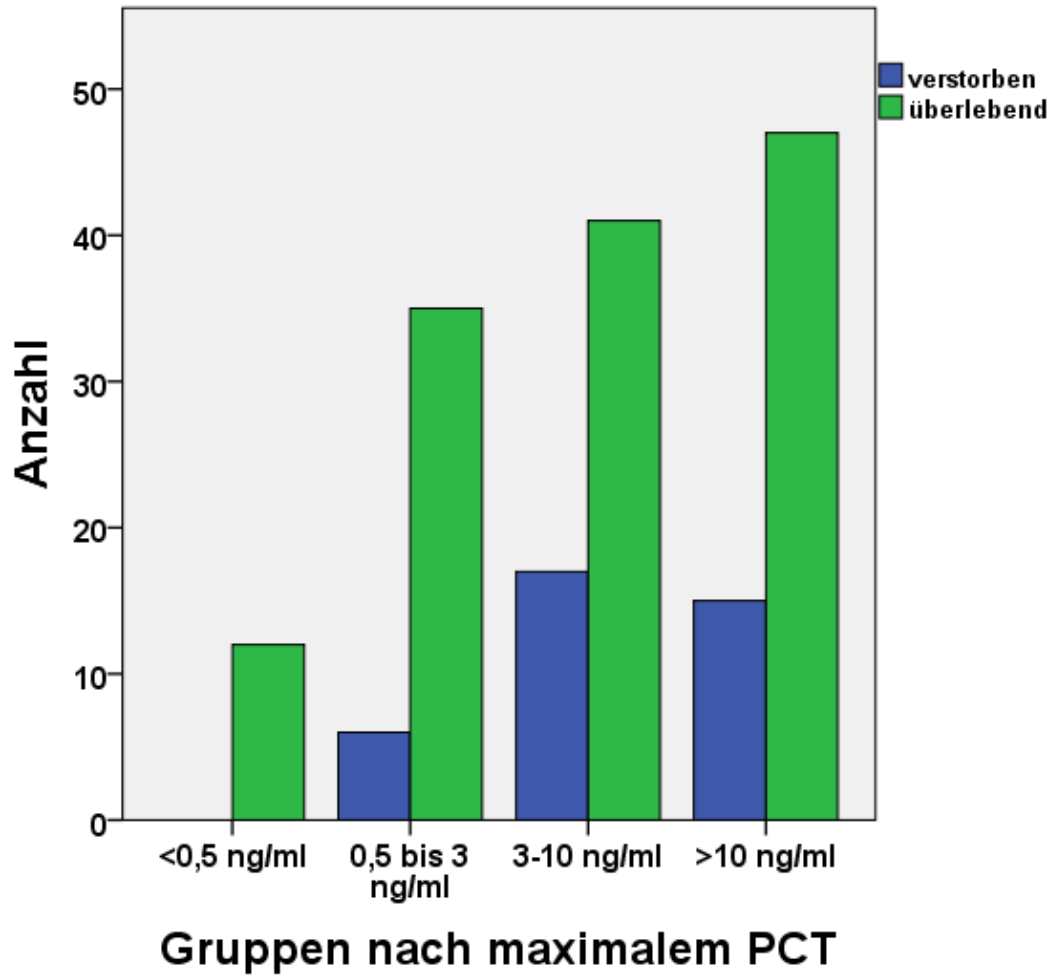


Abbildung 5: Verteilung des maximalen Procalcitonin

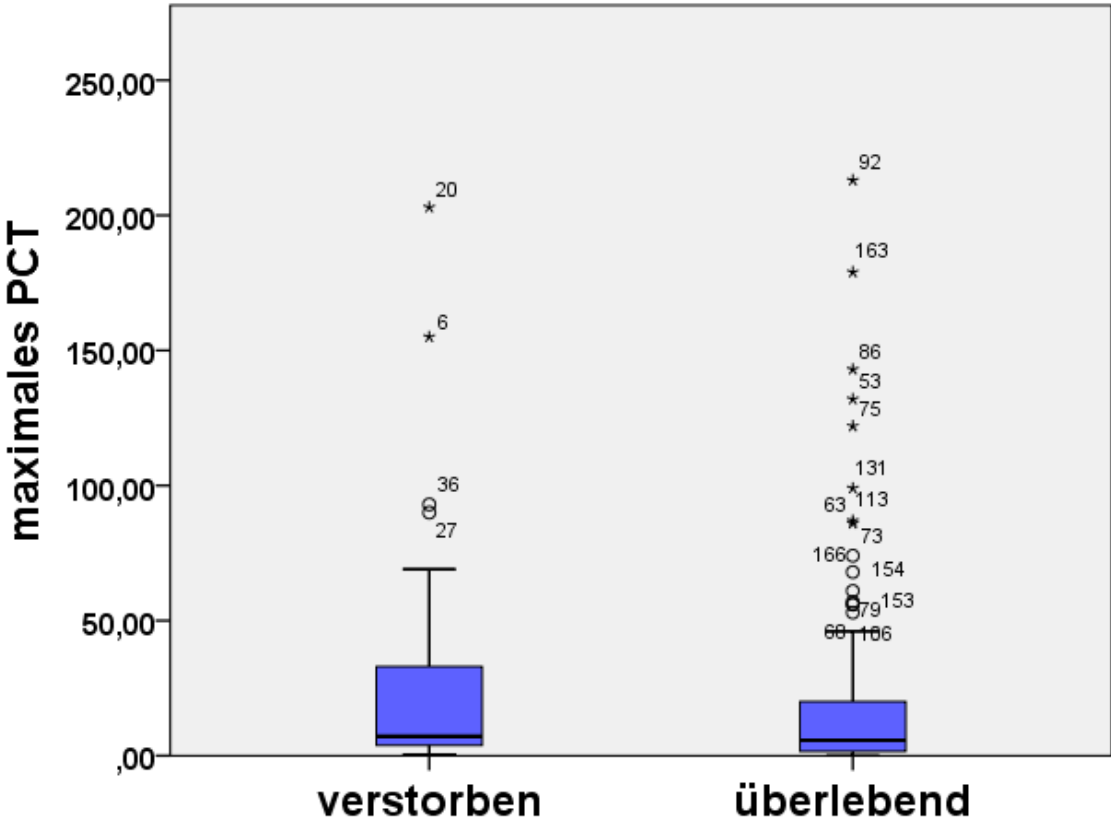


Abbildung 6: Verteilung des ersten Procalcitonin

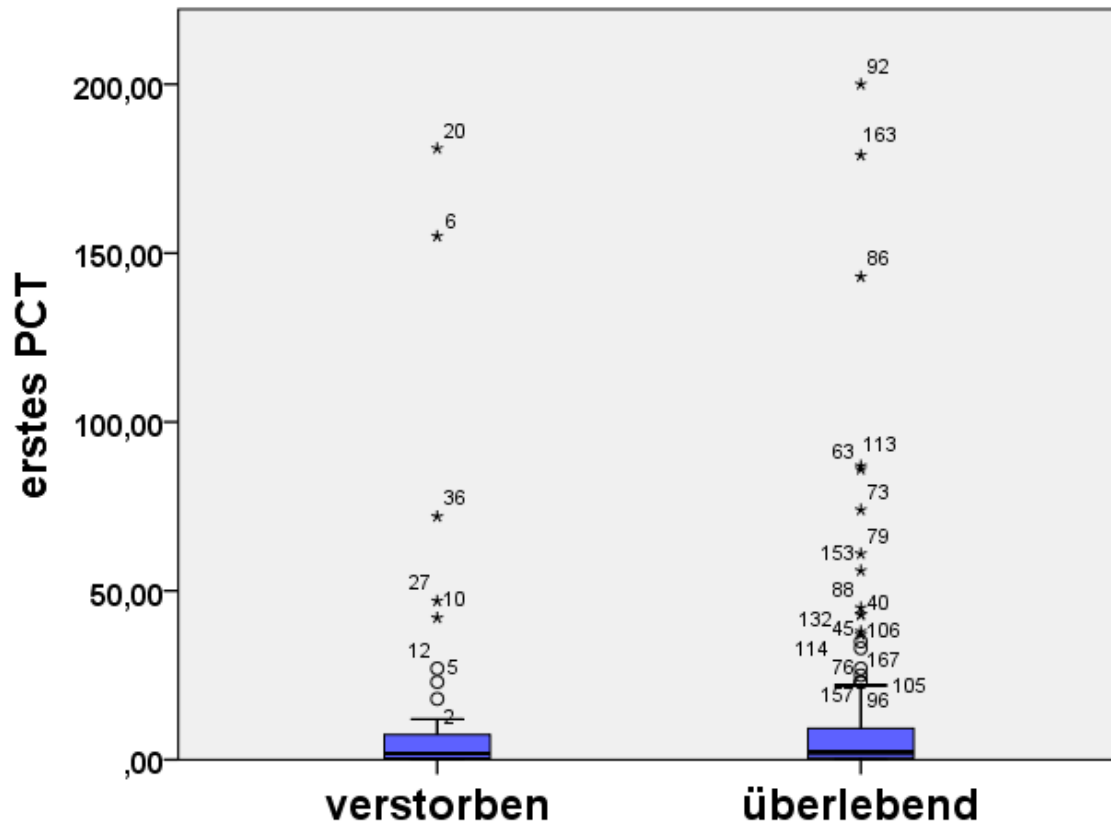
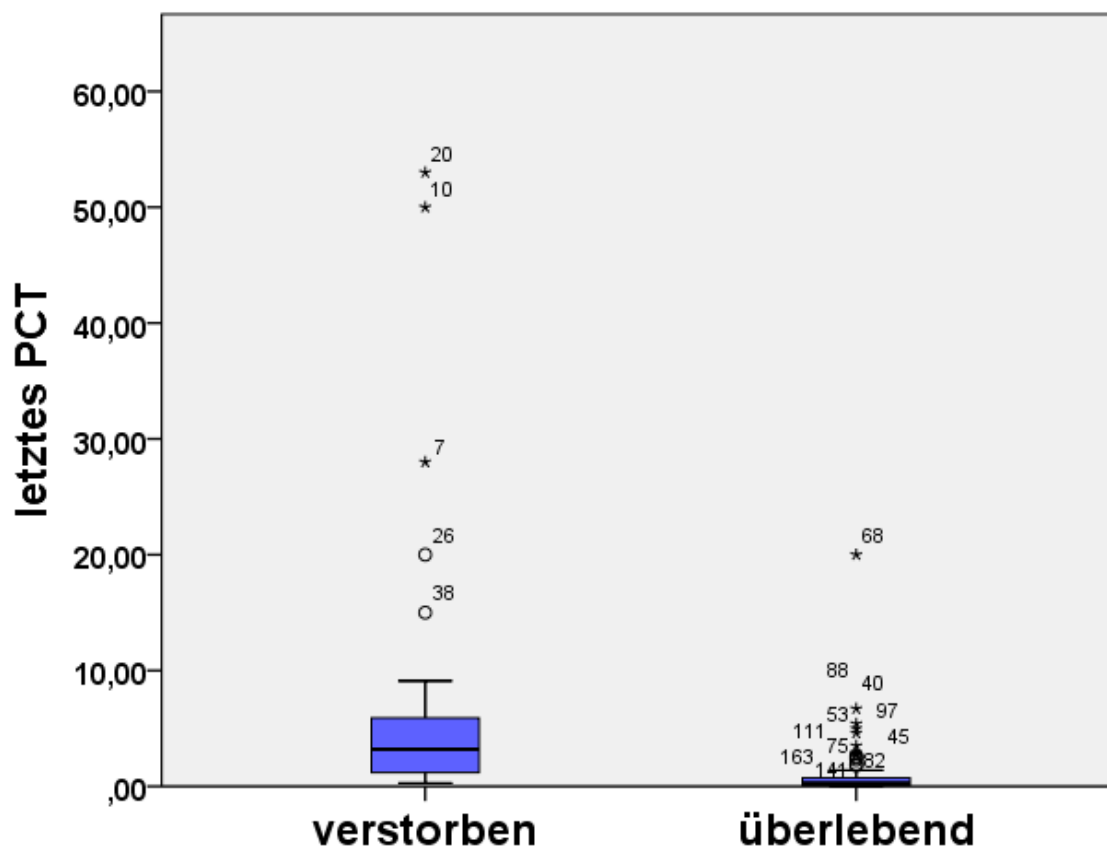


Abbildung 7: Verteilung des letzten Procalcitonin



4.3.2. BNP Verlauf und Outcome

Wie sich die erhobenen BNP-Werte im Bezug auf das Überleben verhalten und wie sie sich verteilen, kann den Tabellen 6 bis 8 und den Abbildungen 8 bis 11 entnommen werden.

Tabelle 6 : Verlauf des Brain natriuretic Peptide in Bezug auf den Heilverlauf

	Gesamt		Überlebende		Verstorbene	
	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Maximales BNP (MW/SA)	2260,09	2775,81	1676,4	2242,98	4364,47	3454,44
in pg/ml						
Minimales BNP (MW/SA)	178,06	328,2	117,23	130,19	397,36	617,39
in pg/ml						
Erster BNP Wert (MW/SA)	594,26	1103,35	451,35	815,11	1109,52	1713,06
in pg/ml						
Letzter BNP Wert (MW/SA)	806,27	1614,74	366,99	509,88	2390	2831,2
in pg/ml						
Maximaler BNP-Wert < 100pg/ml (n/%)	6	3,42	6	4,37	0	0
Maximaler BNP-Wert 100-300pg/ml (n/%)	21	12	21	15,32	0	0
Maximaler BNP-Wert 300-1000pg/ml (n/%)	39	22,28	35	25,54	4	10,52
Maximaler BNP-Wert > 1000pg/ml (n/%)	109	62,28	75	54,74	34	89,47
Ratio: letztes BNP / maximales BNP in %	33,6	28,7	29,1	26,1	50,7	31,7
Ratio: (letztes BNP - max BNP) / max BNP in %	-66,2	28,7	-70,9	26,07	-49,3	31,65

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, BNP: Brain natriuretic Peptide

Im Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen fällt auf, dass sowohl das maximale BNP als auch der letzte BNP-Wert in der Gruppe der Verstorbenen deutlich höher liegt, als bei den

Überlebenden. Ebenso ist auffallend, dass in der Gruppe der Verstorbenen alle maximalen BNP-Werte größer als 300 pg/ml waren.

Tabelle 7: Einteilung nach maximalem Brain natriuretic Peptide im Bezug auf den Heilverlauf

		Verstorben		Gesamt
		ja	nein	
Gruppe max. BNP	< 100 pg/ml	0	6	6
	100-300 pg/ml	0	21	21
	300-1000 pg/ml	4	35	39
	> 10000 pg/ml	34	75	109
Gesamt (n)		38	137	175

BNP: Brain natriuretic Peptide

Tabelle 8: Chi Quadrat Test (Brain natriuretic Peptide)

	Wert	df	Asymptomatische Signifikanz (Zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2seitig)	Exakte Signifikanz (1seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	16.262 a	3	.001	.001		
Likelihood-Quotient	22.053	3	.000	.000		
Exakter Test nach Fisher	16.747			.000		
Zusammenhang linear mit-linear	14.800 b	1	.000	.000	.000	.000
Anzahl der gültigen Fälle	175					

a. 3 Zellen (37,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,30.

b. Die standardisierte Statistik ist -3,847.

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den verstorbenen und überlebenden Patienten bezüglich des maximalen BNP Wertes.

Abbildung 8: maximales Brain natriuretic Peptide in Bezug auf den Heilverlauf

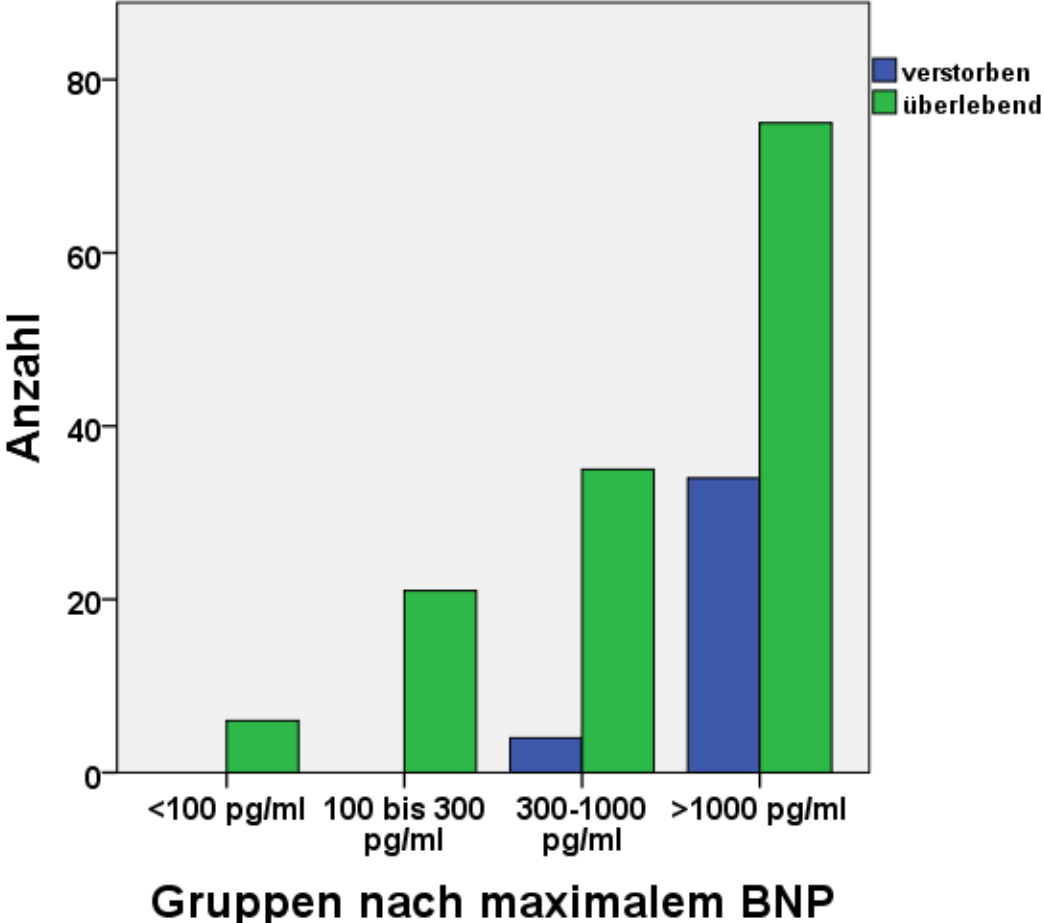


Abbildung 9: Verteilung des maximalen Brain natriuretic Peptide

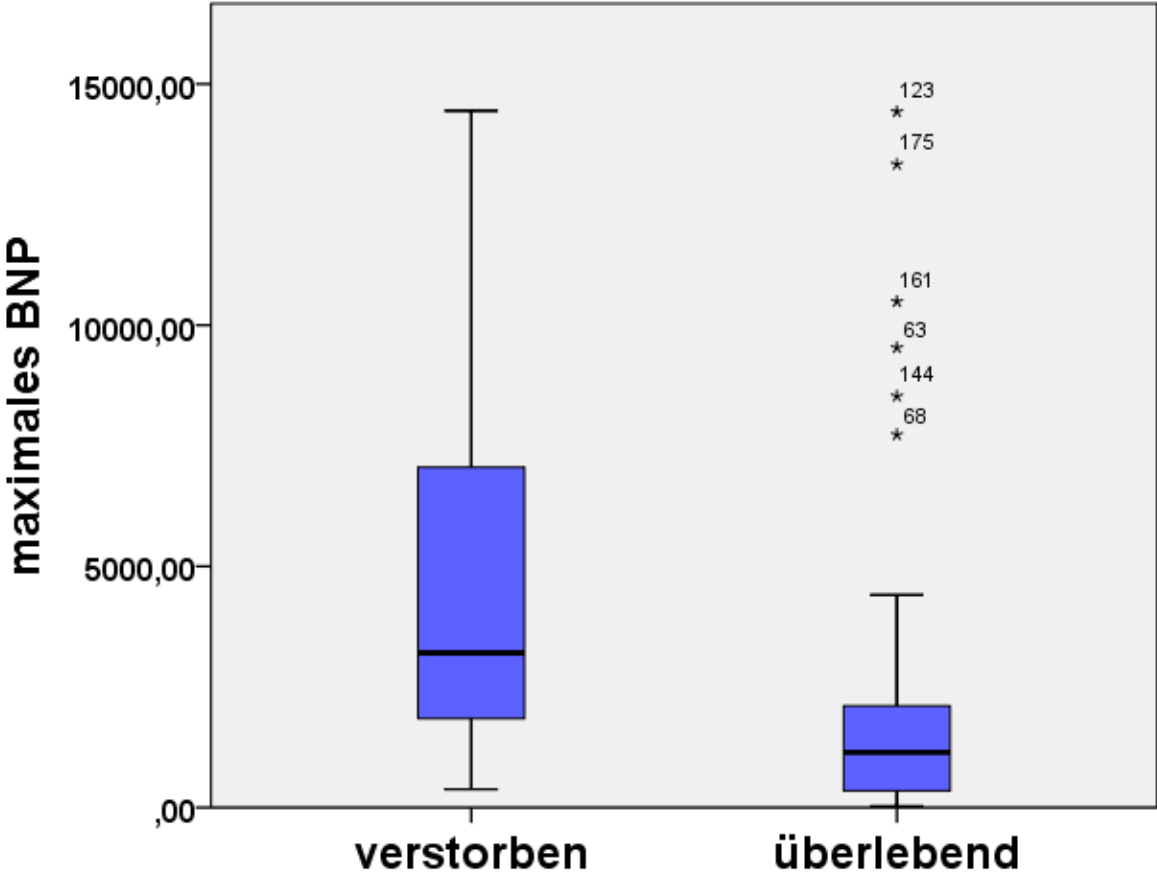


Abbildung 10: Verteilung des ersten Brain natriuretic Peptide

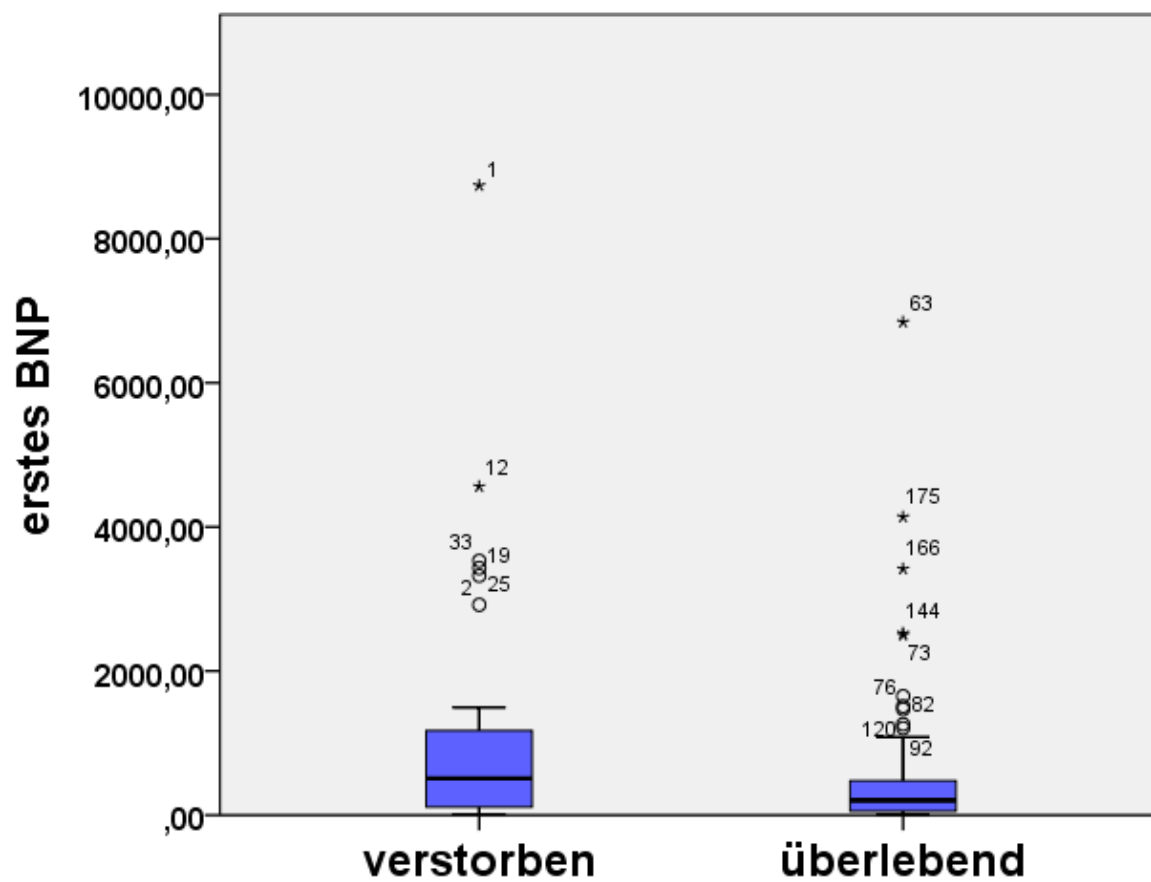
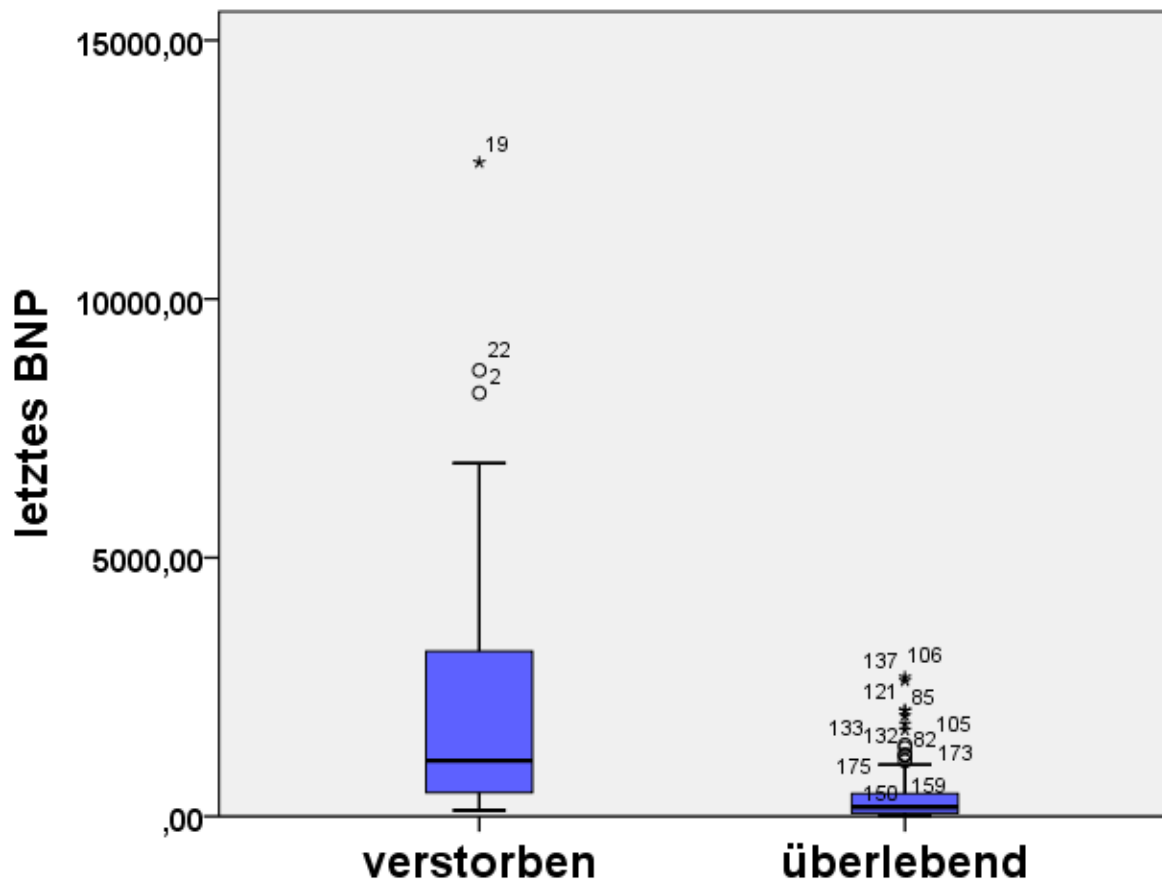


Abbildung 11: Verteilung des letzten Brain natriuretic Peptide



4.4. Übersicht Risikofaktoren und Behandlung

4.4.1. Risikofaktoren und Outcome

In Tabellen 9 bis 11 und in Abbildung 12 kann entnommen werden wie sich die regelmäßig erhobenen standardisierten Scores, sowie die Vorerkrankungen der Patienten, die Art der Aufnahme und der Grund der Aufnahme auf der Intensivstation zum Heilverlauf verhalten.

Tabelle 9: standardisierte Scores in Bezug auf den Heilverlauf

	Gesamt (n=175)		Überlebende (n=137)		Verstorbene (n=38)	
	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Operative Patienten (n/%)	151	86,3	116	84,7	35	92,1
max. SAPS (MW/SA)	78,6	16,6	75,3	16,4	90,2	11,2
max. SOFA (MW/SA)	12,7	4,5	11,7	4,1	16,6	3,9
min. SOFA (MW/SA)	3	3,2	2,2	2,5	5,7	4
letzter SOFA (MW/SA)	5,7	5,8	3,3	3,4	14,2	4,6
max. TISS (MW/SA)	48,5	8,1	46,8	7,8	54,7	6,1
Notfallaufnahme (n/%)	112	64	88	64,23	24	63,2
maximaler Laktatwert (MW/SA)	6,4	5,2	5,1	3,8	11,3	6,6
in mmol/l						

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

In der Gruppe der Verstorbenen sind sowohl der maximale SAPS, die SOFA Werte, das maximale TISS als auch das maximale Laktat am höchsten.

Tabelle 10: Vorerkrankungen des Herzens und Heilverlauf

	Gesamt (n=175)		Überlebende (n=137)		Verstorbene (n=38)	
	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
keine Herzrerkrankung (n/%)	76	43,4	58	42,3	18	47,4
KHK (n/%)	16	9,1	12	8,8	4	10,5
Herzinsuffizienz (n/%)	5	2,9	3	2,2	2	5,3
Valvulopathie (ab Grad 2) (n/%)	4	2,3	1	0,7	3	7,9
Andere (n/%)	43	24,6	41	29,9	2	5,3
Mehrer (n/%)	30	17,1	21	15,3	9	23,7

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, KHK: Koronare Herzkrankheit

Eine Herzinsuffizienz und Valvulopathie waren in der Gruppe der Verstorbenen prozentual häufiger.

Abbildung 12: Verteilung der Vorerkrankungen des Herzens in der Stichprobe

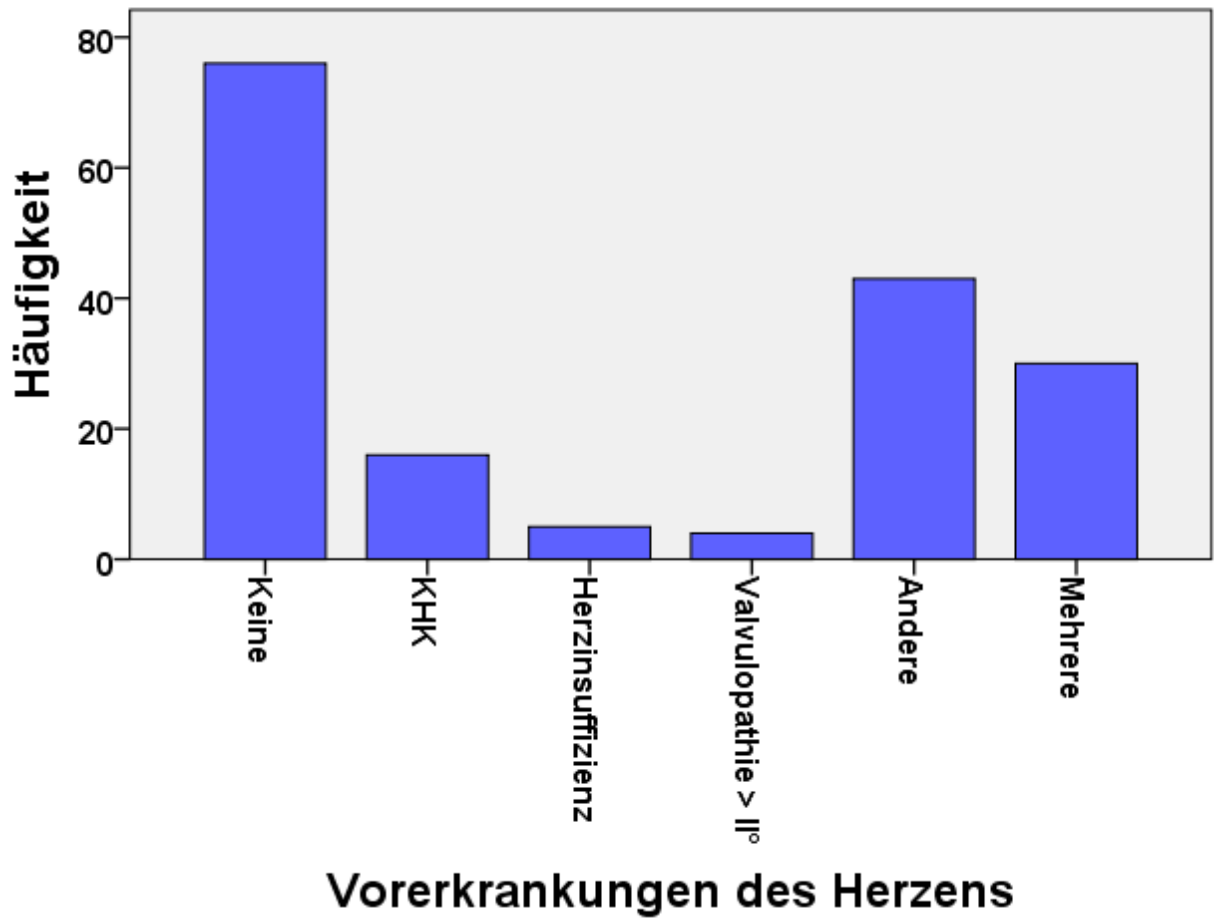


Tabelle 11: Aufnahmegrund und Heilverlauf

	Gesamt		Überlebende		Verstorbene	
	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Überwachung nach elektiver OP (n/%)	39	22,3	29	21,2	10	26,3
Sepsis (n/%)	24	13,7	22	16,1	2	5,3
kardiale Dekompensation (n/%)	2	1,1	1	0,7	1	2,6
respiratorische Dekompensation (n/%)	37	21,1	25	18,2	12	31,6
Urämie (n/%)	2	1,1	1	0,7	1	2,6
Leberinsuffizienz (n/%)	0	0	0	0	0	0
Polytrauma (n/%)	13	7,4	13	9,5	0	0
Andere (n/%)	37	21,1	31	22,6	6	15,8
Mehrere (n/%)	21	12	15	10,9	6	15,8
Aufnahme nach allgemeinch. Notfalloperation (n/%)	33	18,9	27	19,7	6	15,8

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

Nur zwei Patienten (5,3%) mit einer Sepsis als Aufnahmegrund verstarben. Bei der respiratorischen Dekompensation als Grund der Aufnahme verstarben zwölf Patienten (31,6%).

4.4.2. Behandlung und Outcome

Welchen Einfluss die intensivmedizinische Therapie, wie Katecholamingabe oder invasive Maßnahmen auf den Heilverlauf haben, ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Therapie und Heilverlauf

	Gesamt (n=175)		Überlebende (n=137)		Verstorbene (n=38)	
	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Noradrenalingabe (n/%)	166	94,9	128	93,4	38	100
Dauer Noradrenalin (wenn gegeben) (MW/SA) in Stunden	238,3	283,2	189,2	238,9	415,4	355,3
max. Dosis Noradrenalin (wenn gegeben) in µg/kg/min (MW/SA)	0,68	0,6	0,54	0,47	1,19	0,75
Dobutaminingabe (n/%)	68	38,9	46	33,6	22	57,9
Dauer Dobutamin (wenn gegeben) (MW/SA) in Stunden	24	46	19	41	41,9	58
max. Dosis Dobutamin (wenn gegeben) in µg/kg/min (MW/SA)	1,67	2,58	1,32	2,32	2,91	3,09
Milrinongabe (n/%)	7	4	3	2,2	4	10,5
Levosimendangabe (n/%)	12	6,9	4	2,9	8	21,1
Antibiotikagabe (n/%)	175	100	137	100	38	100
operative Fokussanierung (n/%)	82	46,9	62	45,3	20	52,6
interventionelle Fokussanierung (n/%)	28	16	17	12,4	11	28,9
Beatmung (n/%)	167	95,4	129	94,2	38	100
Nierenersatztherapie (n/%)	79	45,1	49	35,8	30	78,9
Adrenalin (n/%)	14	8	7	5,1	7	18,4

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung

In der Betrachtung der Tabelle fällt auf, dass sowohl die Dauer der Gabe von Noradrenalin und Dobutamin, als auch deren maximale Dosierung in der Gruppe der Verstorbenen höher war, als bei den Überlebenden.

Auch die Gabe von Adrenalin, Levosimendan oder Milrinon war in der Gruppe der Verstorbenen prozentual häufiger.

Eine Nierenersatztherapie war in dieser Patientengruppe ebenfalls häufiger notwendig.

Bei der Notwendigkeit der maschinellen Beatmung gab es keinen Unterschied.

4.5. Übersicht Risikofaktoren und Behandlung in Bezug zu BNP und PCT

4.5.1. Risikofaktoren und maximales PCT

Risikofaktoren, Aufnahmegrund und Therapie in Bezug zur Höhe der Biomarker werden in Tabellen 13 und 14 dargestellt.

Tabelle 13: Maßnahmen in Bezug auf maximales Procalcitonin

	Gesamt		max PCT		max PCT		max PCT		max PCT	
	(n=175)		<0,5µg/l (n=12)		0,5-3,0µg/l (n=41)		3,0-10,0µg/l (n=58)		>10,0µg/l (n=62)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Operative Patienten (n/%)	151	86,3	9	75	37	90,2	48	82,8	55	88,7
max. SOFA (MW/SA)	12,8	4,4	7,9	3,1	11,2	4,3	13,3	4,1	14,4	4,1
Beatmung (n/%)	167	95,4	9	75	39	95,1	56	96,6	61	98,4
Nierenersatztherapie (n/%)	79	45,1	0	0	8	19,5	32	55,2	39	62,9
Notfallaufnahme (n/%)	112	64	10	83,3	27	65,9	37	63,8	37	59,7

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, PCT: Procalcitonin, SOFA: Sequential Organe Failure Assessment

Je höher das maximale PCT, desto häufiger brauchten die Patienten eine Nierenersatztherapie.

Der maximale SOFA-Wert stieg mit zunehmendem PCT an.

Tabelle 14: Aufnahmegrund in Bezug auf maximales Procalcitonin

	Gesamt		max PCT		max PCT		max PCT		max PCT	
	(n=175)		<0,5µg/l (n=12)		0,5-3,0µg/l (n=41)		3,0-10,0µg/l (n=58)		PCT >10,0µg/l (n=62)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Überwachung nach elektiver OP (n/%)	38	21,7	1	8,3	9	22	12	20,7	16	25,8
Sepsis (n/%)	24	13,7	1	8,3	1	2,4	6	10,3	16	25,8
kardiale Dekompensation (n/%)	2	1,1	0	0	0	0	1	1,7	1	1,61
respiratorische Dekompensation (n/%)	37	21,1	5	41,7	11	26,8	13	22,4	8	12,9
Urämie (n/%)	2	1,1	0	0	0	0	1	1,7	1	1,61
Leberinsuffizienz (n/%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polytrauma (n/%)	12	6,9	2	16,7	3	7,3	4	6,9	3	4,8
Andere (n/%)	37	21,1	2	16,7	10	24,4	16	27,6	9	14,5
Mehrere (n/%)	21	12	1	8,3	7	17,1	5	8,6	8	12,9

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, PCT: Procalcitonin

Sepsispatienten hatten prozentual ein höheres PCT.

4.5.2. Risikofaktoren und maximales BNP

Maßnahmen und kardiale Vorerkrankungen in Bezug auf das maximale BNP sind in Tabellen 15 und 16 dargestellt.

Tabelle 15: Maßnahmen in Bezug auf maximales Brain natriuretic Peptide

	Gesamt		max BNP		max BNP		max BNP		max BNP	
	(n=175)		< 100pg/ml (n=6)		100-300pg/ml (n=21)		300-1000pg/ml (n=39)		> 1000pg/ml (n=109)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Operative Patienten (n/%)	151	86,3	6	100	18	85,7	32	82,1	95	87,2
max. SOFA (MW/SA)	12,7	4,5	8,2	3,9	9,8	3,5	11,3	4,2	14,1	4,2
Beatmung (n/%)	167	95,4	6	100	21	100	35	89,7	105	96,3
Nierenersatztherapie (n/%)	79	45,1	0	0	2	9,5	11	28,2	66	60,6
Notfallaufnahme (n/%)	112	64	3	50	15	71,4	27	69,2	67	61,5

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, BNP: Brain natriuretic Peptide, SOFA: Sequential Organe Failure Assessment

Mit steigendem BNP benötigten prozentual mehr Patienten eine Nierenersatztherapie.

Tabelle 16: kardiale Vorerkrankungen im Bezug auf maximales Brain natriuretic Peptide

	Gesamt		max BNP		max BNP		max BNP		max BNP	
	(n=175)		< 100pg/ml (n=6)		100-300pg/ml (n=21)		300-1000pg/ml (n=39)		> 1000pg/ml (n=109)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
keine Herzrkrankung (n/%)	76	43,4	4	66,7	15	71,4	13	33,3	44	40,4
KHK (n/%)	16	9,1	0	0	0	0	8	20,5	8	7,3
Herzinsuffizienz (n/%)	5	2,9	1	16,7	0	0	1	2,6	3	2,8
Valvulopathie (ab Grad 2) (n/%)	4	2,3	0	0	0	0	0	0	4	3,7
Andere (n/%)	43	24,6	1	16,7	5	23,8	12	30,8	25	22,9
Mehrere (n/%)	30	17,1	0	0	1	4,76	4	10,3	25	22,9
maximaler Laktatwert (MW/SA) in mmol/l	6,4	5,2	2,35	0,7	4,6	3,8	5	4,5	7,5	5,6

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, BNP: Brain natriuretic Peptide, KHK: Koronare Herzkrankheit

Patienten mit einer Valvulopathie hatten ein erhöhtes BNP.

Patienten mit einem BNP > 1000pg/ml hatten ein höheres Laktat.

4.5.3. Behandlung und maximales PCT

In Tabelle 17 ist aufgezeigt, wie sich die Intensivbehandlung, wie Katecholamintherapie, Beatmung, operative Fokussanierung und Nierenersatztherapie in Bezug auf die Höhe des PCT verhält.

Tabelle 17: Intensivbehandlung in Bezug auf maximales Procalcitonin

	Gesamt		max PCT		max PCT		max PCT		max PCT	
	(n=175)		< 0,5 µg/l (n=12)		0,5-3,0 µg/l (n=41)		3,0-10,0 µg/l (n=58)		> 10,0 µg/l (n=62)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Noradrenalingabe (n/%)	166	94,9	9	75	39	95,1	56	96,6	61	98,4
Dauer Noradrenalin (wenn gegeben) (MW/SA) in Stunden	238,3	283,2	63,6	82,1	153,6	114,9	233,8	202,9	339,9	396,6
max. Dosis Noradrenalin (wenn gegeben) µg/kg/min (MW/SA)	0,69	0,6	0,23	0,33	0,57	0,54	0,65	0,55	0,91	0,66
Dobutamingabe (n/%)	68	38,9	2	16,7	12	29,3	23	39,7	31	50
Dauer Dobutamin (wenn gegeben) (MW/SA) in Stunden	24	46	1,6	5,6	22,5	44,1	22,6	46	31,4	51,1
max. Dosis Dobutamin (wenn gegeben) µg/kg/min (MW/SA)	1,67	2,58	0,19	0,47	1,61	2,78	1,3	1,96	2,39	3,03
Milrinongabe (n/%)	7	4	0	0	1	2,4	5	8,6	1	1,6
Levosimendangabe (n/%)	12	6,9	0	0	1	2,4	6	10,3	5	8,1
Antibiotikagabe (n/%)	175	100	12	100	41	100	58	100	62	100
operative Fokussanierung (n/%)	82	46,9	4	33,3	19	46,3	29	50	30	48,4
interventionelle Fokussanierung (n/%)	28	16	0	0	3	7,3	13	22,4	12	19,4
Beatmung (n/%)	167	95,4	9	75	39	95,1	56	96,6	61	98,4
Nierenersatztherapie (n/%)	79	45,1	0	0	8	19,5	32	55,2	39	62,9
Adrenalin (n/%)	14	8	0	0	2	4,9	6	10,3	6	9,7

N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, PCT: Procalcitonin

Mit höherem PCT stieg auch die Dauer und die Dosis der benötigten Katecholamintherapie.

Mit steigendem PCT war der Bedarf einer Nierenersatztherapie prozentual höher.

4.5.4. Behandlung und maximales BNP

Wie sich die Intensivbehandlung, wie Katecholamintherapie, Beatmung, operative Fokussanierung und Nierenersatztherapie in Bezug auf die Höhe des BNP verhält, zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: Intensivbehandlung in Bezug auf maximales Brain natriuretic Peptide

	Gesamt		max BNP		max BNP		max BNP		max BNP	
	(n=175)		< 100pg/ml (n=6)		100-300pg/ml (n=21)		300-1000pg/ml (n=39)		> 1000pg/ml (n=109)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Noradrenalingabe (n/%)	166	94,9	5	83,3	20	95,2	35	89,7	106	97,2
Dauer Noradrenalin (wenn gegeben) (MW/SA)	238,3	283,2	125,9	108,6	88,7	82	143,1	136,8	307,4	328,2
in Stunden										
max. Dosis Noradrenalin (wenn gegeben)	0,68	0,6	0,32	0,29	0,32	0,2	0,44	0,46	0,86	0,65
µg/kg/min (MW/SA)										
Dobutamingabe (n/%)	68	38,9	0	0	3	14,3	12	30,8	53	48,6
Dauer Dobutamin (wenn gegeben) (MW/SA)	24	46	0	0	11,2	33,3	11,4	29,7	32,3	52
in Stunden										
max. Dosis Dobutamin (wenn gegeben)	1,67	2,58	0	0	0,5	1,3	0,71	1,28	2,33	2,95
µg/kg/min (MW/SA)										
Milrinongabe (n/%)	7	4	0	0	0	0	1	2,6	6	5,5
Levosimendangabe (n/%)	12	6,9	0	0	0	0	1	2,6	11	10,1
Antibiotikagabe (n/%)	175	100	6	100	21	100	39	100	109	100
operative Fokussanierung (n/%)	82	46,9	1	16,7	6	28,6	20	51,3	55	50,5
interventionelle Fokussanierung (n/%)	28	16	0	0	4	19	6	15,4	18	16,5
Beatmung (n/%)	167	95,4	6	100	21	100	35	89,7	105	96,3
Nierenersatztherapie (n/%)	79	45,1	0	0	2	9,5	11	28,2	66	60,6
Adrenalin (n/%)	14	8	1	16,7	1	4,8	3	7,7	9	8,3

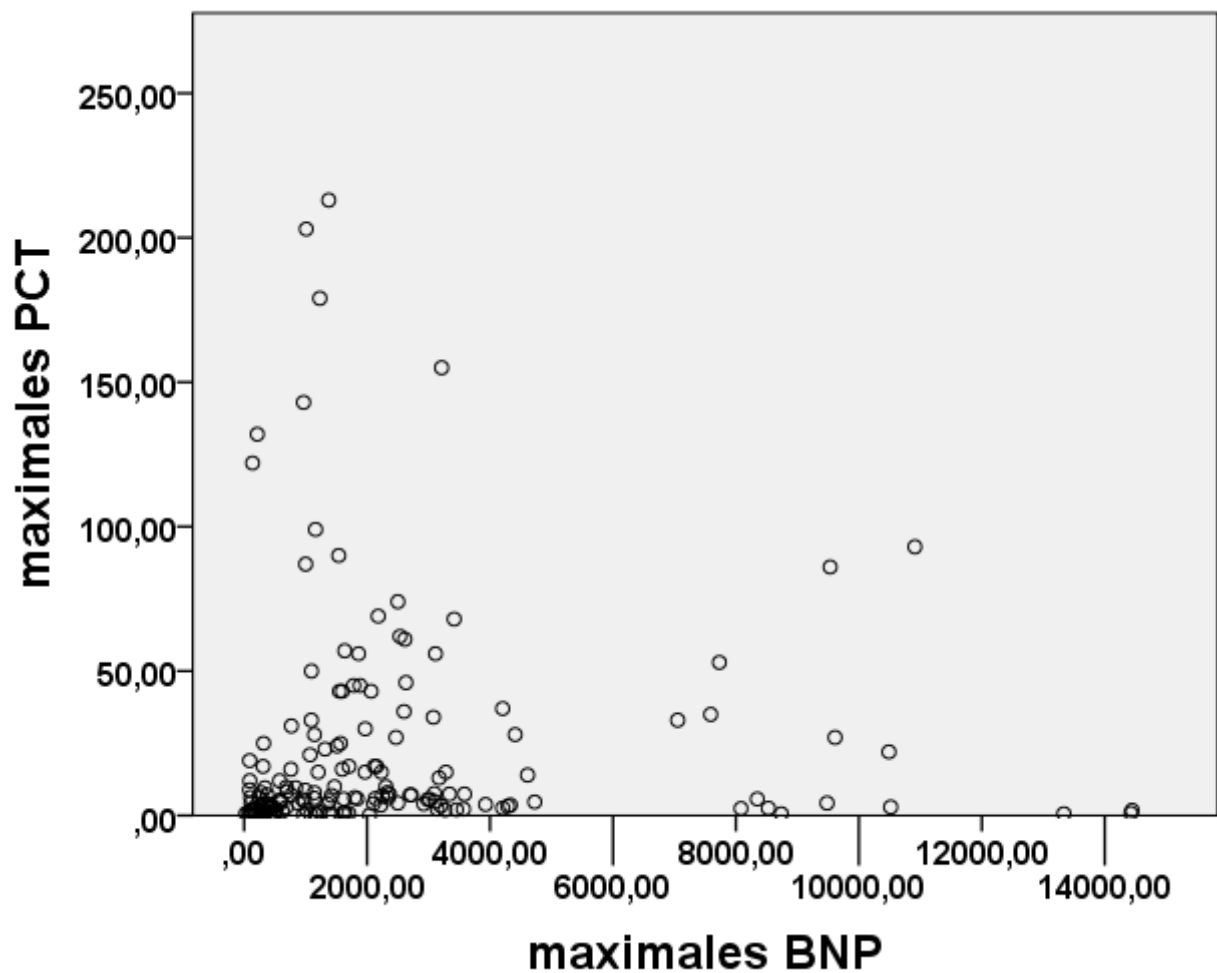
N: Häufigkeit, MW: Mittelwert, SA: Standardabweichung, BNP: Brain natriuretic Peptide

Mit höherem BNP stieg auch die Dauer und die Dosis der benötigten Katecholamintherapie. Ebenso wie der Bedarf an Milrinon und Levosimendan. Mit steigendem BNP war der Bedarf einer Nierenersatztherapie prozentual höher.

4.6. Korrelation von PCT und BNP

Mögliche Korrelation der Biomarker zueinander zeigt Abbildung 13. Hierfür wurden die Maximalwerte von PCT und BNP zueinander in Bezug gestellt.

Abbildung 13: Zusammenhang zwischen maximalem Procalcitonin und maximalem Brain natriuretic Peptide

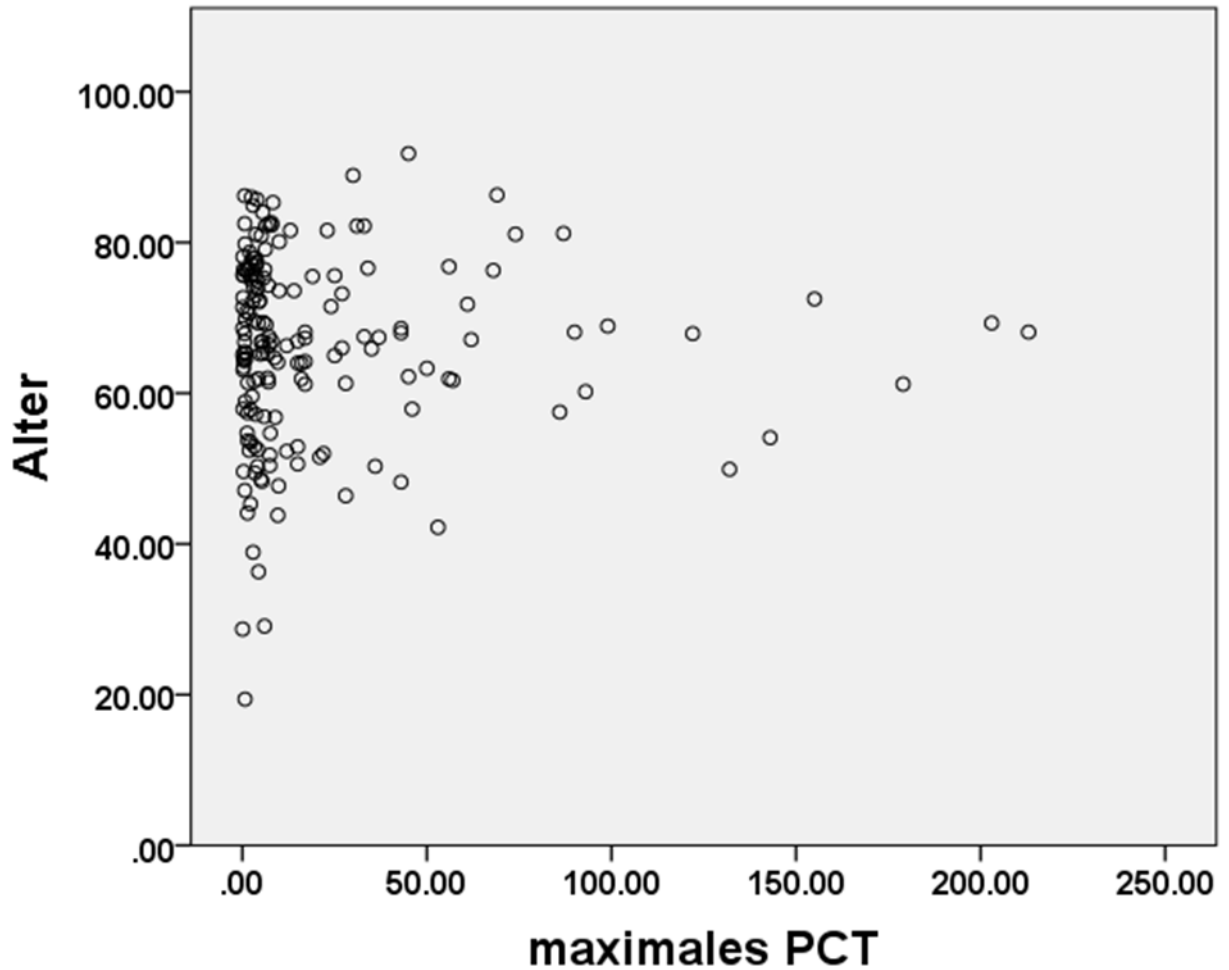


Es gibt keinen Zusammenhang zwischen maximalem PCT und maximalem BNP.

Ein qualitativer linearer Zusammenhang konnte nicht gefunden werden

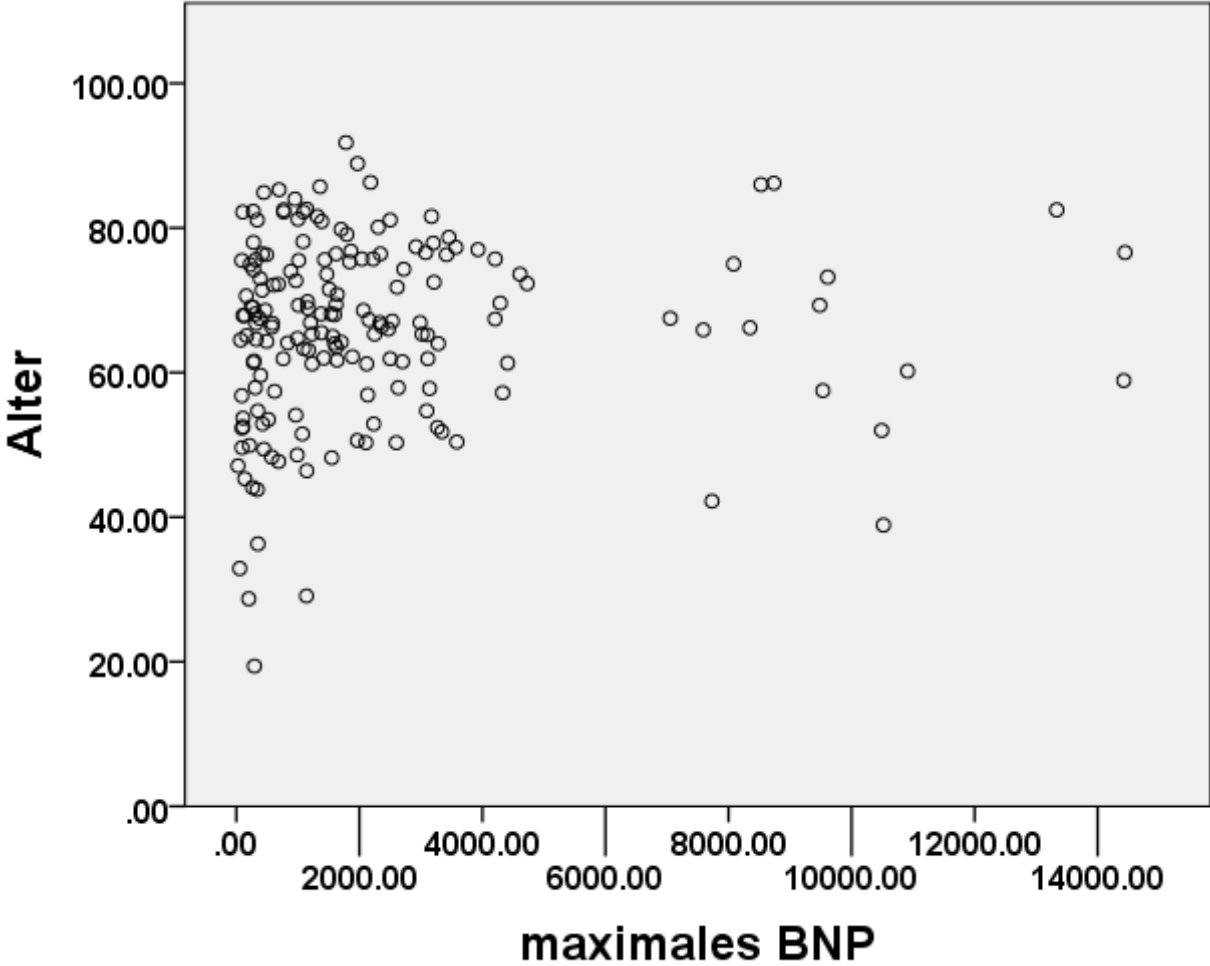
Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Verteilung der Maximalwerte von PCT und BNP in Bezug auf das Alter der Patienten.

Abbildung 14: maximales Procalcitonin in Bezug zum Alter der Patienten



Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Alter und maximalem PCT.

Abbildung 15: maximales Brain natriuretic Peptide in Bezug zum Alter der Patienten



Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Alter und maximalem BNP.

Kapitel 5: Diskussion

5.1. Bewertung der Ergebnisse

Im Jahr 2016, vom 01.01. bis 31.12.2016 waren auf der Anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz 175 der insgesamt 1517 behandelten Patienten zehn oder mehr Tage stationär. Von diesen 175 Patienten waren 41 Prozent weiblich und 59 Prozent männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei $66 \pm 12,7$ (SA) Jahre und die Behandlungsdauer auf der Intensivstation betrug $27 \pm 22,5$ (SA) Tage. Von den 175 Patienten verstarben 38 (21%). Von diesen waren 15 (39,5%) weiblich und 23 (60,5%) männlich. Das durchschnittliche Alter der Verstorbenen betrug $67,9 \pm 10,7$ (SA) Jahre, die Liegedauer lag bei $30,8 \pm 27,5$ (SA) Tage. Unter den 137 (78,3%) Überlebenden Patienten waren 57 (41,6%) weiblich und 80 (58,4%) männlich. Ihr durchschnittliches Alter betrug $65,48 \pm 13,1$ (SA) Jahre und die Liegedauer lag bei $25,9 \pm 20,9$ (SA) Tagen (Tabelle 1). Somit unterscheiden sich in dieser Stichprobe weder die Geschlechterverteilung, noch das durchschnittliche Alter oder die gemittelte Liegedauer der Überlebenden und Verstorbenen deutlich.

Während eines Intensivaufenthaltes werden täglich viele Laborparameter analysiert, um den Verlauf der Erkrankung und die Funktion der Organe zu überwachen. Zwei der Laborparameter, die bei den Patienten dieser Stichprobe erhoben wurden, sind das Procalcitonin (PCT) und das Brain natriuretic Peptide (BNP) als Marker für Infektion und Herzinsuffizienz. Durchschnittlich wurde das PCT $18,4 \pm 14,6$ (SA) mal, das BNP $27,1 \pm 20,1$ (SA) mal während der Behandlung erhoben (Tabelle 2). Bei zwei Patienten war kein PCT bestimmt worden. Das sind $0,7 \pm 0,2$ (SA) bzw. $1,1 \pm 0,2$ (SA) Analysen pro Behandlungstag. Während das erste gemessene PCT bei den Überlebenden $12,37\mu\text{g/l} \pm 29,39\mu\text{g/l}$ (SA) und bei den Verstorbenen $16,54\mu\text{g/l} \pm 39,4\mu\text{g/l}$ (SA) ähnlich hoch ist, unterscheiden sich die zwei Gruppen bei dem minimalen PCT $0,43\mu\text{g/l} \pm 0,79\mu\text{g/l}$ (SA) vs. $1,76\mu\text{g/l} \pm 4,28\mu\text{g/l}$ (SA) und dem letzten gemessenen PCT $0,77\mu\text{g/l} \pm 1,98\mu\text{g/l}$ (SA) vs. $7,08\mu\text{g/l} \pm 12\mu\text{g/l}$ (SA) deutlich. Teilt man das Patientenkollektiv in Gruppen bezüglich des

maximalen PCT, so haben 62 (35,4%) der Patienten ein maximales PCT von $>10\mu\text{g/l}$. Von diesen überlebten 47 (75,8%) und 15 (24,2%) starben. Auch wenn der Unterschied groß erscheint, so ist er laut der statistischen Bewertung im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant (Tabellen 3 bis 5).

Auch bei den gemessenen BNP Werten gibt es deutliche Unterschiede. Das erste gemessene BNP bei den Überlebenden liegt bei $451,35\text{pg/ml} \pm 815,11\text{pg/ml}$ (SA), bei den Verstorbenen ist es $1109,52\text{pg/ml} \pm 1713,06\text{pg/ml}$ (SA). Auch das maximale BNP in der Gruppe der Überlebenden ist deutlich niedriger als in der Gruppe der Verstorbenen: $1676,4\text{pg/ml} \pm 2242,98\text{pg/ml}$ (SA) vs. $4364,47\text{pg/ml} \pm 3454,44\text{pg/ml}$ (SA). Das letzte gemessene BNP bei den Überlebenden beträgt $366,99\text{pg/ml} \pm 509,88\text{pg/ml}$ während es in der Gruppe der Verstorbenen mit $2390\text{pg/ml} \pm 2831,2\text{pg/ml}$ (SA) deutlich höher ist (Tabelle 6). Auch bezüglich des BNP wurde das Patientenkollektiv eingeteilt. 109 (62,3%) der Patienten hatten einen maximalen BNP von $>1000\text{pg/ml}$. Davon überlebten 75 (68,8%) Patienten, 34 (31,2%) Patienten verstarben. Von den Verstorbenen wiesen 89,5% ein maximales BNP von $>1000\text{pg/ml}$ auf (Tabelle 7). Dies ist in der statistischen Bewertung im Chi-Quadrat-Test signifikant (Tabelle 8). Daraus resultiert, dass ein hohes BNP die Wahrscheinlichkeit der Sterblichkeit erhöht.

Alle 24 Stunden wird das Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) durchgeführt und dokumentiert. Jedes der sechs Organsysteme bekommt je nach Schwere der Beeinträchtigung 0 bis 4 Punkte. Je höher der Score-Wert, desto schlechter das Outcome. Dies geben auch die hier erhobenen Daten wieder. Im gesamten untersuchten Patientenkollektiv maß der letzte dokumentierte SOFA Wert $5,7 \pm 5,8$ (SA). In der Gruppe der Überlebenden betrug der letzte Wert $3,3 \pm 3,4$ (SA), in der Gruppe der Verstorbenen jedoch $14,2 \pm 4,6$ (SA) (Tabelle 9).

Auch der maximale SAPS ist in der Gruppe der Verstorbenen mit $90,2 \pm 11,2$ (SA) etwas höher als in der Gruppe der Überlebenden $75,3 \pm 16,4$ (SA) (Tabelle 9).

Beim regelmäßig gemessenen Laktat fällt auf, dass der maximale Wert bei den Überlebenden deutlich niedriger liegt, als bei den Verstorbenen: $5,1\text{mmol/l} \pm 3,8\text{mmol/l}$ vs. $11,3\text{mmol/l} \pm 6,6\text{mmol/l}$ (Tabelle 9).

Bei allen Patienten wurde untersucht, ob der in der Anamnese stehende Aufnahmegrund auf die Intensivstation einen Hinweis auf das Outcome geben kann. Auffallend war, dass von den 24 (13,7%) Patienten, die aufgrund einer manifesten Sepsis aufgenommen wurden, 22 (91,7%) überlebten, nur zwei (8,3%) daran verstarben. War die respiratorische Dekompensation der Grund

der Aufnahme so war das Outcome etwas schlechter. Von den 37 (21,1%) Patienten verstarben 12 (32,4%), 25 (67,6%) von ihnen überlebten. Erfreulich ist auch, dass alle der 13 (7,4%) Patienten, die auf Grund eines Polytraumas behandelt werden mussten, dieses überlebten. Da bei nur jeweils zwei Patienten eine kardiale Dekompensation beziehungsweise eine Urämie als Aufnahmegrund dokumentiert war, lässt sich leider keine Aussage treffen, ob dieses Krankheitsbild einen Einfluss auf das Outcome hatte (Tabelle 11).

In der Untersuchung der eingeschlossenen Patientendaten lag ein besonderes Augenmerk auf der intensivmedizinischen Therapie, wie Katecholamingabe, operative und interventionelle Fokussanierung, sowie Beatmung und Nierenersatztherapie. Während beinahe alle Patienten im Verlauf mindestens kurzzeitig Noradrenalin bekamen, so unterscheiden sich die zwei Gruppen in der Dauer und maximalen Dosis erheblich. Während die Überlebenden $189,2 \pm 238,9$ (SA) Stunden Noradrenalin bekamen, waren es bei den Verstorbenen $415,4 \pm 355,3$ (SA) Stunden. Die maximale Dosis bei den Überlebenden betrug $0,54 \pm 0,47$ (SA) $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Noradrenalin, bei den Verstorbenen waren es $1,19 \pm 0,75$ (SA) $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Noradrenalin. Dobutamin bekamen 57,9 Prozent der Verstorbenen während nur 33,6 Prozent der Überlebenden dies benötigten. Die Dauer der Dobutamingabe betrug bei den Überlebenden 19 ± 41 (SA) Stunden, bei den Verstorbenen waren es $41,9 \pm 58$ (SA) Stunden. Die benötigte maximale Dobutamindosis lag bei den Überlebenden bei $1,32 \pm 2,32$ (SA) $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$, bei den Verstorbenen betrug sie $2,91 \pm 3,09$ (SA) $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$. Adrenalin bekamen 18,4 Prozent der Verstorbenen im Gegenteil zu 5,1 Prozent der Überlebenden. Bei Milrinon waren es 10,5 Prozent vs. 2,2 Prozent und bei Levosimendan 21,1 Prozent vs. 2,9 Prozent. Eine Nierenersatztherapie benötigten 79 Prozent der Verstorbenen, bei den Überlebenden waren es nur 35,8 Prozent (Tabelle 12).

Teilt man die Patienten wieder nach Höhe des maximalen PCT ein, so fällt auf, dass Patienten mit höherem maximalen PCT auch häufiger eine Nierenersatztherapie benötigten. Dies ist Tabelle 13 zu entnehmen.

Ebenso verhält es sich, wenn die Patienten nach dem maximalen BNP eingeteilt wurden. Hier benötigten 62,4 Prozent der Patienten mit $\text{BNP} > 1000 \text{pg}/\text{ml}$ eine Nierenersatztherapie (Tabelle 15). War der Aufnahmegrund auf die Intensivstation eine beginnende Sepsis, so war erwartungsgemäß auch das maximale PCT erhöht (Tabelle 14). Mit zunehmendem maximalen PCT

erhöhte sich auch die Noradrenalingabe, sowie deren maximale Dosis. Auch die Notwendigkeit, mit Dobutamin zu therapieren stieg mit zunehmendem maximalen PCT (Tabelle 17).

Mit steigendem maximalen BNP erhöhte sich der maximale SOFA-Wert (Tabelle 15). Während eine vorbestehende Koronare Herzerkrankung (KHK) mit einem höheren maximalen BNP einher zu gehen scheint, so geben die übrigen Daten keinen sicheren Anhalt, inwieweit kardiale Vorerkrankungen mit erhöhten BNP-Werten korrelieren (Tabelle 16). Was jedoch auffällt ist, dass der maximale Laktatwert mit steigendem maximalen BNP ansteigt (Tabelle 16). Bei der Therapie mit Katecholaminen fällt auf, dass sich die Dauer und maximale Dosis bei steigendem maximalen BNP ebenfalls erhöht. Von den Patienten mit einem maximalen BNP <300 pg/ml benötigte keiner eine Gabe von Milrinon oder Levosimendan (Tabelle 18).

In den Abbildungen 13 bis 15 wird deutlich, dass es keinen Zusammenhang zwischen maximalem PCT und maximalem BNP, sowie zwischen Alter und maximalem PCT oder BNP gibt.

Aus diesen retrospektiven Daten bei denen alle einbezogenen Patienten sowohl nach PCT als auch nach BNP untersucht wurden, kann abschließend entnommen werden, dass eine Infektion als Aufnahmegrund auf der Intensivstation keine Auswirkung auf das Überleben hat. Kommt jedoch ein Organversagen zum Beispiel in Form einer Nierenfunktionsstörung oder einer Beeinträchtigung des Herzens hinzu steigt die Mortalität an.

5.2. Limitationen

Die erhobenen Daten und Laborparameter wurden nicht geschlechterspezifisch analysiert. Es kann daher nicht unterschieden werden, ob Frauen und Männer sich im Heilverlauf unterscheiden.

Für den Nachweis einer Infektion wurde in dieser Studie nur das PCT als Marker einbezogen. Andere Entzündungsparameter, die Bakterienlast oder gar die Unterscheidung nach verschiedenen Keimen wurden nicht berücksichtigt.

Die Untersuchung ist monozentrisch aufgebaut und bezieht sich daher auf ein relativ kleines Patientengut.

5.3. Ausblick

Alle in dieser Arbeit erhobenen Daten sind retrospektiv. Um eine Aussage für eine wirksame individuelle Therapie ableiten zu können wären prospektive Studien sinnvoll. Auch eine multizentrische Studie bezüglich des Heilverlaufs und der Therapie von Intensivpatienten könnte Einblick geben, wie man die therapeutischen Maßnahmen noch besser auf den Patienten und seine Situation abstimmen könnte.

Kapitel 6: Zusammenfassung

Auf unseren Intensivstationen werden täglich viele Patienten behandelt. Manche von Ihnen können nach kurzem Aufenthalt problemlos wieder verlegt werden, andere müssen über lange Zeit therapiert werden. Oft auch mit organunterstützenden oder gar organersetzenden Methoden. Häufig bleibt unklar, warum Patienten trotz maximaler Therapie sterben, beziehungsweise warum sich andere plötzlich erholen. Gerade die Todesfälle, die plötzlich kommen oder bei langem Verlauf unausweichlich sind, sind für das medizinische Personal der Intensivstationen oft belastend.

Seit Beginn der Intensivmedizin hat man versucht das Outcome der Patienten über verschiedenste Scoring Systeme zu messen oder einzuordnen. Im Laufe der Jahre wurde die Intensivmedizin immer versierter und die Scores weiter angepasst und verbessert. Doch auch heute ist häufig noch unklar, warum die einen Überleben und die anderen nicht.

Anhand der gesammelten Daten der Patienten der AnInt wurden Zusammenhänge zwischen Geschlecht, Alter, Vorerkrankung, Laborparametern und dem Outcome untersucht. Diese Daten wurden alle retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte entnommen und analysiert.

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv von 175 Patienten fiel jedoch auf, dass weder das Alter, noch das Geschlecht, noch die durchschnittliche Liegedauer einen Rückschluss auf das Überleben geben konnten.

Auch das PCT als Marker einer Entzündung konnte keinen Aufschluss darüber geben, ob ein hoher oder niedriger Wert die Überlebenschancen der Patienten verbessert. Eine Infektion alleine ist daher nicht prädiktorisch für das Überleben.

Bei der Untersuchung des Patientenkollektivs in Bezug auf das gemessene BNP konnte jedoch gezeigt werden, dass ein hoher maximaler BNP Einfluss auf den Heilverlauf der Patienten hat. Mit dem Auftreten eines Organversagens steigt die Mortalität.

Ebenso ist ein hoher Laktatwert für das Outcome eher ungünstig.

Die Patienten, die einen längeren Intensivaufenthalt nicht überlebten, benötigten häufiger eine Nierenersatztherapie. Ob im Umkehrschluss eine Nierenersatztherapie generell schlechter für das

Überleben ist, kann daraus nicht belegt werden. Jedoch scheint deutlich zu werden, dass sich der Bedarf hoher Dosen Noradrenalin und/oder Dobutamin negativ auf das Outcome auswirkt. Es ist und bleibt schwierig bis unsicher das Outcome eines Patienten unter intensivmedizinischer Therapie vorherzusagen. Alle Scores, Laborparameter, Vorerkrankungen und benötigten invasiven Therapien sind und bleiben bis auf weiteres nur Hilfsmittel in der Behandlung schwer kranker Patienten. So bleibt uns weiterhin nur das zu tun, was wir seit Jahren praktizieren, nämlich jedem unserer Patienten eine individuelle, best mögliche Pflege und medizinische Therapie zukommen zu lassen.

Kapitel 7: Literaturverzeichnis

Adeva-Andany M., López-Ojén M., Funcasta-Calderón R., Ameneiros-Rodríguez E., Donapetry-García C., Vila-Altesor M., Rodríguez-Seijas J.: *Comprehensive review on lactate metabolism in human health*, Mitochondrion 2014 Jul;17:76-100

Chen H.H., Colucci W.S., Gottlieb S.S., Jaffe A.S., Yeon S.B. *Natriuretic peptide measurement in non-heart failure settings*, UpToDate 2017

https://www.uptodate.com/contents/natriuretic-peptide-measurement-in-non-heart-failure-settings?search=natriuretic%20peptide%20measurement%20in%20non-heart%20failure&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Christ M. Mueller C.: *Bestimmung natriuretischer Peptide bei Atemnot*, Deutsches Ärzteblatt 2008 Nr. 105(6) S. 95-100

Cecconi M. , Evans L., Levy M., Rhodes A.: *Sepsis an septic Shock*, Lancet 2018; 392:75-87

Colucci W.S., Chen H.H., Gottlieb S.S., Jaffe A.S., Yeon S.B. *Natriuretic peptide measurement in heart failure*, UpToDate 2019

https://www.uptodate.com/contents/natriuretic-peptide-measurement-in-heart-failure?search=natriuretic%20peptide%20measurement%20in%20heart%20failure&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Cullen D.J., Civetta J.M., Briggs B.A., Ferrara L.C.: *Therapeutic intervention scoring system. A method for quantitative comparison of patient care*. Critical Care Medicine. 1974 Band 2 Nr. 2, 57-60.

Ghiorghiade M., Pang P.S.: *Acute Heart Failure Syndromes*. Journal of the American College of Cardiology 2009; 53, 7, 567-73

Haas S.A., Lange T., Saugel B., Petzoldt M., Fuhrmann V., Metschke V., Kluge S.: *Severe hyperlactateemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients*. Intensive Care Medicine 2016, 42, 202-210

<https://doi.org/10.1007/s00134-015-4127-0>

Heinzl S., *Neugeborenensepsis: Procalcitonin-Bestimmung verkürzt Antibiotikatherapie*; Deutsches Ärzteblatt 2018 #115

Kadri S.S., Rhee C., Strich J.R., Morales M.K., Hohmann S., Menchaca J., Suffredini A.F., Danner R.L., Klompas M. *Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data* Chest 2017; 151(2): 278. Epub 2016 Jul 22.

Karthikeyan G., Moncur R.A., Levine O., Heels-Ansdell D., Chan M.T., Alonso_coello P., Yusuf S., Sessler D., Villar J.C., Berwanger O., McQueen M., Mathew A., Hill S., Gibson S., Berry C., Yeh H.M., Devereaux P.J. *Is the pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcome within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies*. J Am Coll Cardiol 2009; 54(17): 1599

Kraut J.A., Madias N.E. *Lactic Acidosis*; N Engl J Med 2014; 371 (24):2309-2319

Kurmani S., Squire I. *Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology*. Curr Heart Fail Rep (2017) 14:385-392

Kushner I., Furst D.E., Romain P.L. *Acute Phase reactants*; UpToDate 2019

https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=acute%20phase%20reactants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Le Gall, J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. *A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study*; JAMA 1993; 270(24): 2957-2963

Liu, Z., Meng Z., Li Y., Zhao J., Wu S., Gou S., Wu H. *Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis*; Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine (2019) 27:51
<https://doi.org/10.1186/s13049-019-0609-3>

Lameire N., van Biesen W., Vanholder R. *Acute renal failure*; Lancet 2005; 365: 417-30

Martin G.S., Mannino D.M., Moss M. *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis* ; Crit Care Med. 2006; 34(1):15

Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*; N Engl J Med. 2003; 348(16):1546

Nevier R., Parsons P.E., Finlay G. *Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definition, clinical presentation, diagnosis and prognosis* UpToDate 2017

https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?search=Sepsis%20syndrome%20in%20adults:%20epidemiology%20of%20Sepsis%20in%20the%20United&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Patout M., Salaün M., Brunel V., Bota S., Cauliez B., Thiberville L.: *Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentration in primary lung cancer*; Clin Biochem 2014, 47(18): 263-7

Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M., Rochweg B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J., Bernard G.r., Chiche J-D., Coopersmith C., de Backer D., French C.J., Fujishima S.,

Gerlach H., Hidalgo J.L., Hollenberg S.M., Jones A.E., Karnad D.R., Kleinpell R.M., Koh Y., Lisboa T.C., Machado F.R., Marini J.J., Marshall J.C., Mazuki J.E., McIntyre L.M., McLean A.S., Mehta S., Moreno R.P., Myburgh J., Navalesi P., Nishida O., Osborn T.M., Perner A., Plunkett C.M., Ranieri M., Schorr C.A., Seckel M.A., Seymour C.W., Shieh L., Shukri K.A., Simpson S.Q., Singer M., Thompson B.T., Townsend S.R., van der Poll T., Vincent J-L., Wiersinga W.J., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016* Intensiv Care Med 2017 43:304-377

Rüddel H., Weinmann C., Reinhart K.: *Sepsis-weltweit steigende Fallzahlen, aber auch neue Strategien.* Anaesthesist 2016, 65:629-631

Schuetz P., Birkhahn R., Sherwin R., Jones A.E., Singer A., Kline J.A., Runyon M.S., Self W.H., Courtney D.M., Nowak R.M., Gaieski D.F. Ebmeyer S., Johannes S., Wiemer J.C., Schwabe A., Shapiro N.I.: *Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results from the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study* Crit Care Med. 2017; 45(5):781

Singer M., Deutschmann C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.-L. Angus D.C. : *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)* Journal of the American Medical Association 02/2016 Volume 315, Number 8, S. 801-809

Weis S., Dickmann P., Pletz M.W., Coldewey S.M., Gerlach H., Bauer M.: *Sepsis 2017, Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten* Deutsches Ärzteblatt Jg. 114, Heft 29-30, Juli 2017 S. 1424-1428)

Danksagung:

Ich bedanke mich bei meinem Chef, dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, für die Weiterbildung in der Anästhesiologie.

Bei meinem Doktorvater, dem Leitenden Oberarzt der anästhesiologischen Intensivstation, bedanke ich mich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und die unermüdliche Unterstützung bei der Erarbeitung dieser Dissertation.

Bei den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) in Mainz, bedanke ich mich für die beratende Tätigkeit im Bereich der Statistik.

Lebenslauf

Ärztliche Tätigkeit:

04/2017- jetzt

Anästhesie und Intensivmedizin an der Universitätsmedizin Mainz

08/2015- 03/2017

Anästhesie und Intensivmedizin im Dreifaltigkeitshospital Lippstadt

Hochschulausbildung:

04/2009 - 06/2015

Studium der **Humanmedizin** an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Berufspraxis:

05/2005 - 08/2014

Universitätsklinik Münster als Gesundheits- und Krankenpflegerin auf der Intensivstation für Herz-Thorax und Neurochirurgie

Berufsausbildung:

04/2002 - 04/2005

Zentrale Krankenpflegeschule am St. Franziskushospital Ahlen
Berufsbezeichnung: Gesundheits- und Krankenpflegerin

Schulbildung:

09/2000 – 06/2001

Capernwray Harbour Bible College, B.C., Kanada

09/1991 – 06/2000

Heinrich-Suso-Gymnasium, Konstanz
Abitur mit Schwerpunkt Mathematik und Chemie