

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
(Prof. Dr. med. K. Meissner)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Gastrointestinale Motilitätsstörungen als  
Risikofaktor für Sepsis –  
eine retrospektive Untersuchung bei  
Patienten mit isoliertem  
Schädel-Hirn-Trauma**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Clemens Sebastian Köhncke**

aus

München

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück  
Referent/in: PD Dr. med. J. Schäper  
Ko-Referent/in: .....  
Drittreferent/in: .....  
Datum der mündlichen Prüfung: .....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Gastrointestinale Motilitätsstörungen als Risikofaktor für Sepsis – eine retrospektive Untersuchung bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, .....  
.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Intensivmedizinischer Verlauf von SHT-Patienten.....	1
1.3 Gastrointestinale Motilitätsstörungen bei SHT-Patienten.....	2
1.4 Die „Gut-as-a-motor-of-sepsis“-Hypothese .....	3
1.5 Fragestellung .....	5
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>6</b>
2.1 Erhebung und Auswertung des Datenmaterials.....	6
2.2 Suchstrategie.....	6
2.3 Auswertung der Patientenakte im Patienten-Daten-Management-System .....	7
2.3.1 Allgemeine Variablen.....	7
2.3.2 Primäre Zielparameter .....	8
2.4 Behandlungstage.....	10
2.5 Statistik.....	14
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>16</b>
3.1 Vorerkrankungen.....	17
3.2 Vormedikation .....	18
3.3 Infektfokus .....	19
3.4 Verlaufsparemeter CRP: Behandlungstage.....	20
3.5 Verlaufsparemeter PCT: Behandlungstage.....	21
3.6 Verlaufsparemeter Gastrointestinal Failure Score.....	22
3.7 Verlaufsparemeter Insulinbedarf.....	23
3.8 Verlaufsparemeter enteraler Kostenaufbau.....	24
3.9 Verlaufsparemeter gastrales Residualvolumen.....	25
3.10 Verlaufsparemeter SOFA-Score .....	26
3.11 Verlaufsparemeter RASS-Score (sedierte Patienten) .....	27
3.12 Verlaufsparemeter GCS (nicht sedierte Patienten) .....	28
3.13 Risikofaktoren für SIRS.....	29
3.14 Risikofaktoren für Sepsis.....	30

3.15	Risikofaktoren für schwere Sepsis .....	31
3.16	Risikofaktoren für septischer Schock.....	32
3.17	Risikofaktoren für Versterben auf ICU .....	33
3.18	Gruppenvergleich „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“ .....	33
3.18.1	Enterale Kalorienzufuhr via Magensonde.....	34
3.18.2	Gastrales Residualvolumen.....	35
3.18.3	Insulinbedarf .....	36
3.18.4	SOFA-Score .....	37
3.19	Kumulative Daten „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“ .....	38
3.20	Kumulative Daten „sedierte“ vs. „nicht sedierte“ .....	40
3.21	Kumulative Daten „verstorben“ vs. „nicht verstorben“ .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
4.1	Charakterisierung des Kollektivs.....	44
4.2	Vorerkrankungen und Medikation .....	45
4.3	Infektfokus .....	45
4.4	CRP.....	46
4.5	PCT.....	47
4.6	GIF-Score.....	47
4.7	Insulinbedarf .....	48
4.8	Enterale Energiebedarfsdeckung.....	49
4.9	Gastrales Residualvolumen.....	51
4.10	SOFA-Score .....	52
4.11	RASS-Score .....	54
4.12	Glasgow Coma-Score .....	55
4.13	SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock, Versterben auf ICU.....	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>60</b>
6.1	Arbeitsblatt zur Falldatenauswertung.....	60
6.2	P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable SIRS.....	61
6.3	P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable Sepsis.....	62
6.4	P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable schwere Sepsis .....	63
6.5	P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable septischer Schock .....	64
6.6	P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable verstorben auf ICU.....	65
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>71</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>72</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Differenzierung SIRS, Sepsis, septischer Schock.....	9
Abbildung 2: Vorerkrankungen.....	17
Abbildung 3: Vormedikation .....	18
Abbildung 4: Infektfokus .....	19
Abbildung 5: C-Reaktives Protein (CRP) im Verlauf des stationären Aufenthalts.....	20
Abbildung 6: Prokalzitonin (PCT) im Verlauf des stationären Aufenthalts .....	21
Abbildung 7: Gastrointestinal Failure Score .....	22
Abbildung 8: Insulinbedarf .....	23
Abbildung 9: Enteraler Kostaufbau.....	24
Abbildung 10: Gastrales Residualvolumen pro Tag .....	25
Abbildung 11: Sequential Organ Failure Assessment Score.....	26
Abbildung 12: Richmond Agitation Sedation Score.....	27
Abbildung 13: GCS für Nicht-Sedierter.....	28
Abbildung 14: Enterale Kalorienzufuhr via Magensonde.....	34
Abbildung 15: Gastrales Residualvolumen.....	35
Abbildung 16: Insulingabe .....	36
Abbildung 17: SOFA-Score .....	37
Abbildung 18: Stunden bis 50 % enteraler Ernährungsaufbau: „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“ .....	38
Abbildung 19: Stunden bis erster Stuhlgang: „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“.....	39
Abbildung 20: Stunden bis 50 % enteraler Ernährungsaufbau: „sediert“ vs. „nicht sediert“ .....	40
Abbildung 21: Stunden bis erster Stuhlgang: „sediert“ vs. „nicht sediert“ .....	41
Abbildung 22: Stunden bis 50 % enteraler Ernährungsaufbau: „verstorben“ vs. „nicht verstorben“ .....	42
Abbildung 23: Stunden bis erster Stuhlgang: „verstorben“ vs. „nicht verstorben“.....	43
Abbildung A1: Arbeitsblatt zur Falldatenauswertung .....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vorerkrankungen der Patienten.....	7
Tabelle 2: GIF (Gastrointestinal Failure Score) .....	11
Tabelle 3: Berechnung des 50%igen Tageskalorienbedarfs .....	12
Tabelle 4: RASS (Richmond Agitation Sedation Scale).....	13
Tabelle 5: Charakterisierung des Kollektivs .....	16
Tabelle 6: Risikofaktoren für SIRS .....	29
Tabelle 7: Risikofaktoren für Sepsis .....	30
Tabelle 8: Risikofaktoren für schwere Sepsis.....	31
Tabelle 9: Risikofaktoren für septischer Schock.....	32
Tabelle 10: Risikofaktoren für Versterben auf ICU.....	33
Tabelle 11: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) .....	53
Tabelle A2: Univariat-Analyse SIRS .....	61
Tabelle A3: Univariat-Analyse Sepsis .....	62
Tabelle A4: Univariat-Analyse schwere Sepsis.....	63
Tabelle A5: Univariat-Analyse septischer Schock .....	64
Tabelle A6: Univariat-Analyse verstorben auf ICU .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

aHT.....	Arterieller Hypertonus
APACHE II.....	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
aPTT.....	Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
BMI.....	<i>Body-Mass-Index</i>
COPD.....	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP.....	C-Reaktives Protein
FiO <sub>2</sub> .....	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
GCS.....	Glasgow Coma Score
GIF-Score.....	Gastrointestinal Failure Score
ICCA™.....	IntelliSpace Critical Care & Anaesthesia
ICU.....	<i>Intensive Care Unit</i>
IDDM.....	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
INR.....	<i>International Normalized Ratio</i>
KHK.....	Koronare Herzkrankheit
MODS.....	Multi Organ Dysfunction Score
PaO <sub>2</sub> .....	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PCT.....	Prokalcitonin
PDMS.....	Patienten-Daten-Management-System
RASS.....	Richmond Agitation Sedation Scale/Score
SAPS II.....	Simplified Acute Physiology Score
SHT.....	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS.....	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA-Score.....	Sequential Organ Failure Assessment Score
UMG.....	Universitätsmedizin Göttingen

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist eine häufige Verletzung und betrifft alle Altersgruppen. Die Inzidenz in Deutschland beträgt pro Jahr ca. 300 pro 100.000 Einwohner. Im Jahr 2014 befanden sich in Deutschland 267.186 Patienten wegen eines SHT in stationärer Behandlung und das SHT ist eine der weltweit häufigsten Todesursachen bis zum frühen Erwachsenenalter (Firsching 2017). Hochgerechnet betrifft dies ca. 70.000 Patienten unter 16 Jahren, von denen ca. 350 Patienten an den Folgen eines SHT versterben. Von diesem Kollektiv erleiden ca. 27.000 ein schweres SHT. Die geschätzten gesamtgesellschaftlichen Kosten betragen für das SHT in Deutschland ca. 2,8 Milliarden €/Jahr (Leitlinie SHT Kinder 2011).

Als häufigster Grund für ein SHT bei jungen Individuen gelten Verkehrsunfälle. Innerhalb der Patientengruppe mit isoliertem SHT finden sich die meisten Betroffenen (1012 pro Jahr) in der Altersgruppe zwischen 80 und 85 Jahren. Kopfverletzungen, die zum Tode führen, betreffen zu 64 % Menschen über 65 Jahren. Bei älteren Menschen ist der häufigste Unfall mit Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) und Todesfolge der Treppensturz, dicht gefolgt vom Sturz in der Ebene. Jeder fünfte Unfalltote stirbt an einer isolierten Kopfverletzung, 6751 von 33312. Aufgrund dieser hohen Anzahl – dies ist die größte Gruppe innerhalb der Gesamtzahl – verdient diese Gruppe mit SHT ein besonderes Augenmerk. Hinzu kommt, dass der Großteil der polytraumatisierten Patienten eine zerebrale Beteiligung aufweist (Stubbe und Wölfer 2012; Statistisches Bundesamt 2011). Patienten mit SHT unter 16 Jahren haben eine Sterblichkeit von ca. 0,5 %. Mit einem schweren SHT haben sie aber eine sehr viel schlechtere Prognose: 14 % der Betroffenen versterben (Leitlinie SHT Kinder 2011).

## 1.2 Intensivmedizinischer Verlauf von SHT-Patienten

In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich in der Diagnostik und Behandlung eines SHT sehr viel getan. Der wichtigste Faktor ist die Zeit und die Einhaltung einer Rettungskette. Die besten Behandlungserfolge werden erreicht, wenn so früh wie möglich mit einer adäquaten Therapie begonnen werden kann. Dazu gehören die direkte posttraumatische Versorgung, bildgebende Verfahren wie CT und MRT, Neuromonitoring und eine rasche intensivmedizinische Versorgung, sofern benötigt. Je früher mit der Behandlung begonnen

werden kann, desto größer ist die Chance auf eine weitgehend kurative Rehabilitation ohne körperliche und geistige Beeinträchtigungen (Leitlinie SHT Erwachsene 2015; Leitlinie SHT Kinder 2011; Firsching 2017).

Aus diesem Grund spielt die Prognose für die weitere Therapie eine entscheidende Rolle. Klinische Befunde und Parameter können helfen, bereits im frühen Stadium eine Einschätzung des Behandlungserfolges zu geben und damit eine entsprechende Therapierichtung einschlagen zu können. Das ist wichtig, um ein schweres SHT zu erkennen, Zeit zu sparen und unnötige intensivmedizinische Maßnahmen zu vermeiden (Wedekind und Norfrid 2005).

Aufgrund verbesserter Technik im Straßenverkehr wie Gurt, Airbag und Assistenzsysteme ist die Anzahl von schweren SHT zwar rückläufig, doch zugleich bewirkt eine immer besser werdende präklinische Notfallversorgung, dass die Anzahl der Schwerverletzten steigt, die eine Klinik lebend erreichen. Sekundäre zerebrale Schäden können durch unterschiedlichste Mechanismen ausgelöst werden. Neben den bekannten Risiken wie zerebraler Hypoperfusion und einem Anstieg des intrakraniellen Drucks rücken Vorgänge auf molekularer Ebene immer mehr in den Vordergrund, um zerebrale Schäden so früh wie möglich zu erkennen und entsprechend therapieren zu können. Eine interdisziplinäre Abstimmung von konservativen und chirurgischen Maßnahmen ist dabei wichtig, um das Ziel der Druckentlastung des Hirnparenchyms zu erreichen (Stubbe und Wölfer 2012).

### **1.3 Gastrointestinale Motilitätsstörungen bei SHT-Patienten**

Patienten mit SHT und einem schweren intensivmedizinischen Verlauf können verschiedenste Störungen des Gastrointestinaltraktes entwickeln, besonders häufig aber leiden die Patienten unter gastrointestinaler Dysfunktion mit daraus resultierenden Problemen für die enterale Ernährung. Die intestinale Kontraktilität nimmt ab und verursacht dadurch eine verzögerte Aufnahme von Nährstoffen im Ileum. Dies wird als pathophysiologischer Entstehungsmechanismus einer Sepsis diskutiert (Olsen et al. 2013). Es wird auch beschrieben, dass in den ersten Wochen die Mehrzahl der Patienten mit mittlerem bis schwerem SHT besonders unter Beschwerden im oberen Bereich des Gastrointestinaltraktes leidet (Krakau et al. 2006).

Eine akute Fehlfunktion des Magen-Darm-Traktes kann auch durch ein isoliertes SHT ausgelöst werden. Diese Erkrankung ist immer als Verlaufserkrankung und nicht als ein einzelnes Geschehen zu betrachten (Gaddam et al. 2015). Die Beeinträchtigung des Magen-Darm-Traktes durch ein SHT kann bereits Minuten nach der initialen zerebralen Verletzung zur Beeinträchtigung der epithelialen Zell-Tight-Junctions der Darmschleimhaut

führen und somit die intestinale Permeabilität erhöhen (Katzenberger et al. 2015). Dieser Vorgang ist sehr komplex. Studien haben gezeigt, dass eine SHT-induzierte Störung der Blut-Hirn-Schranke einen Anstieg bestimmter Proteine (Damage Associated Molecular Proteins) indiziert, welche wiederum Toll-like Rezeptoren aktivieren und die TNF-alpha-Transkription erhöhen. Tiermodelle haben gezeigt, dass eine blockierte TNF-alpha-Transkription dazu führt, dass auch die intestinale Permeabilität nach SHT gering bleibt (Furness et al. 2014; Pruitt et al. 2016; Vishal Bansal et al. 2010).

Eine enterale Ernährung kann die Barrierefunktion des Magen-Darm-Traktes sowie die mukosale Immunantwort verstärken und die Virulenz der intestinalen Bakterien vermindern (Patel et al. 2016).

#### 1.4 Die „*Gut-as-a-motor-of-sepsis*“-Hypothese

Unter physiologischen Bedingungen ist es die Hauptaufgabe des Magen-Darm-Traktes, Nährstoffe aufzunehmen und den Körper vor Bakterien und deren Stoffwechselprodukten zu schützen. Diese Schutzfunktion kann aber bei kritisch Kranken aufgrund erhöhter epithelialer Apoptose, verminderter Immunantwort oder einer Erweiterung der Zwischenzellkontakte und der daraus resultierenden Hyperpermeabilität drastisch reduziert sein. Dadurch werden eigentlich sterile extraluminale Bereiche mit potenziell pathogenen Bakterien kontaminiert. Dies wird dadurch begünstigt, dass die normale Mikroflora massiv gestört ist. Bei kritisch kranken Patienten sind alle Bereiche des Magen-Darm-Traktes betroffen, was nicht nur lokale Schäden, sondern auch ein multiples Organversagen mitverursachen kann (Meng et al. 2017).

Der Magen-Darm-Trakt scheint eine wichtige Rolle beim Ablauf einer Sepsis mit multiplem Organversagen zu spielen. Zusätzlich zu den bereits genannten Ursachen können noch eine abnehmende Zellproliferation und die verschlechterte Schutzfunktion der Schleimhaut genannt werden. Die toxischen Stoffwechselprodukte werden über das Lymphsystem abgeleitet und können auf diese Weise schwere Organschäden verursachen. Die „*Gut-as-a-motor-of-sepsis*“-Hypothese beschreibt eine Dysbalance zwischen der endogenen Mikroflora, dem Darmepithel und dem (intestinalen) Immunsystem und suggeriert, dass ein Übertritt von Bakterien oder deren Bestandteilen eine systemische Inflammation mit konsekutivem Multi-Organversagen verursachen oder dessen Entstehung begünstigen kann (Mittal und Coopersmith 2014).

In den letzten Jahren gibt es eine zunehmende Evidenz der molekularbiologischen Überprüfung von spezifischen oder unspezifischen ribosomalen bakteriellen Erbgut im Blut.

Im Vergleich zur Blutkultur stellt die Polymerase-Kettenreaktion-Diagnostik die sensitivere Methode dar, bakterielle Translokationen nachzuweisen (Ono et al. 2005).

Obwohl es bereits einige wenige experimentelle und klinische Studien gibt, die einen kausalen Zusammenhang zwischen molekularbiologischem Nachweis von bakteriellem Erbgut und dem Auftreten einer Sepsis plausibel erscheinen lassen, steht ein Nachweis zur Kausalität von epithelialer Barrierestörung, bakterieller Translokation und Schweregrad des Krankheitsverlaufs kritisch kranker Patienten noch aus. Überzeugende Nachweise einer bakteriellen Translokation ließen sich bisher nur in unterschiedlichen Tiermodellen (Endotoxinämie, Trauma, Verbrennung) zeigen. Humane Studien mit Traumapatienten brachten bislang aber keine Beweise.

Die „Gut-as-the-motor-of-sepsis“-Hypothese gilt als ein plausibler Erklärungsansatz für kritisch kranke Patienten mit systemischer Inflammation; sie mit einer retrospektiven Studie zu beweisen ist nicht möglich, gastrointestinale Motilitätsstörungen könnten jedoch eine klinische Manifestation eines intestinalen Versagens sein und sind deshalb von großer Bedeutung.

Diese retrospektive Analyse in einem Patientenkollektiv mit SHT prüft, ob verschiedene klinische Variablen der gastrointestinalen Motilitätsstörung als Surrogatparameter des intestinalen Versagens unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Sepsis und Versterben auf der Intensivstation darstellen. Ein statistischer Nachweis konnte nicht erbracht werden. Es gibt eine wissenschaftliche Grundlage (Dervenis et al. 2003; Doig et al. 1998) zur Annahme, dass ein gesunder Darm eine wichtige Rolle für die Entwicklung und Schweregrad eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), einer Sepsis, eines septischen Schocks oder eines Multiorganversagens spielt (Rowlands et al. 1999). Gastrointestinale Dysfunktionen treten häufig in Stresssituationen wie SHT, Verbrennungen und hämorrhagischem Schock auf (Xiao et al. 2008; Bansal et al. 2009).

Im Rattenmodell sind die Mitochondrien der Enterozyten sowie Enzymaktivitäten nach einem SHT gehemmt. Die mitochondriale Dysfunktion könnte eine wichtige Rolle in der SHT-induzierten gastrointestinalen Dysfunktion spielen (Zhu et al. 2014). Dies gilt es beim Menschen noch näher zu untersuchen.

Die Ergebnisse von Jovanovic deuten darauf hin, dass das Vorhandensein eines SHT eine frühe Beatmungs-assoziierte Pneumonie begünstigt, während der Schweregrad und das Patientenalter die Entwicklung einer späten Pneumonie begünstigen (Jovanovic et al. 2015). Die Pneumonie wiederum kann ein nosokomialer Initiator einer SIRS oder einer Sepsis sein. SHT-Patienten haben daher wahrscheinlich ein besonders hohes Risiko, eine Sepsis zu entwickeln.

Die retrospektive Datenanalyse von klinischen Variablen erfolgte aus dem Patientendatenmanagementsystem IntelliSpace Critical Care & Anaesthesia (ICCA™) der Universitätsklinik Göttingen. Hierfür wurden 671 Patientenfälle mit SHT und intensivmedizinischer Behandlung im Zeitraum 2010 bis 2015 anhand von zehn Suchwörtern identifiziert. Davon wurden 107 geeignete Patienten chronologisch ausgewertet. Die Auswertung wurde anhand von klinischen Variablen der gastrointestinalen Motilitätsstörung (Zeit bis 50 % des enteralen Kostaufbaus erreicht ist, gastrales Residualvolumen pro 24 h, Zeit bis zum ersten Stuhlgang) an Tag 0, 1, 2, 3, 5, 7, 10 und 14 und Outcome-Parametern (Sepsis, Versterben auf *Intensive Care Unit* (ICU)) erhoben. Ein wichtiges Einschlusskriterium war, dass die Patienten vor ihrem Klinikaufenthalt weitgehend gesund waren und nur aufgrund eines traumatischen Ereignisses über die Notaufnahme stationär aufgenommen wurden.

## 1.5 Fragestellung

Diese retrospektive Datenanalyse prüft, ob verschiedene klinische Variablen der gastrointestinalen Dysfunktion unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Sepsis und Versterben auf der Intensivstation darstellen. Ziel dieser Untersuchung ist es, Hypothesen zur Pathogenese der systemischen Inflammation und des damit verbundenen potenziellen Organversagens aufzuzeigen. Im Falle der Bestätigung der ausgewählten Variablen als Risikofaktoren bestünden neue Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer klinischer Präventions- und Therapiemaßnahmen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Erhebung und Auswertung des Datenmaterials

Um die Beziehung zwischen gastrointestinalen Motilitätsstörungen und dem Auftreten einer Sepsis bei SHT-Patienten zu untersuchen, wurden retrospektiv Patientendaten im Patientendatenmanagementsystem ICCA™ der Universitätsklinik Göttingen analysiert.

Untersucht wurde ein Kollektiv an Patienten mit SHT unterschiedlicher Schwere, die innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraums an der Universitätsklinik Göttingen intensivmedizinisch behandelt wurden. Dieses Vorhaben wurde bei der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) angezeigt und unter der Antragsnummer 6/12/15An genehmigt.

### 2.2 Suchstrategie

Dazu wurden mithilfe der Informationstechnik-Abteilung (IT-Abteilung) der UMG Patienten im Patienten-Daten-Management-System (PDMS) elektronisch ermittelt, die in den Jahren 2010 bis 2015 mit isoliertem SHT auf den operativen Intensivstationen der UMG behandelt wurden. Nach folgenden Termini wurde in den Feldern „Krankenhausdiagnose“, „Abteilungsdiagnose“ und „Nebendiagnosen“ des PDMS gesucht:

„Schädel-Hirn-Trauma, SHT, Akutes Subduralhämatom (aSDH), aSDH, Interhemisphärisch liegendes Subduralhämatom, Epiduralhämatom (EDH), EDH, Traumatische Subarachnoidalblutung (tSAB), tSAB, Kontusionsblutung, traumatische intracerebrale Blutung (ICB)“.

Die Ergebnisse dieser Suche wurden chronologisch gelistet (beginnend mit den jüngsten Patientenfällen) und waren nach Aufnahmejahr, Patientennummer, Fallnummer, Name, Aufnahmedatum und Diagnose bei Aufnahmen und Entlassung geordnet.

Anhand der Fallnummer wurde der Patient im ICCA™ mithilfe der Suchfunktion unter den entlassenen Patienten gefunden. Nach Sichtung der Daten folgte eine händische Übertragung der Daten in eine Excel (Microsoft, Kalifornien, USA)-Tabelle unter Verwendung von Fallnummern. Aus Gründen der Datensicherheit wurde die Bearbeitung und Speicherung der Daten auf den Servern der UMG durchgeführt.

## 2.3 Auswertung der Patientenakte im Patienten-Daten-Management-System

### 2.3.1 Allgemeine Variablen

Folgende Variablen wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation erhoben: Der Schweregrad des SHT, abgeleitet aus dem initialen Glasgow Coma Score (GCS), Alter, Geschlecht, Gewicht, *Body-Mass-Index* (BMI), sowie die beiden Krankheitsschwere-Scores, Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) und Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II).

Diese beiden Scores werden einmalig bei Aufnahme auf die Intensivstation errechnet und stellen ein Maß für den physiologischen Zustand des Patienten dar. Die Punktwerte reichen von 29 bis 77 (SAPS II) bzw. 0 bis 71 (APACHE II). Je höher der Punktwert, desto höher die vorhergesagte Sterblichkeitsrate.

Zudem wurden die Vorerkrankungen der Patienten nach dem „Trifft-zu-oder-trifft-nicht-zu-Prinzip“ folgenden Kategorien zugeordnet (Tabelle 1):

**Tabelle 1: Vorerkrankungen der Patienten**

<b>Kardiovaskulär</b>	Koronare Herzkrankheit (KHK)
	Arrhythmie
	Arterieller Hypertonus (aHT)
	Vitium
	Infarkt
	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
	angeborener Herzfehler
	andere
<b>Niere</b>	Chronische Niereninsuffizienz
	Andere
<b>Diabetes mellitus</b>	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)
	Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)
	Diabetes Mellitus Organschäden
	Andere

<b>Atmung</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
	Asthma bronchiale
	Heimbeatmung
<b>Atmung</b>	Andere
<b>Immunsystem</b>	Carcinom
	Metastasen
<b>Neurologie</b>	Apoplex
	Demenz
	Andere
<b>Gastrointestinal</b>	Gastrointestinaltrakt
	Lebererkrankung
	Andere

Schließlich wurde die Vormedikation der Patienten folgenden Kategorien zugeordnet: Lipidsenker, Betablocker, ACE-Hemmer, Antidiabetika, Diuretika, Bronchodilatoren, Antiarrhythmika, Antikoagulantien und andere.

### 2.3.2 Primäre Zielparameter

Die Patienten wurden hinsichtlich folgender primärer Zielvariablen über den gesamten Aufenthaltszeitraum auf der Intensivstation analysiert: Zeit bis 50 % des Energiebedarfs über einen enteralen Ernährungsweg gedeckt sind sowie Dauer bis zum ersten Stuhlgang, Liegedauer auf der Intensivstation, Sedierungstage und Beatmungstage. Diese Zielvariablen wurden mit metrischen Variablen analysiert.

Das Versterben, eine innerklinische Verlegung, die Verlegung in eine externe Klinik, das Auftreten eines SIRS sowie das Auftreten einer Sepsis, einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks wurden allesamt mit nicht metrischen Variablen analysiert.

Im Falle einer Sepsis wurde aus dem Feld „Infektion“ des PDMS der Entzündungsfokus ermittelt und den Kategorien „grampositiv“, „gramnegativ“, *Bacteroides species*, *Enterococcus species* oder *Clostridium difficile* zugeordnet. Die folgende Abbildung stellt den Algorithmus dar, wie ein SIRS von den verschiedenen Schweregraden der Sepsis unterschieden wurde (Abbildung 1).

An dieser Stelle sei erwähnt, dass es im Jahr 2016 eine erneute internationale Konsensuskonferenz gab, aus der eine Aktualisierung der Definition der Begriffe „Sepsis“ und „septischer Schock“ hervor ging (Singer et al. 2016). Zu diesem Zeitpunkt waren die

statistischen Daten dieser Arbeit bereits erhoben, weshalb mit den älteren, aber immer noch gebräuchlichen Begriffen weiter gearbeitet wurde.

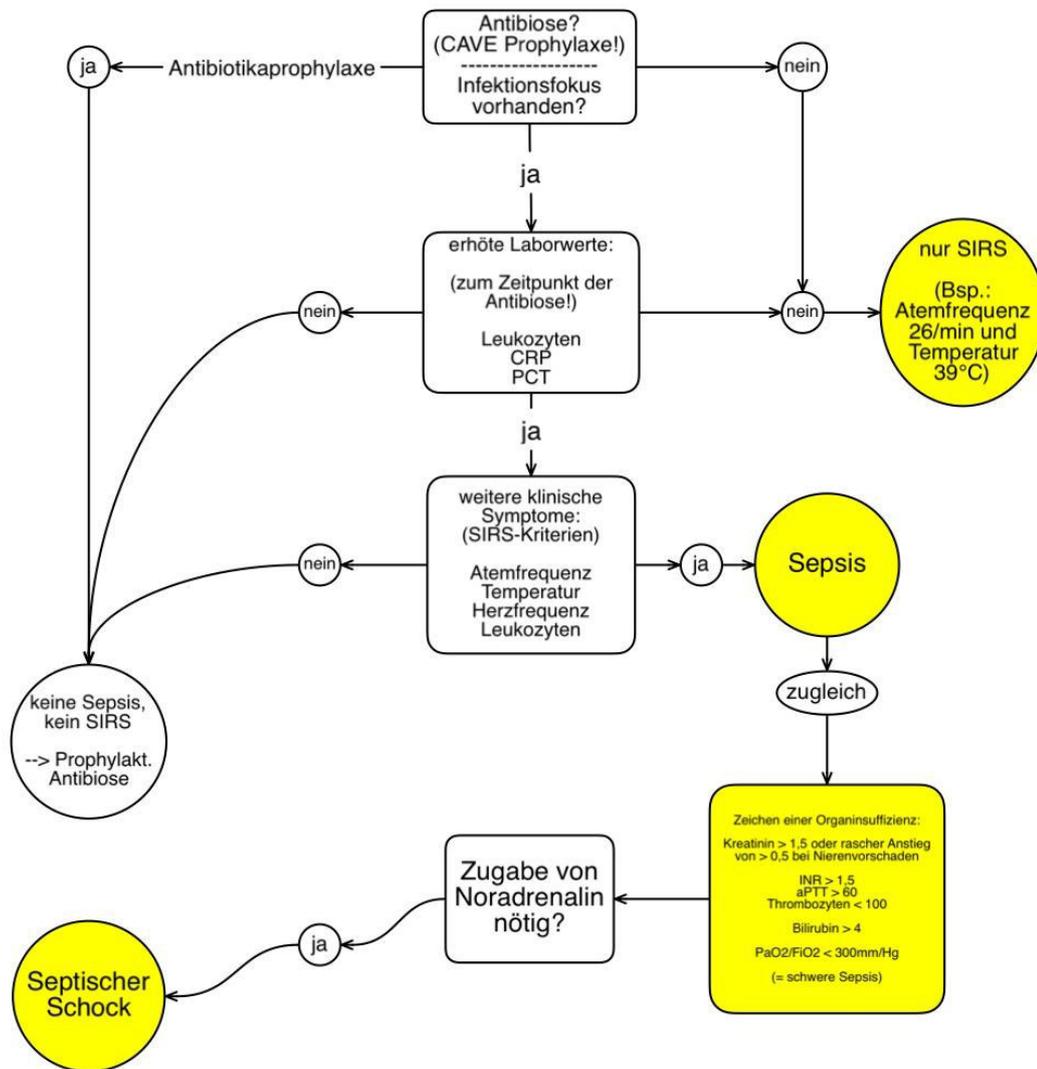


Abbildung 1: Differenzierung SIRS, Sepsis, septischer Schock

Um retrospektiv zu differenzieren, ob Patienten eine Sepsis gehabt hatten oder nicht, wurde zunächst analysiert, ob im Rahmen des stationären Aufenthalts eine antibiotische Therapie erfolgt war oder nicht. Hierbei wurde zwischen einer gelegentlich praktizierten prophylaktischen Gabe (z. B. bei bestehendem Sinushämatom bei Mittelgesichtsfrakturen) und einer antibiotischen Therapie unterschieden. Die Dokumentation eines mikrobiologischen Befundes (Infektionsfokus) sowie erhöhte klinische Infektionsparameter (Leukozy-

ten, C-Reaktives Protein (CRP) und Prokalzitonin (PCT)) zum Zeitpunkt der antibiotischen Therapie gingen in die retrospektive Diagnosestellung ein.

Traten zum untersuchten Zeitpunkt noch weitere klinische Zeichen, sog. SIRS-Kriterien, auf, ging dies ebenfalls in die Diagnosestellung Sepsis ein. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Kriterien alle zum selben Zeitpunkt bei zeitgleicher antibiotischer Abdeckung von ihren Normwerten abweichen mussten, um retrospektiv die Diagnose einer Sepsis stellen zu können.

SIRS-Kriterien sind definiert durch eine Erhöhung der Atemfrequenz auf über 20/min oder ein arterieller Kohlendioxid-Partialdruck ( $\text{PaCO}_2$ )-Wert  $< 32$  mmHg sowie eine Abweichung der Körpertemperatur  $> 38$  °C oder  $< 36$  °C bei gleichzeitiger Erhöhung der Herzfrequenz auf über 90/min und einer Abweichung der Leukozytenzahl (Leukozyten  $> 12$  G/L oder Leukozyten  $< 4$  G/L). Waren lediglich zwei oder mehr SIRS-Kriterien erfüllt, ohne dass weitere Sepsis-Zeichen bestanden, so wurde die Diagnose SIRS gestellt.

Eine schwere Sepsis lag vor, sobald zusätzlich zu den oben genannten Sepsis-Kriterien noch Anzeichen einer Organinsuffizienz vorlagen. Letztere waren insbesondere der Anstieg des Kreatinin-Wertes auf  $> 1,5$  mg/dl oder ein sehr rascher Anstieg  $> 0,5$  bei bekannten Nierenvorschäden. Auch eine Erhöhung des *International Normalized Ratio* (INR)-Wertes  $> 1,5$  sowie die Erhöhung der Aktivierten Partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)  $> 60$  s oder die Verringerung der Thrombozytenzahl auf  $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  waren von Bedeutung. Stieg der Bilirubin-Wert auf  $> 4$  mg/dl oder verringerte sich das Verhältnis Arterieller Sauerstoff-Partialdruck ( $\text{PaO}_2$ )/Inspiratorischer Sauerstoffanteil ( $\text{FiO}_2$ ) auf einen Wert  $< 300$  mm/Hg, konnte dies als Zeichen einer schweren Organinsuffizienz gewertet werden. Bestand bei Patienten mit Sepsis oder schwerer Sepsis eine kontinuierliche Infusion von Noradrenalin, wurde retrospektiv die Diagnose Septischer Schock gestellt.

## 2.4 Behandlungstage

Am Aufnahmetag sowie an den Behandlungstagen 1, 2, 3, 5, 7, 10 und 14 wurde jeweils zum Zeitpunkt 08:00 Uhr eine ausführliche Analyse physiologischer Variablen und therapeutischer Prozeduren durchgeführt. Aus einigen der übertragenen Variablen wurden die Verlaufs-Scores Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) und Gastrointestinal Failure Score (GIF-Score) errechnet.

**Tabelle 2: GIF (Gastrointestinal Failure Score)**

<b>Bewertungspunkte</b>	<b>Klinische Symptome</b>
<b>0</b>	Normale gastrointestinale Funktion
<b>1</b>	Enterale Ernährung < 50 % der benötigten Tagesmenge oder keine Ernährung drei Tage nach abdomineller Operation
<b>2</b>	Nahrungstoleranz (enterale Ernährung nicht möglich, da hohes gastrales Reservevolumen, Erbrechen, Darmblähung, schwerer Durchfall oder intraabdominelle Hypertension (IAH))
<b>3</b>	Nahrungstoleranz und intraabdominelle Hypertension
<b>4</b>	Abdominelles Kompartmentsyndrom

angelehnt an Reintam et al. (2008)

Die Auswertung der Daten eines jeden Behandlungstags befasste sich mit den allgemeinen Vitalparametern Körpertemperatur (in Grad Celsius), Herzfrequenz (Schläge/min), systolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) sowie der Atemfrequenz (Züge/min) und dem intrazerebralen Druck (ICP, in mmHg), falls vorhanden. Weiter wurden Daten über den Insulinbedarf (ml/h), Sedierung (ja/nein), Uringesamtausfuhr (ml/24 h), Ernährung (kcal/h) und das gastrale Residualvolumen (ml/d) gesammelt.

Zur Berechnung der Scores mussten bestimmte Werte der laborchemischen Blutuntersuchung und von Blutgasanalysen für jeden Beobachtungszeitpunkt ausgewertet werden.

Im Folgenden wird erläutert, wie verfahren wurde, wenn zur Berechnung von Scores notwendige Daten nicht bestimmt worden waren:

Falls an Vor- und darauffolgenden Tagen ein Temperaturwert erhoben worden war, wurde daraus ein Wert gemittelt. Ansonsten wurde ein Normwert (36,5 °C) angenommen.

War an Vortagen ein Bilirubin-Wert erhoben worden, wurde aus den letzten drei Werten ein Wert gemittelt. Ansonsten wurde ein Normwert (0,8 mg/dl) angenommen. Der für die Uringesamtbilanz verwendete Wert bezog sich auf den Folgetag um 06:00 Uhr morgens. War kein Wert angegeben, wurde von 2500 ml ausgegangen. Für eine Sedierung wurden die Medikamente Propofol, Midazolam und Ketamin berücksichtigt.

Der FiO<sub>2</sub>-Wert wurde bei spontan atmenden Patienten ohne maschinelle Beatmung mit folgenden Werten für die inspiratorische O<sub>2</sub>-Fraktion definiert: Mit O<sub>2</sub>-Brille 0,3, mit O<sub>2</sub>-Maske 0,45 und komplett ohne O<sub>2</sub>-Brille oder Maske mit 0,21. Generell war es nur bei enteral (via Ernährungssonde) ernährten Patienten möglich, eine Aussage über die Energiebedarfsdeckung zu treffen. Hierbei wurde analysiert, ob 50 % des Energietagesbedarfs enteral gedeckt wurden oder nicht. Es wurden nur Patienten gelistet, bei denen nachvollziehbare Ernährungsdaten durch Sondenkost dokumentiert wurden. Bei Patienten, die selbstständig in der Lage waren, Nahrung zu sich zu nehmen, war es hingegen nicht

möglich, eine genaue Aussage zu treffen. Zudem war der genaue Kaloriengehalt der Mahlzeit nicht klar ersichtlich und zum anderen wurde nicht genau protokolliert, wie viel der Patient von seiner Mahlzeit zu sich genommen hatte.

Um genau ermitteln zu können, ob ein Patient während seines Aufenthaltes mindestens 50 % seines Energiebedarfs gedeckt hatte, wurde eine Tabelle (Tabelle 3) entwickelt:

**Tabelle 3: Berechnung des 50%igen Tageskalorienbedarfs**

<b>Gewicht (kg)</b>	50	60	70	80	90	100	110	120
<b>Bedarf (25 kcal/kgKG)</b>	1250	1500	1750	2000	2250	2500	2750	3000
<b>50 % des Tagesbedarfs (12,5 kcal/kgKG)</b>	625	750	875	1000	1125	1250	1375	1500
<b>Multi-Fibre 1,5 kcal/ml (ml/h)</b>	17	21	24	28	31	35	38	42
<b>Concentrated 2 kcal/ml (ml/h)</b>	13	16	18	21	23	26	29	31

Die Tabelle berücksichtigt Körpergewichte (KG) von 50 bis 120 kg und den dazugehörigen Kalorienbedarf pro Tag für die beiden häufigsten Nahrungsersatzmittel, Nutrison-Energy-Multi-Fibre 1,5 kcal/ml (ml/h) und Nutrison-Concentrated 2 kcal/ml (ml/h). Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes wurde die Mindestlaufrate des Perfusors der jeweiligen Lösungen berechnet, mit der der Patient auf über 50 % seines Kalorien-Tagesbedarfs kommt. Individuelle Besonderheiten einer verminderten gastralen Motilität, welche Absaugen und Verwerfen von Sondenkost aus dem Magen (gastrales Residualvolumen) zur Folge hat, wurden nicht berücksichtigt. Ein 70 kg schwerer Patient hat z.B. einen 50%igen Tagesbedarf von 875 kcal und erhält das Produkt Multifibre mit 1,5 kcal/ml. Die Laufrate pro Stunde muss mindestens 24 ml betragen, damit der Kalorien-Tagesbedarf zu 50 % gedeckt ist. Die Laufraten wurden ebenfalls um 08:00 Uhr erfasst. Waren keine Informationen über die Ernährung des Patienten ersichtlich, wurde von einer normalen Funktion des Gastrointestinaltraktes ausgegangen, sodass hier der GIF-Score gleich 0 gesetzt wurde.

Nicht bei allen Patienten lag eine arterielle Blutgasanalyse vor, was allerdings essenziell für die Berechnung der Scores ist. Deswegen wurde bei venösen Blutgasanalysen für  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  der Wert 399 verwendet. Sind hingegen die Werte von GCS und Richmond Agitation Sedation Score (RASS) retrospektiv nicht klar ersichtlich gewesen, so wurde aufgrund des allgemeinen Befundes des Patienten ein entsprechend passender Wert geschätzt. Der GCS von Behandlungstag 0 bezieht sich auf den initialen GCS beim Auffinden des Patienten. Deswegen können GCS und RASS bei Behandlungstag 0 manchmal disharmonisch sein.

Bei nur teilweise vorhandenen Harnstoffwerten wurden die Werte vom Vortrag übernommen oder auch anhand der Werte des Vor- oder Folgetages geschätzt. Waren aus den Akten gar keine Werte ersichtlich, wurde ein Normwert von 30 mg/dl definiert. Ähnlich wurde auch bei fehlenden Thrombozytenwerten verfahren. Bei nicht vorhandenen Werten wurde ein Normwert von 255 Tsd./ $\mu\text{l}$  definiert.

Die gleiche Regel gilt auch für Chlorid. Bei nicht vorhandenen Werten wurde ein Normwert von 100 mmol/l definiert. Ein regelmäßiger Alkoholkonsum wird bei „Vorerkrankungen“ in den Rubriken „Neurologie“ und „Gastrointestinal“ unter jeweils „andere“ eingetragen.

**Tabelle 4: RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)**

Punktwert	Bezeichnung	Beschreibung
+4	Streitlustig	offenkundig streitlustig oder gewalttätig; akute Gefahr für Personal
+3	sehr unruhig	entfernt Schläuche oder Katheter oder zeigt aggressives Verhalten gegenüber Personal
+2	unruhig	häufige Bewegungen ohne Sinn und Zweck
+1	Ruhelos	aufgeregt, aber keine heftigen Bewegungen oder aggressives Verhalten
0	wach und aufmerksam	
-1	Schläfrig	nicht ganz wach, aber hauptsächlich wache Momente, offene Augen mit Blickkontakt, reagiert auf Stimme (> 10 Sekunden)
-2	leicht sediert	kurze Aufwachphasen mit Blickkontakt auf Stimme (< 10 Sekunden)
-3	mäßig sediert	Bewegung oder Augenöffnung auf Stimme, aber ohne Blickkontakt
-4	tief sediert	keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegungen durch physische Reize stimulierbar
-5	nicht erweckbar	keine Reaktion auf verbale oder physische Stimulation

**Vorgehen:**

1. Patient beobachten. Ist der Patient wach und aufmerksam (0 Punkte)?  
Zeigt das Verhalten des Patienten Anzeichen für ein ruheloses oder sehr aggressives Verhalten (+1 bis +4 Punkte)?
2. Ist der Patient nicht wach, Patient mit lauter, kräftiger Stimme und mit seinem Namen direkt ansprechen und Augenkontakt herstellen. Einmal wiederholen, falls notwendig.  
Patient hat offene Augen und kann Augenkontakt für > 10 Sekunden herstellen (-1 Punkt)  
Patient hat offene Augen und kann Augenkontakt für < 10 Sekunden herstellen (-2 Punkte)  
Patient zeigt Reaktion auf Ansprechen, kann aber keinen Augenkontakt herstellen (-3 Punkte)
3. Wenn der Patient nicht auf Ansprache reagiert, physische Stimulation durch Schulterrütteln oder Reiben des Sternums.  
Patient zeigt irgendeine Art von Bewegung auf physische Stimulation (-4 Punkte)  
Patient zeigt keinerlei Reaktion auf Sprache oder physische Stimulation (-5 Punkte)

angelehnt an Sessler et al. (2002)

## 2.5 Statistik

Die statistische Datenanalyse und -präsentation wurden unter Verwendung der Software von Info Dell Statistica Version 13 (Tibco Software Inc.) und SigmaPlot Version 13.0 (Systat Software, Inc.) sowie unter Inanspruchnahme der statistischen und bioinformatischen Beratung des Instituts für Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Die Variablen zur Charakterisierung des Kollektivs (Tabelle 5) wurden mit einer Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse getestet. Multiple Vergleiche wurden mit der Methode nach Bonferroni korrigiert. Um Risikofaktoren für die dichotomen Outcomevariablen (SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock, Versterben auf Intensivstation) zu eruieren, wurden zunächst Kandidaten-Variablen ermittelt. Abhängig davon, ob metrische (z. B. Alter), dichotome (1 oder 0) oder ordinale Variablen (Ränge, Scores) vorlagen, wurden T-Test, Fisher-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als Kandidaten-Variablen wurden bei Aufnahme auf Intensivstation erhoben: SHT-Grad, Alter, Geschlecht, BMI, SAPS II-Score, APACHE II-Score, Vorhandensein von KHK, Arrhythmie, aHT, IDDM, COPD, Apoplex und Demenz, Einnahme von Betablockern, ACE-Hemmern, Bronchodilatoren, Antikoagulantien, Stunden bis >50% Energiebedarfsdeckung enteral, Stunden bis 1. Stuhlgang, Tage auf ICU, Sedierungstage, Beatmungstage, Nachweis grampositiver bzw. gramnegativer Erreger. Zudem wurden täglich im Rahmen

des Intensivstationsaufenthaltes das gastrale Residualvolumen sowie die Werte für CRP, PCT, GIF-Score, Insulinbedarf, enteralen Kostaufbau, SOFA-Score, RASS-Score, und GCS erhoben. Die geeigneten Variablen wurden im nächsten Schritt mit einer Multivariat-Analyse verglichen und auf Abhängigkeiten untersucht. Ergebnisse bis zu einem p-Wert von 0,2 wurden mit in die Multivariatanalyse aufgenommen. Um einzelne Variablen auf ihre Aussagekraft zu testen, wurden diese nochmal einer logistischen Regressionsuntersuchung unterzogen.

Für das metrische Outcome (z. B. Tage auf ICU) musste zunächst für jede Variable eine Korrelationsanalyse durchgeführt werden. Für metrische (z. B. Alter) und ordinale Variablen (z. B. Geschlecht) wurde die Analyse nach Pearson verwendet. Für kategorielle Variablen (z. B. SAPS II) der Test nach Spearman & Kendalls. Ab einem Wert von +/- 0,6-0,7 konnte von einer Korrelation ausgegangen werden. Für die multiple Regression der metrischen Werte wurden Korrelationen ab einem Wert von +/- 0,4 berücksichtigt. Zur grafischen Darstellung wurden Boxplots (Median, 25./75. Perzentile, 5./95. Perzentile, Ausreißer) verwendet. Für alle Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5% ( $p < 0,05$ ) als signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

Tabelle 5: Charakterisierung des Kollektivs

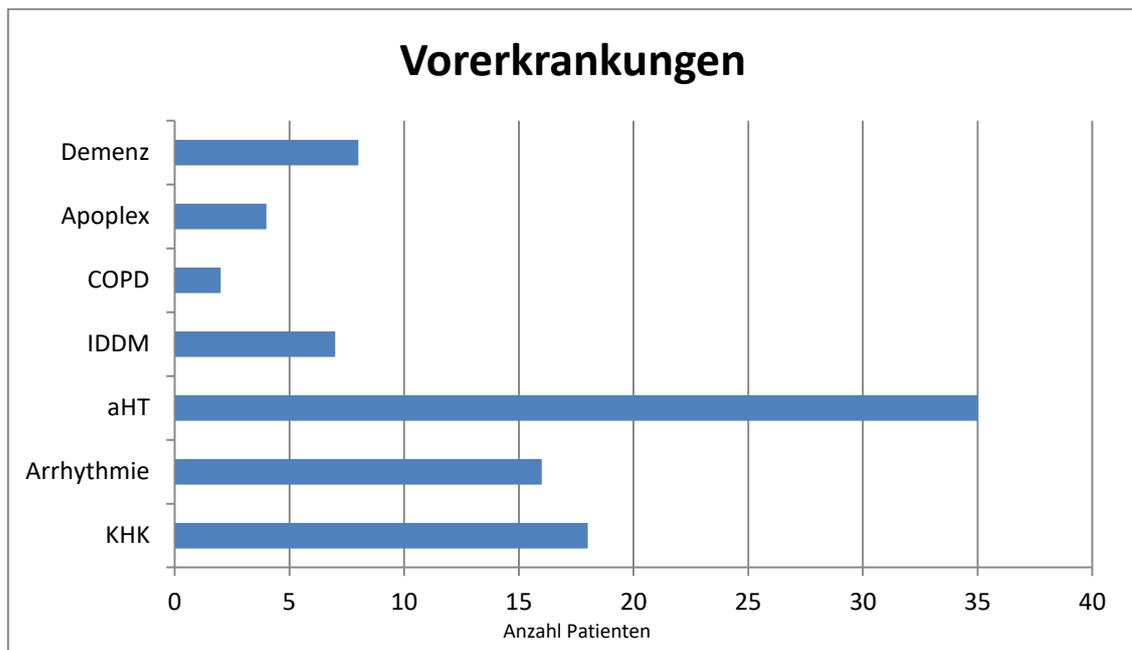
	SHT Grad 1	SHT Grad 2	SHT Grad 3	p-Wert
<b>n Patienten</b>	39	15	53	-
<b>n weiblich (prozentual)</b>	10 (25,64 %)	4 (26,66 %)	19 (35,84 %)	-
<b>n männlich (prozentual)</b>	29 (74,35 %)	11 (73,33 %)	34 (64,15 %)	-
<b>Alter</b>	65 [43/79]	67 [43/83]	57 [45/79]	0,881
<b>BMI</b>	25 [23/27]	26 [22/31]	25 [23/26]	0,215
<b>SAPS II</b>	36 [23/57]	35 [21/52]	40 [26/48]	0,867
<b>APACHE II</b>	17 [10/22]	13 [8/21]	15 [10/20]	0,590
<b>Stunden bis &gt; 50 % Energiebedarfsdeckung enteral</b>	59 [41/75] (5 Pat.)	55 [45/63] (6 Pat.)	86 [59/107] (31 Pat.)	0,042*
<b>Stunden bis erster Stuhl- gang</b>	99 [55/124] (10 Pat.)	59 [25/176] (8 Pat.)	104 [60/180] (33 Pat.)	0,472

Tabelle 5 zeigt die allgemeine Charakterisierung des Kollektivs. Numerische Variablen sind als Mediane und 25./75. Perzentile in eckigen Klammern angegeben. Der mit \* gekennzeichnete P-Wert wurde noch für multiple Vergleiche korrigiert und verlor daraufhin seine Signifikanz. Die Berechnung der Stundenanzahl bis mehr als 50 % des täglichen Energiebedarfs durch Sondenernährung gedeckt waren und die Stundenanzahl bis zum ersten Stuhlgang, konnte nicht bei allen Patienten erhoben werden. Die Anzahl der tatsächlich ausgewerteten Patienten wurde in Klammern angegeben.

Die Mehrzahl der Patienten war männlich (69,15 %) und wurde mehrheitlich mit einem leichten oder schweren SHT in die Universitätsklinik Göttingen eingeliefert. Im Gruppenvergleich der unterschiedlichen SHT-Schweregrade unterschieden sich das Alter, der BMI sowie die Krankheitsschwere-Scores nicht signifikant.

Auch die Stundenanzahl bis zum enteralen Kostenaufbau über 50% des Bedarfs und bis zum ersten Stuhlgang unterschieden sich nach Korrektur für multiple Testungen zwischen den Gruppen nicht signifikant.

### 3.1 Vorerkrankungen

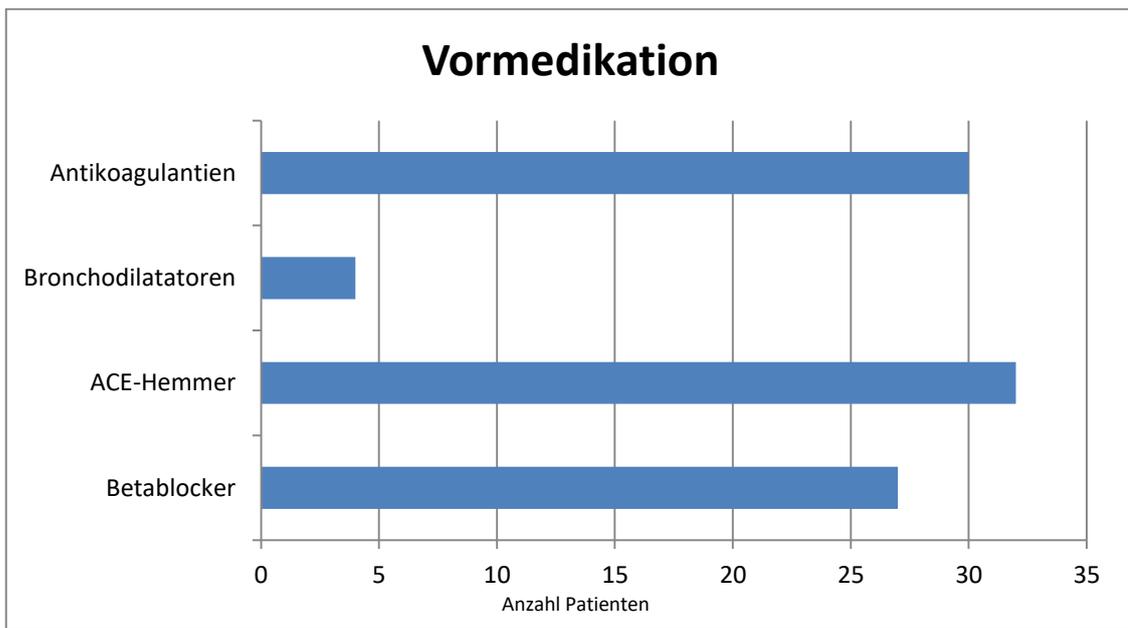


**Abbildung 2: Vorerkrankungen**

Insgesamt wurden die Patienten auf 21 vordefinierte Vorerkrankungen aus den Bereichen Herz-Kreislauf, Niere, Endokrinologie, Atmung, Immunsystem, Neurologie und Gastrointestinaltrakt untersucht. Abbildung 2 zeigt die häufigsten Vorerkrankungen des Kollektivs.

Die Mehrheit der Patienten (35 Personen) litt unter einem arteriellen Hypertonus. Die zweithäufigste Vorerkrankung war mit 18 Patienten die koronare Herzerkrankung, gefolgt von Arrhythmie bei 16 Patienten. Die restlichen mit in die Statistik eingebrachten Vorerkrankungen waren jeweils mit unter 10 Patienten vertreten.

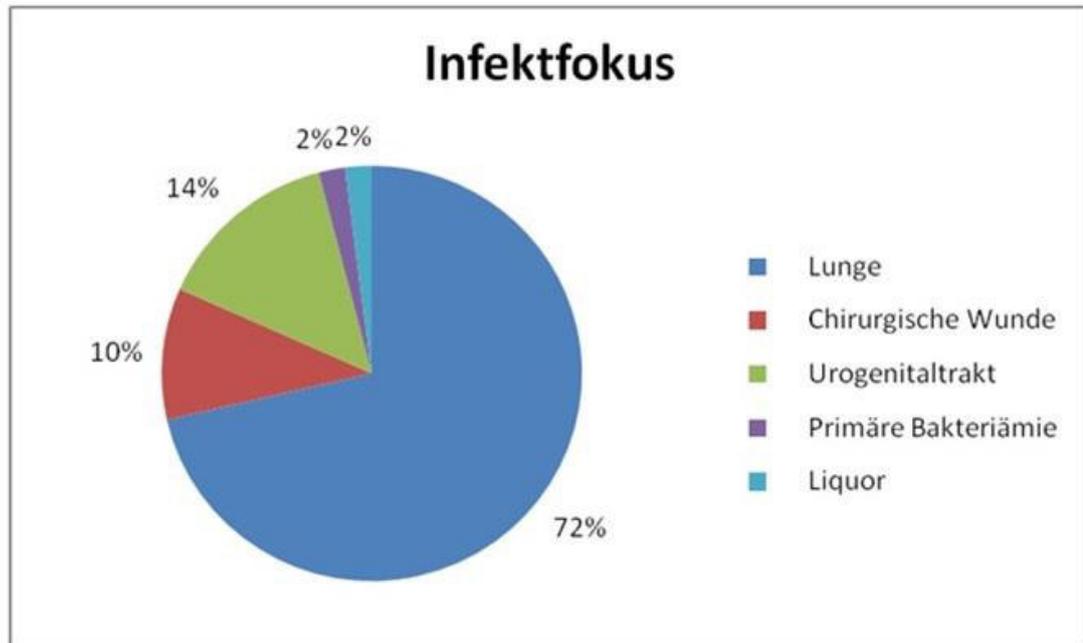
### 3.2 Vormedikation



**Abbildung 3: Vormedikation**

Abbildung 3 zeigt Medikamente, welche die untersuchten Patienten als Vormedikation einnahmen. Von den acht untersuchten Arzneimittelgruppen sind die am häufigsten eingenommenen dargestellt. Knapp ein Drittel der Patienten nahmen ACE-Hemmer, Antikoagulantien und Betablocker ein.

### 3.3 Infektfokus



**Abbildung 4: Infektfokus**

Das Patientenkollektiv wurde auch hinsichtlich des dokumentierten Infektfokus untersucht. Dazu gehören Lunge, Abdomen, Knochen und Weichteile, chirurgische Wunden, Urogenitaltrakt, Blut und Liquor. Abbildung 4 zeigt, dass die Lunge der häufigste Infektfokus war, gefolgt vom Urogenitaltrakt sowie chirurgischen Wunden.

### 3.4 Verlaufsparemeter CRP: Behandlungstage

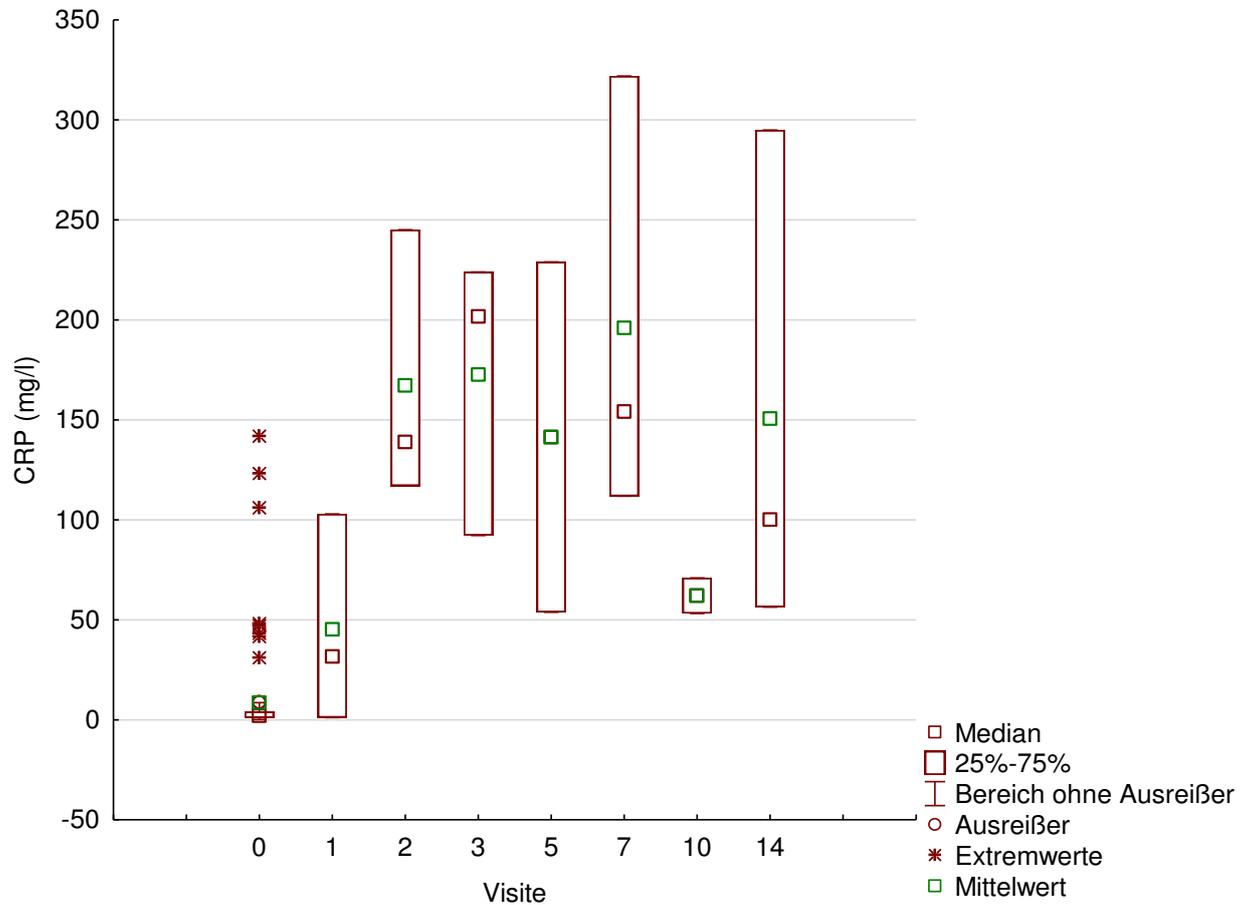


Abbildung 5: C-Reaktives Protein (CRP) im Verlauf des stationären Aufenthalts

Abbildung 5 zeigt niedrige CRP-Werte bei Aufnahme, die ab dem zweiten Behandlungstag ansteigen und ein Maximum am Tag 7 aufweisen.

### 3.5 Verlaufsparemeter PCT: Behandlungstage

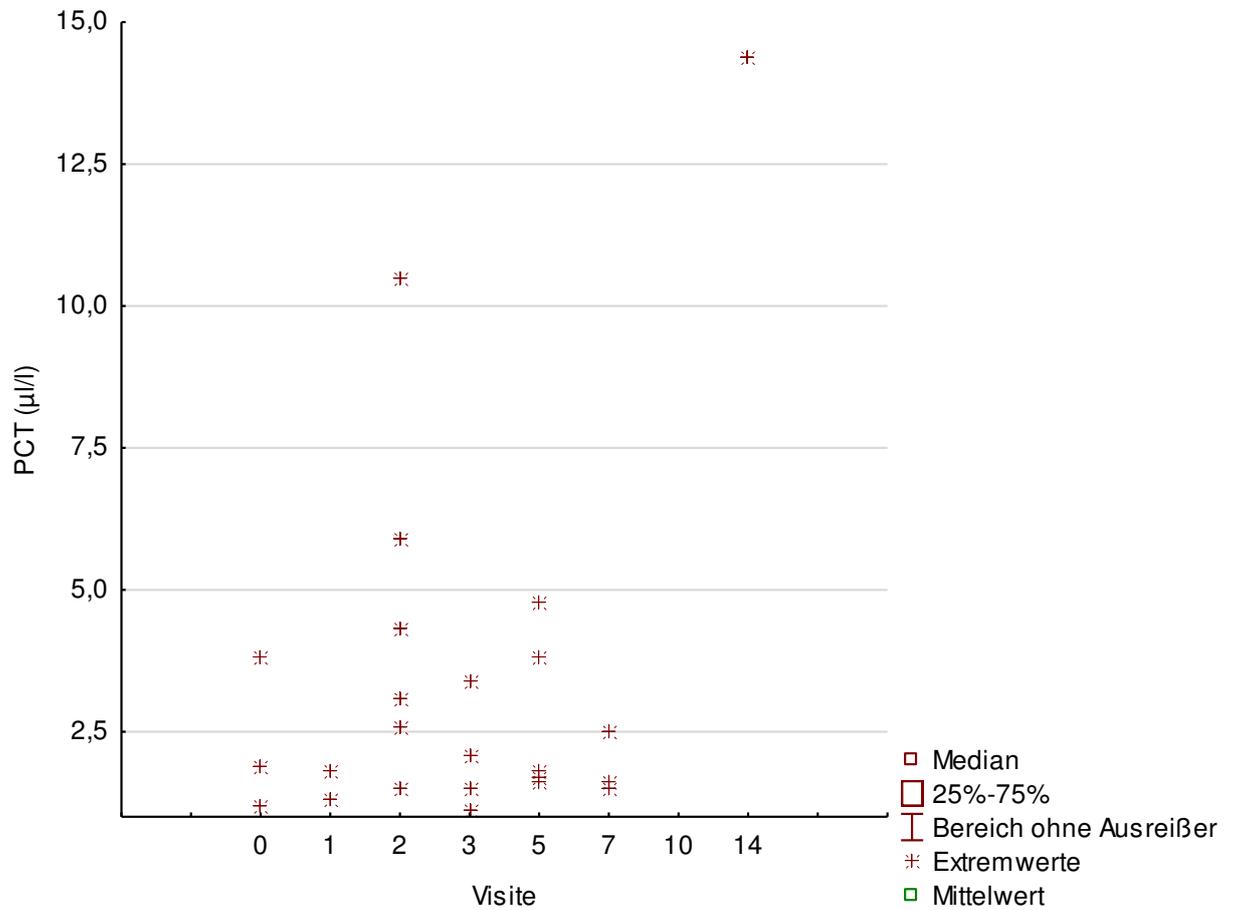
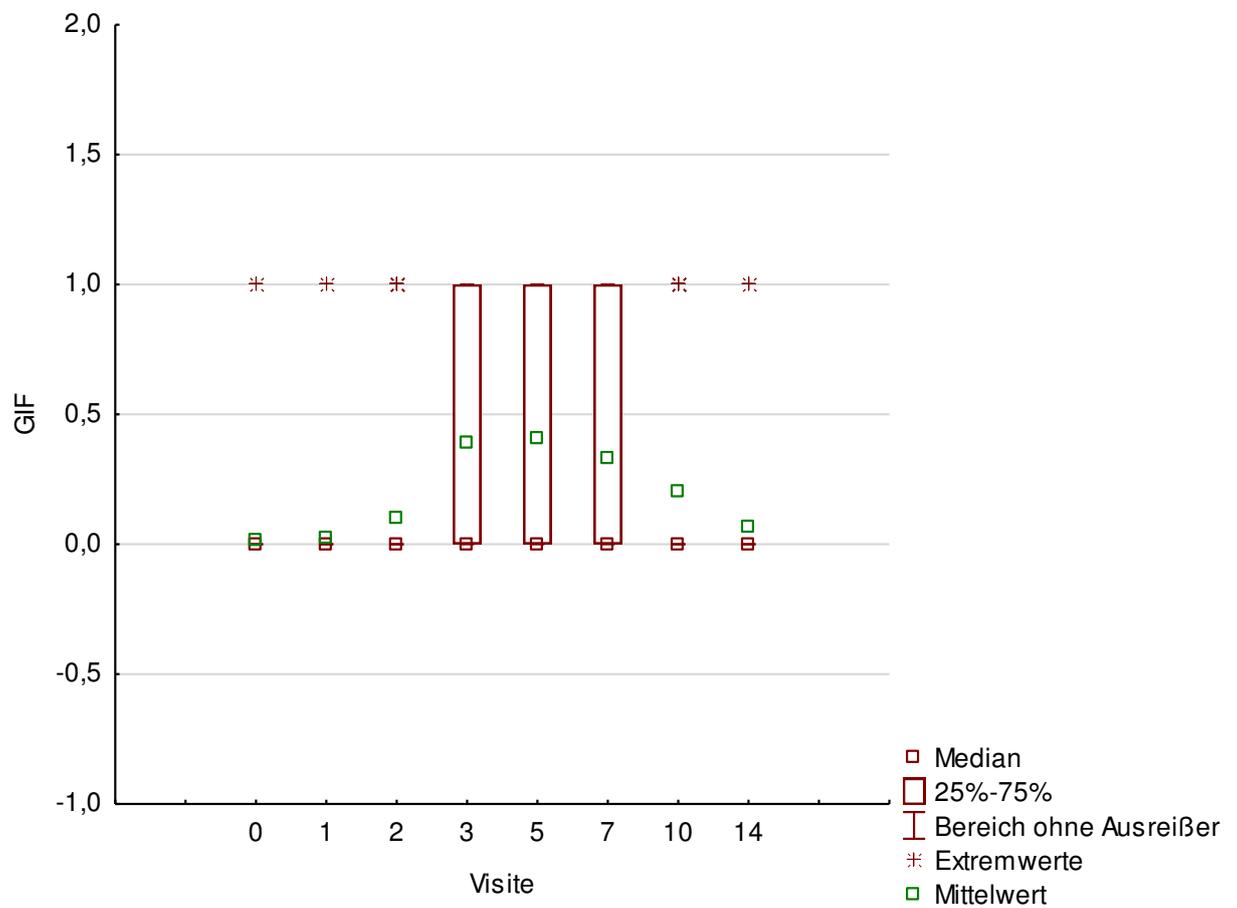


Abbildung 6: Prokaltitonin (PCT) im Verlauf des stationären Aufenthalts

PCT-Werte werden wegen geringer Anzahl der Bestimmungen als einzelne Ausreißer angezeigt. Erhöhte Werte ergaben sich an Behandlungstag 2, 5 und 14 (Abbildung 6).

### 3.6 Verlaufsparemeter Gastrointestinal Failure Score



**Abbildung 7: Gastrointestinal Failure Score, GIF = Gastrointestinal Failure Score**

Der GIF-Score-Wert war bei dieser Kohorte immer zwischen 0 und 1 (Abbildung 7). In dem Boxplot ist zu erkennen, dass die Patienten erst ab Behandlungstag 3 Probleme mit dem Nahrungstransport aufzeigten. Ab Behandlungstag 10 ist wieder ein Abflachen der Grafik zu erkennen. Einzelne Ausreißer sind auch an den anderen Behandlungstagen zu erkennen.

### 3.7 Verlaufsparemeter Insulinbedarf

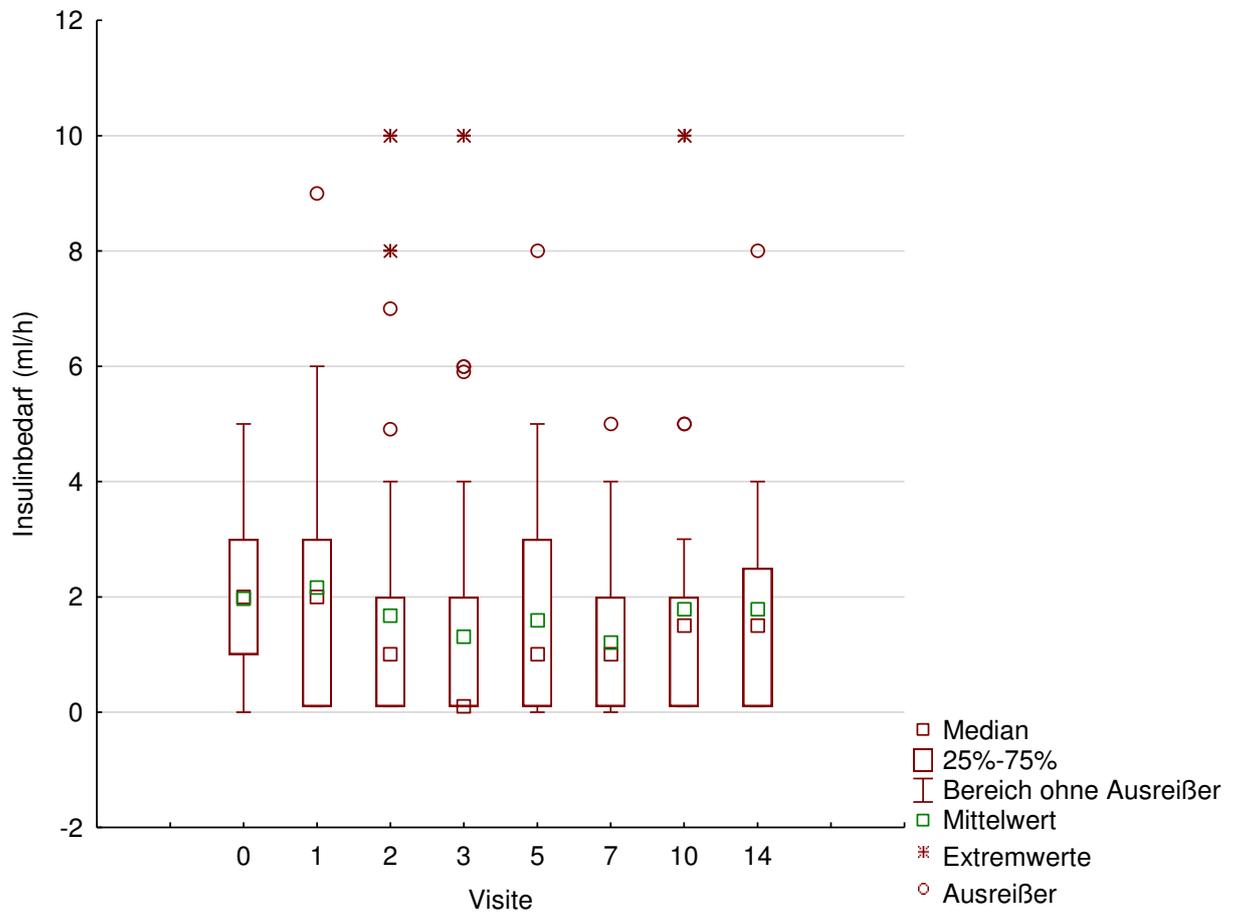
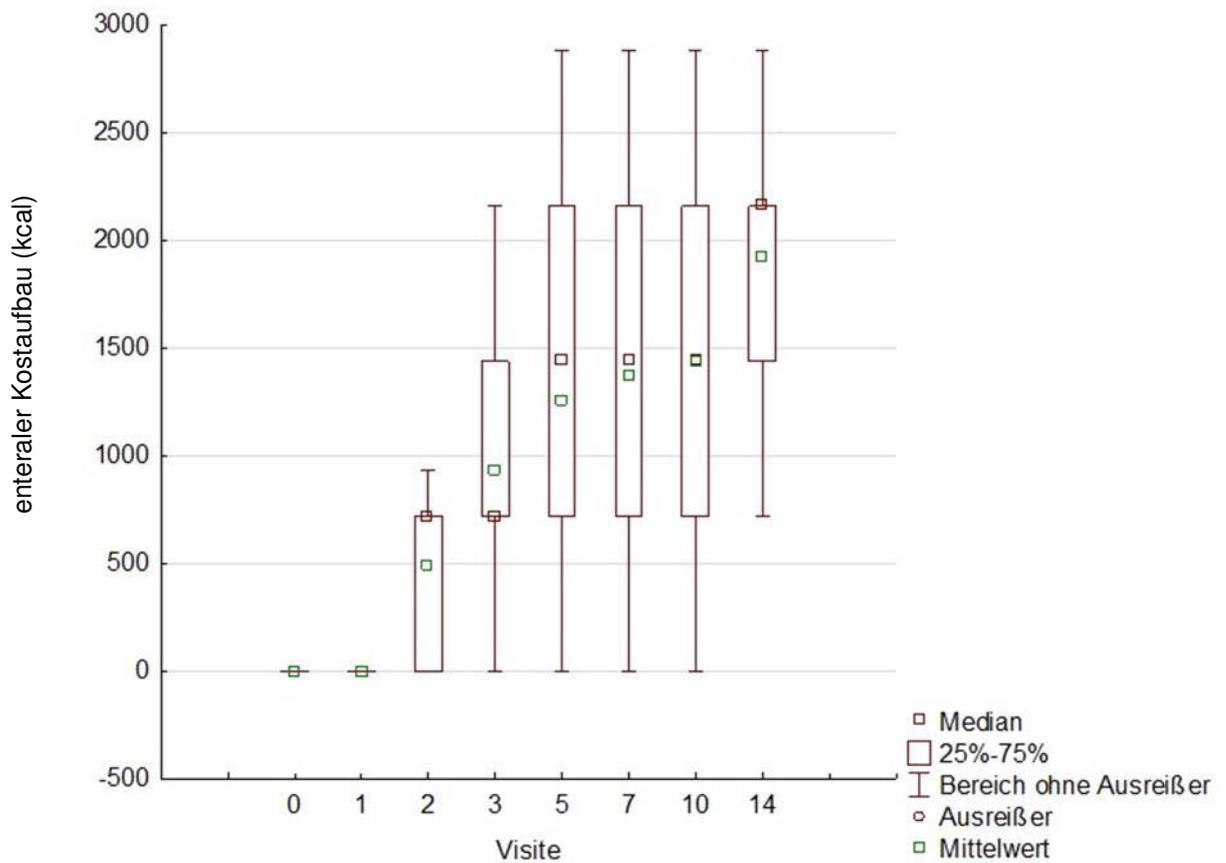


Abbildung 8: Insulinbedarf

Bei der grafischen Darstellung des Insulinbedarfes (Abbildung 8) liegen die meisten Werte zwischen 0 und 2 ml/h. Einzelne Ausreißer lassen sich an jedem Behandlungstag erkennen, der Mittelwert liegt aber eindeutig in dem oben genannten Bereich. Der höchste Insulinbedarf bestand an den Behandlungstagen 0, 1 und 5.

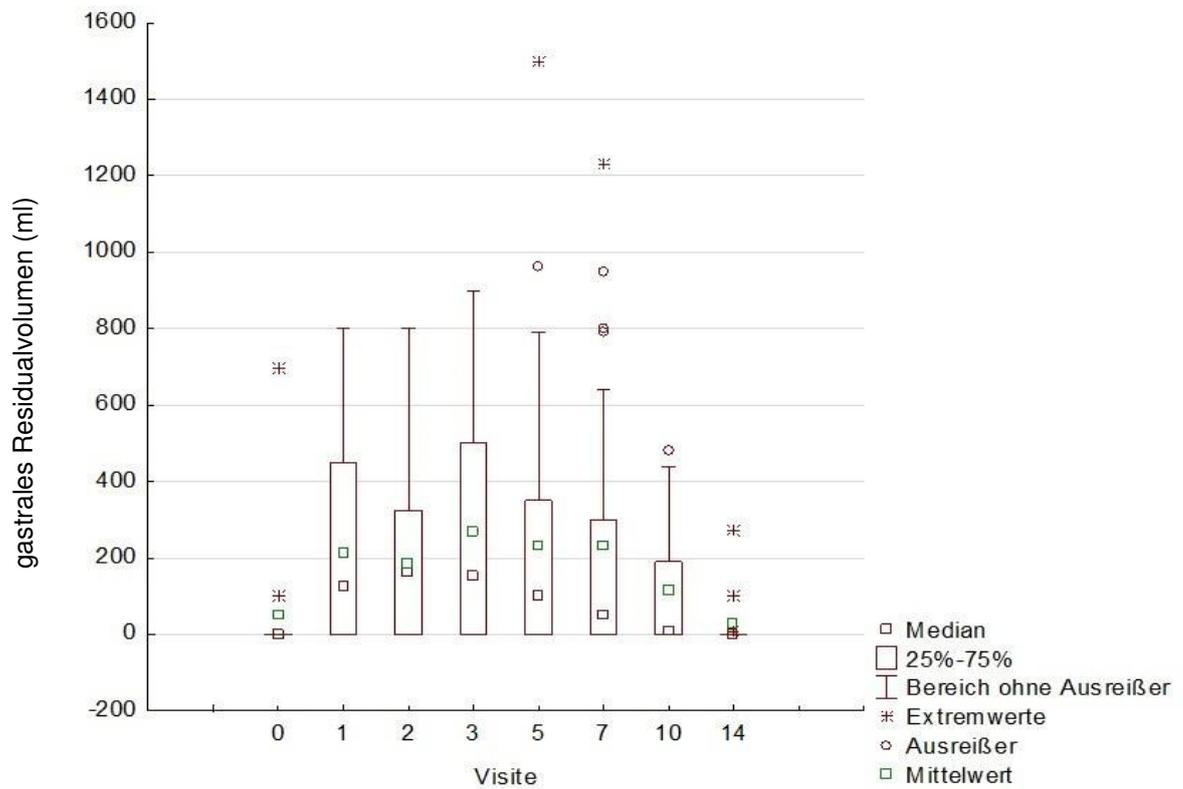
### 3.8 Verlaufsparemeter enteraler Kostaufbau



**Abbildung 9: Enteraler Kostaufbau**

Abbildung 9 zeigt, dass ein enteraler Kostaufbau via Magensonde erst nach 48 Stunden des stationären Aufenthalts begann. An den darauffolgenden Behandlungstagen ist eine sehr große Streuung an kcal-Werten sichtbar. Das Ernährungsziel von 25 kcal/kg (ca. 2000 kcal) wurde nicht von allen Patienten erreicht.

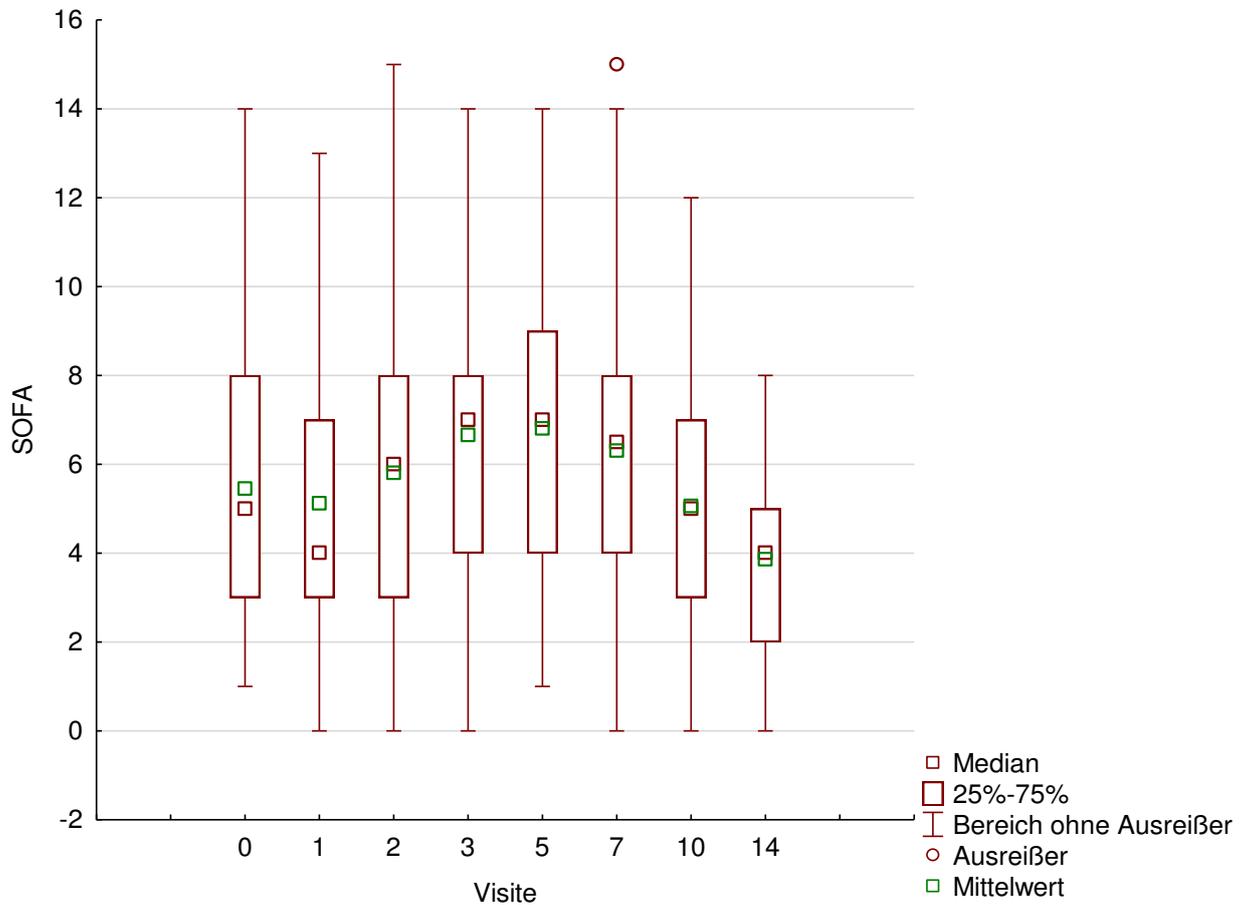
### 3.9 Verlaufsparemeter gastrales Residualvolumen



**Abbildung 10: Gastrales Residualvolumen pro Tag**

Das gastrale Residualvolumen wies vorwiegend geringe Werte auf. Die Werte stiegen in den ersten drei Behandlungstagen auf ein Maximum an und fielen dann bis Behandlungstag 14 weitgehend wieder komplett ab. Ausreißer waren an jedem dokumentierten Behandlungstag vorhanden (Abbildung 10).

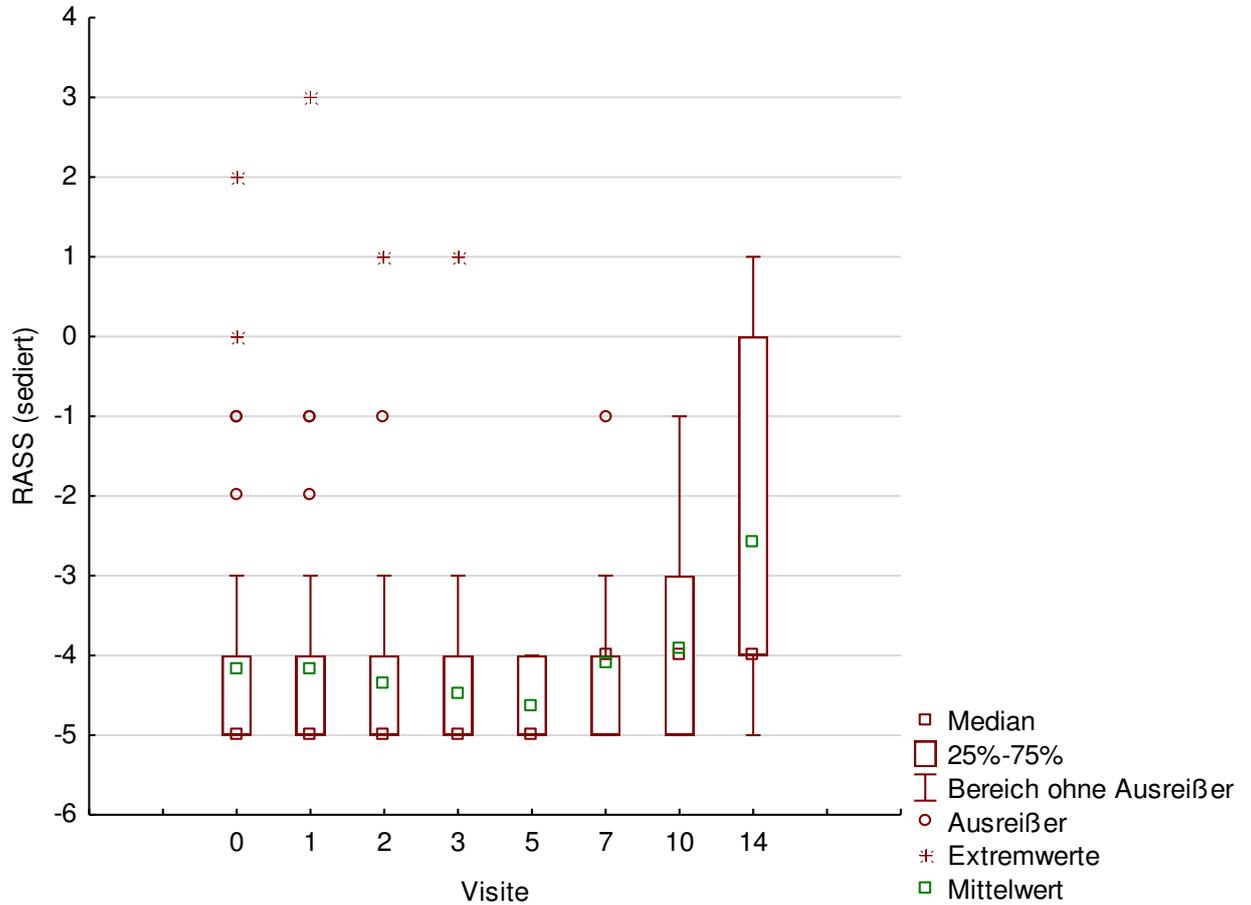
### 3.10 Verlaufparameter SOFA-Score



**Abbildung 11: Sequential Organ Failure Assessment Score, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score**

Abbildung 11 zeigt den Verlauf der Organdysfunktion der Patienten mit SHT. Es lässt sich ein leichter Anstieg vom Aufnahmetag bis zum fünften Behandlungstag erkennen. Erst ab Behandlungstag 7 verbessern sich die Werte der Patienten wieder.

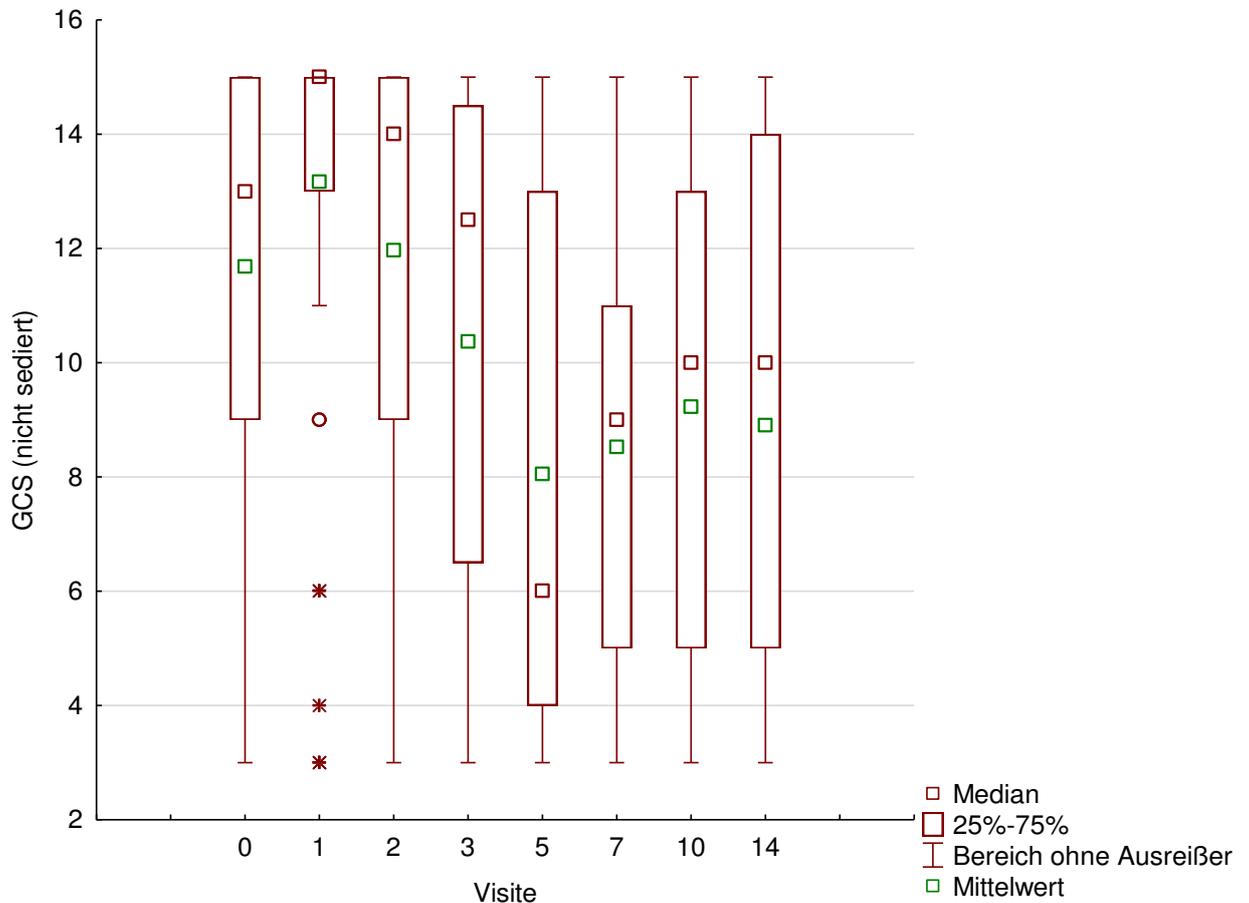
### 3.11 Verlaufsparemeter RASS-Score (sedierte Patienten)



**Abbildung 12: Richmond Agitation Sedation Score, RASS = Richmond Agitation Sedation Score**

Bei der Darstellung aller sedierten Patienten (Abbildung 12) lässt sich ein ähnliches Bild erkennen. Alle Patienten befanden sich für die Dauer ihres Aufenthaltes in einer mittleren bis tiefen Sedierung. Zwischen den Behandlungstagen 2 und 7 ist eine Zunahme der Sedierung zu erkennen, die zwischen Behandlungstag 7 und 10 wieder nachlässt. Ab Behandlungstag 0 ist nur ein leichter Abfall des Mittelwertes bis zu Behandlungstag 5 zu erkennen. Ab Behandlungstag 7 steigt der RASS-Score wieder an.

### 3.12 Verlaufsparemeter GCS (nicht sedierte Patienten)



**Abbildung 13: GCS für Nicht-Sedierter, GCS = Glasgow Coma Score**

Der GCS bei nicht sedierten Patienten (Abbildung 13) begann mit hohen Ausgangswerten mit einem Maximum bei Tag 1 und fiel dann auf ein Minimum an Tag 5, ehe er ab dem siebten Tag langsam wieder stieg. Zudem zeigte das Kollektiv eine breite Verteilung der GCS-Werte an den einzelnen Behandlungstagen. Ausreißer mit schlechten GCS-Werten ließen sich an allen Behandlungstagen finden. Hier handelt es sich nicht um eine Tagesform, sondern es wurden immer dann GCS-Werte erhoben, wenn bei Sedierung 0 statt 1 stand. Am Anfang sind dies also Patienten, die keine Sedierung brauchten. Nach fünf Tagen kamen die Patienten hinzu, die einen Aufwachversuch nach Sedierung hatten, daher die Schwankungen der Werte.

In den folgenden Tabellen (Tabelle 6 bis 10) sind die signifikanten Risikofaktoren für das Erlangen eines SIRS, einer Sepsis, einer schweren Sepsis, eines septischen Schocks und das Versterben auf ICU mit ihrer jeweiligen Wahrscheinlichkeit aufgelistet.

### 3.13 Risikofaktoren für SIRS

Tabelle 6: Risikofaktoren für SIRS

Effekt	SIRS – Odds-Ratio-Verteilung: BINOMIAL, Linkfunktion: LOGIT Modellierter Wahrscheinlichkeit für SIRS = 0					
	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0 %	Ob. KG 95,0 %	P
Konstante		1				
SHT-Grad nach initialem GCS		2	1,621209	0,668804	3,92988	0,284831
<b>SAPS II</b>		<b>3</b>	<b>0,925256</b>	<b>0,867782</b>	<b>0,98654</b>	<b>0,017586</b>
APACHE II		4	1,106662	0,967871	1,26536	0,138255
<b>Stunden bis &gt; 50 % Ener- giebedarfsdeckung enteral</b>		<b>5</b>	<b>0,962692</b>	<b>0,927598</b>	<b>0,99911</b>	<b>0,044780</b>
Stunden bis erster Stuhlgang		6	0,994890	0,970331	1,02007	0,687893
Tage auf ICU		7	1,155161	0,781231	1,70807	0,469802
Sedierungstage		8	0,581699	0,325572	1,03932	0,067292
Beatmungstage		9	1,056719	0,776451	1,43815	0,725701
Geschlecht	1	10	2,519940	0,693734	9,15350	0,160216
Arrhythmie	0	11	0,274210	0,033065	2,27404	0,230614
Demenz	0	12	5,549282	0,312999	98,38543	0,242741
Betablocker	0	13	1,321821	0,278973	6,26301	0,725194
grampositiv	0	14	5,117534	0,471225	55,57671	0,179707
gramnegativ	0	15	1,883878	0,132678	26,74898	0,639885

Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Multivariatanalyse für Risikofaktoren, ein SIRS zu erleiden: Fett markiert  $\hat{=}$  Risikofaktor. Die Höhe des SAPS II-Score und die Höhe der Stundenanzahl, bis 50 % des Energiebedarfs enteral gedeckt wurden, waren Risikofaktoren bzw. potenziell beeinflussende Faktoren für das Auftreten eines SIRS bei SHT-Patienten.

### 3.14 Risikofaktoren für Sepsis

Tabelle 7: Risikofaktoren für Sepsis

Effekt	Sepsis – Odds-Ratio-Verteilung: BINOMIAL, Linkfunktion: LOGIT Modellerte Wahrscheinlichkeit für Sepsis = 0					
	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0 %	Ob. KG 95,0 %	P
Konstante		1				
SHT-Grad nach initialem GCS		2	1,0331	0,175313	6,09	0,971313
SAPS II		3	1,0988	0,971445	1,24	0,133888
APACHE II		4	0,8537	0,715979	1,02	0,078216
Stunden bis > 50 % Ener- giebedarfsdeckung enteral		5	0,9832	0,960193	1,01	0,162707
Stunden bis erster Stuhl- gang		6	0,9981	0,982120	1,01	0,822419
Tage auf ICU		7	1,1305	0,842729	1,52	0,413195
Sedierungstage		8	1,0623	0,805775	1,40	0,668349
Beatmungstage		9	0,9245	0,688437	1,24	0,601606
<b>Geschlecht</b>	<b>1</b>	<b>10</b>	<b>364,5503</b>	<b>2,992985</b>	<b>44402,81</b>	<b>0,016068</b>
KHK	0	11	2,2374	0,269492	18,58	0,455825
aHT	0	12	8,2525	0,819614	83,09	0,073270
Betablocker	0	13	2,8809	0,306684	27,06	0,354548
ACE-Hemmer	0	14	1,0826	0,114084	10,27	0,944862
<b>grampositiv</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>18,7178</b>	<b>1,274686</b>	<b>274,86</b>	<b>0,032597</b>
<b>gramnegativ</b>	<b>0</b>	<b>16</b>	<b>36,9733</b>	<b>2,556541</b>	<b>534,72</b>	<b>0,008082</b>

Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Multivariatanalyse für Risikofaktoren, eine Sepsis zu erleiden: Fett markiert  $\hat{=}$  Risikofaktor. Das männliche Geschlecht sowie das Vorhandensein von grampositiven und gram-negativen Bakterien wurden als Risikofaktoren bzw. potenziell beeinflussende Faktoren, eine Sepsis zu erleiden, identifiziert.

### 3.15 Risikofaktoren für schwere Sepsis

Tabelle 8: Risikofaktoren für schwere Sepsis

Effekt	schwere Sepsis – Odds-Ratio-Verteilung: BINOMIAL, Linkfunktion: LOGIT Modellierter Wahrscheinlichkeit für schwere Sepsis = 0					
	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0%	Ob. KG 95,0%	P
Konstante		1				
SHT-Grad nach initialem GCS		2	0	0,000030	5,143497E+00	0,153482
SAPS II		3	1	0,541704	1,122799E+00	0,181210
APACHE II		4	1	0,681608	3,211994E+00	0,321821
Stunden bis > 50 % Energiebedarfsdeckung enteral		5	1	0,858745	1,008595E+00	0,079880
Stunden bis erster Stuhlgang		6	1	0,981317	1,204075E+00	0,109914
Tage auf ICU		7	1	0,165146	1,668480E+00	0,274682
Sedierungstage		8	3	0,803087	8,681562E+00	0,109852
Beatmungstage		9	1	0,351113	1,357434E+00	0,282782
Geschlecht	1	10	7309529	0,008027	6,656120E+15	0,133211
aHT	0	11	0	0,003042	1,444404E+01	0,469369
IDDM	0	12	3	0,004649	2,587197E+03	0,712517
COPD	0	13	110921	0,002329	5,283276E+12	0,197795
Betablocker	0	14	0	0,000000	3,214426E+00	0,087104
<b>ACE-Hemmer</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>1446</b>	<b>1,622104</b>	<b>1,289163E+06</b>	<b>0,035770</b>
Antikoagulantien	0	16	18	0,195998	1,565610E+03	0,211649
grampositiv	0	17	0	0,000000	2,322326E+01	0,161996
gramnegativ	0	18	786	0,921385	6,698168E+05	0,052845

Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Multivariatanalyse für Risikofaktoren, eine schwere Sepsis zu erleiden: Fett markiert  $\hat{=}$  Risikofaktor. Die Einnahme von ACE-Hemmern wurde als Risikofaktor, für das Erleiden einer schweren Sepsis identifiziert.

### 3.16 Risikofaktoren für septischer Schock

Tabelle 9: Risikofaktoren für septischer Schock

Effekt	septischer Schock – Odds-Ratio-Verteilung: BINOMIAL, Linkfunktion: LOGIT Modellierte Wahrscheinlichkeit für septischer Schock = 0					
	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0%	Ob. KG 95,0%	P
Konstante		1				
SHT-Grad nach initialem GCS		2	0,458	0,004554	4,598469E+01	0,739632
SAPS II		3	0,921	0,693778	1,222305E+00	0,568302
APACHE II		4	0,960	0,502706	1,831857E+00	0,900582
Stunden bis > 50 % Energiebedarfsdeckung enteral		5	0,966	0,909438	1,026534E+00	0,265974
Tage auf ICU		6	0,815	0,367862	1,804023E+00	0,613269
Stunden bis erster Stuhlgang		7	1,027	0,971013	1,085506E+00	0,354726
Sedierungstage		8	1,759	0,793370	3,901452E+00	0,164430
Beatmungstage		9	0,840	0,391977	1,799856E+00	0,653748
Geschlecht	1	10	5308,727	0,000943	2,989960E+10	0,279475
aHT	0	11	1,290	0,015631	1,064800E+02	0,909924
IDDM	0	12	7,349	0,013793	3,915507E+03	0,533499
COPD	0	13	1107,041	0,000240	5,116784E+09	0,370673
Betablocker	0	14	0,013	0,000017	9,990312E+00	0,200792
ACE-Hemmer	0	15	23,351	0,102315	5,329392E+03	0,255473
grampositiv	0	16	0,071	0,000067	7,524699E+01	0,456344
<b>gramnegativ</b>	<b>0</b>	<b>17</b>	<b>244,368</b>	<b>1,443771</b>	<b>4,136085E+04</b>	<b>0,035708</b>

Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Multivariatanalyse für Risikofaktoren, einen septischen Schock zu erleiden: Fett markiert  $\hat{=}$  Risikofaktor. Das Vorhandensein von gramnegativen Bakterien korreliert mit dem wahrscheinlichen Eintreten eines septischen Schocks.

### 3.17 Risikofaktoren für Versterben auf ICU

Tabelle 10: Risikofaktoren für Versterben auf ICU

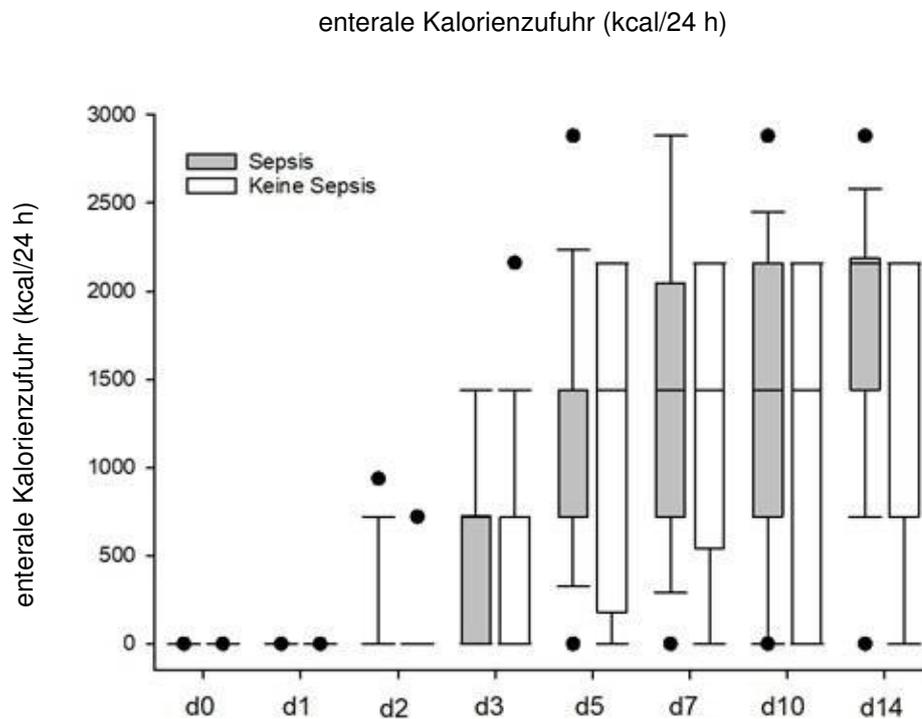
Effekt	verstorben auf ICU – Odds-Ratio-Verteilung: BINOMIAL, Linkfunktion: LOGIT Modellerte Wahrscheinlichkeit für verstorben auf ICU = 0					
	Stufe v. Effekt	Spalte	Odds Ratio	Unt. KG 95,0%	Ob. KG 95,0%	P
Konstante		1				
SHT-Grad nach initialem GCS		2	0,0120	0,000077	1,88	0,086302
Alter		3	0,9594	0,886592	1,04	0,302451
SAPS II		4	0,8798	0,771034	1,00	0,057354
APACHE II		5	1,0573	0,873272	1,28	0,567890
<b>Stunden bis erster Stuhlgang</b>		<b>6</b>	<b>1,0898</b>	<b>1,007094</b>	<b>1,18</b>	<b>0,032721</b>
Arrhythmie	0	7	102,4663	0,162958	64429,87	0,159092
aHT	0	8	5,6709	0,019296	1666,61	0,549528
Betablocker	0	9	184,1444	0,715638	47383,16	0,065502
ACE-Hemmer	0	10	0,0034	0,000006	2,01	0,081007

Tabelle 10 zeigt, dass die vergangenen Stunden bis zum ersten Stuhlgang ein Risikofaktor bzw. potenziell beeinflussender Faktor für das Versterben der Patienten auf der ICU sind. Fett markiert  $\hat{=}$  Risikofaktor.

### 3.18 Gruppenvergleich „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“

Das Kollektiv wurde in ausgewählten Schlüsselkategorien nochmals in zwei Gruppen unterteilt: „Sepsis“ und „keine Sepsis“. Dargestellt wird hier der direkte Vergleich der Gruppen in Bezug auf die enterale Kalorienzufuhr via Magensonde, gastrales Residualvolumen, Insulinbedarf und SOFA-Score.

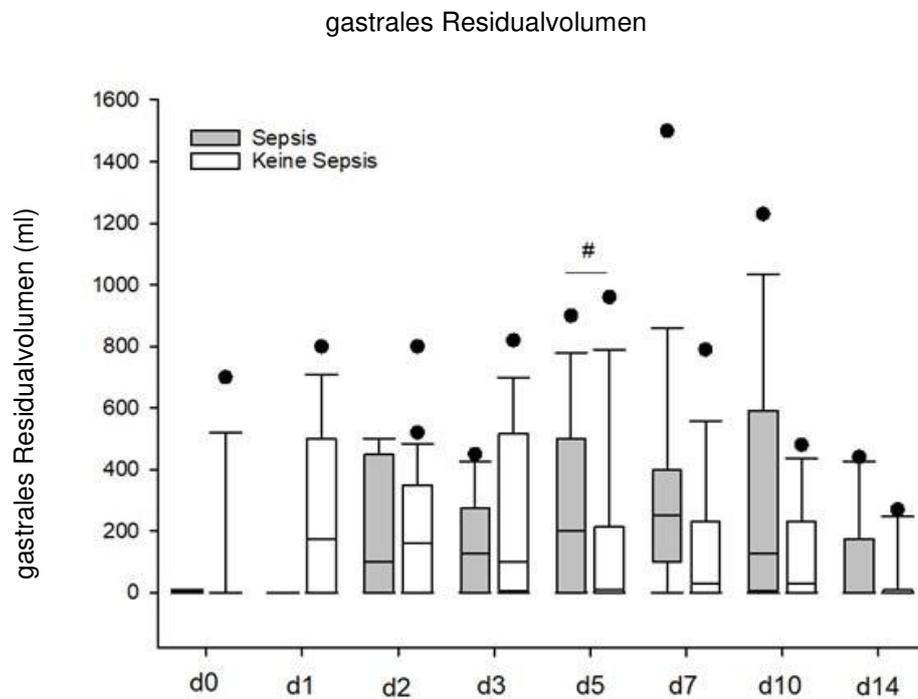
### 3.18.1 Enterale Kalorienzufuhr via Magensonde



**Abbildung 14: Enterale Kalorienzufuhr via Magensonde**

Die Abbildung zeigt die enterale Kalorienzufuhr via Magensonde bei Patienten mit und ohne Sepsis. Bei beiden Gruppen ist zu erkennen, dass der enterale Kostaufbau erst ab dem zweiten Behandlungstag begonnen wurde. Einzig am fünften Behandlungstag ist eine Abweichung zwischen den beiden Gruppen darstellbar. Alle anderen Behandlungstage zeigen kaum Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Sepsis. Ab dem siebten Behandlungstag ist das Maximum der enteralen Kalorienzufuhr auf einem annähernd gleichbleibend hohen Niveau.

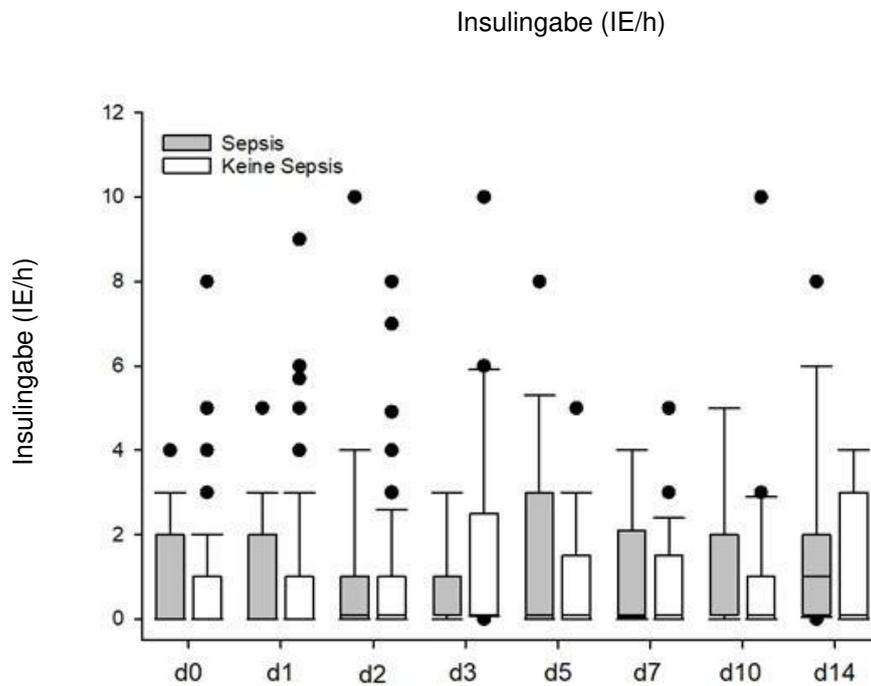
### 3.18.2 Gastrales Residualvolumen



**Abbildung 15: Gastrales Residualvolumen**

Das Verhältnis des gastralen Residualvolumens ist an den einzelnen Behandlungstagen sehr unterschiedlich. Die Medianwerte des gastralen Residualvolumens von Sepsispatienten waren an den meisten Behandlungstagen höher als die von Patienten ohne Sepsis. Ein signifikanter Unterschied konnte am Tag fünf und sieben gezeigt werden.

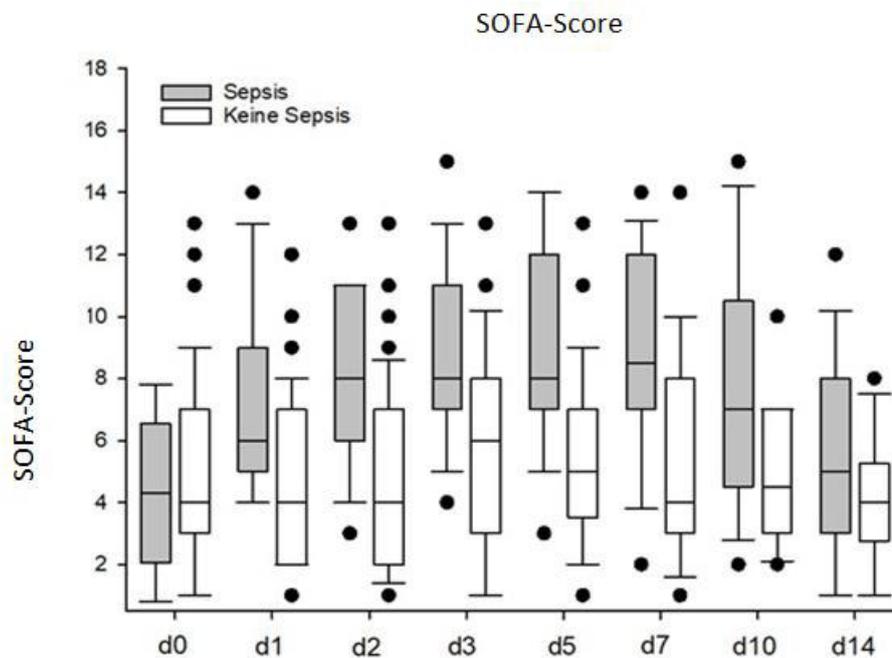
### 3.18.3 Insulinbedarf



**Abbildung 16: Insulingabe**

Abbildung 16 zeigt, dass der Insulinbedarf sich zwischen Patienten mit und ohne Sepsis im Behandlungsverlauf nicht stark unterschied. Die Insulingabe zu Behandlungsbeginn entspricht in etwa einer ähnlichen Menge wie gegen Behandlungsende.

### 3.18.4 SOFA-Score



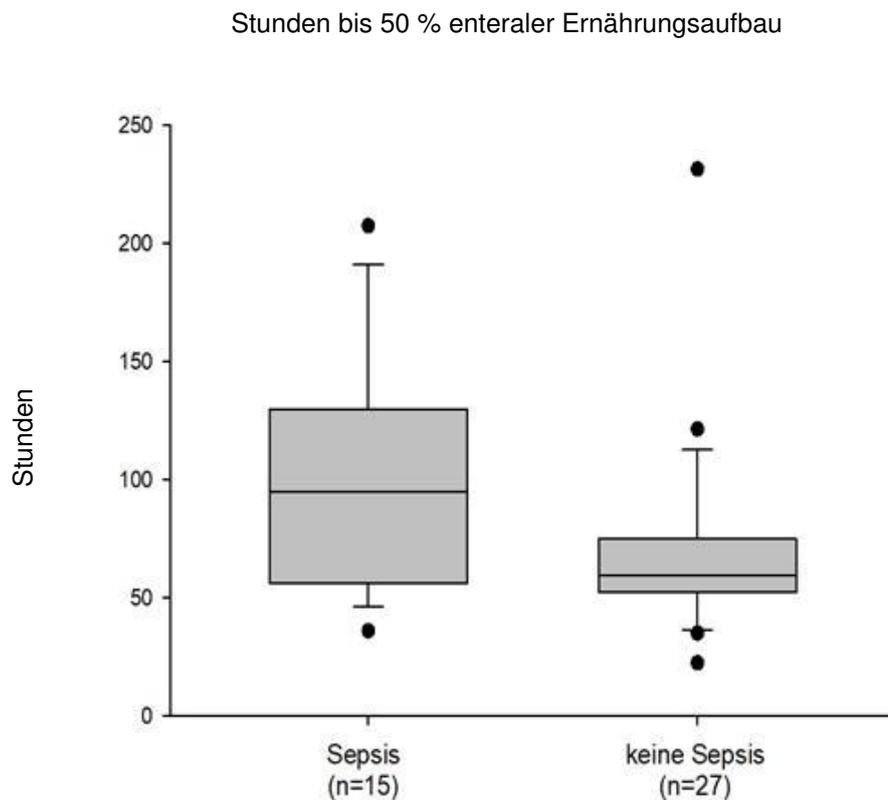
**Abbildung 17: SOFA-Score**

In der hier dargestellten Abbildung zeigt sich, dass sich der Schweregrad des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit und ohne Sepsis deutlich unterscheidet. Sepsispatienten haben von Behandlungstag eins an einen höheren SOFA-Score als Patienten ohne Sepsis. Das Maximum des SOFA-Scores liegt bei beiden Gruppen zwischen dem dritten und siebten Behandlungstag. Gegen Ende des untersuchten Behandlungszeitraumes sinkt der SOFA-Score in beiden Gruppen wieder.

Zusammenfassend zeigt der direkte Vergleich, dass die Kalorienzufuhr via Magensonde ab dem zweiten Behandlungstag begonnen wurde und die Medianwerte des gastralen Residualvolumens von Sepsispatienten an den meisten Behandlungstagen höher waren. Der Insulinbedarf unterschied sich kaum. Sepsispatienten zeigten ab dem ersten Behandlungstag einen deutlich höheren SOFA-Score.

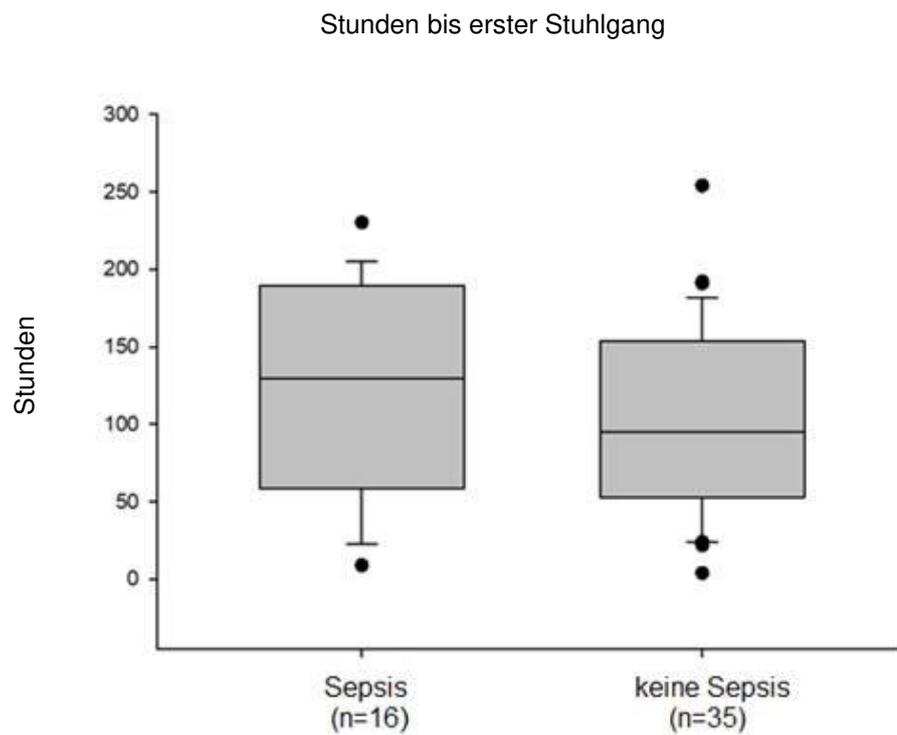
### 3.19 Kumulative Daten „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“

Weiter wurden zusätzlich kumulative Daten des Kollektives, untergliedert in „Sepsis“ und „keine Sepsis“, „sediert“ und „nicht sediert“, „verstorben“ und „nicht verstorben“ in den Bereichen „Stunden bis 50 % enteraler Ernährungsaufbau“ und „Stunden bis erster Stuhlgang“ verglichen, um diese Risikofaktoren für eine Sepsis weiter retrospektiv zu untersuchen.



**Abbildung 18: Stunden bis 50 % enteraler Ernährungsaufbau: „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“**

In dieser Abbildung werden die Kollektive von Patienten mit und ohne Sepsis verglichen. Dargestellt ist hier ein Vergleich der beiden Gruppen mit der Anzahl der Stunden, bis 50 % des enteralen Ernährungsaufbau erfolgt sind. Patienten mit Sepsis erreichten erst später 50 % des Ernährungsziels. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.



**Abbildung 19: Stunden bis erster Stuhlgang: „Sepsis“ vs. „keine Sepsis“**

Diese Abbildung zeigt den Vergleich der beiden Gruppen in Bezug auf die Dauer bis zum ersten Stuhlgang. Die Dauer bis zum ersten Stuhlgang war vergleichbar zwischen den beiden Gruppen.

### 3.20 Kumulative Daten „sedierte“ vs. „nicht sediert“

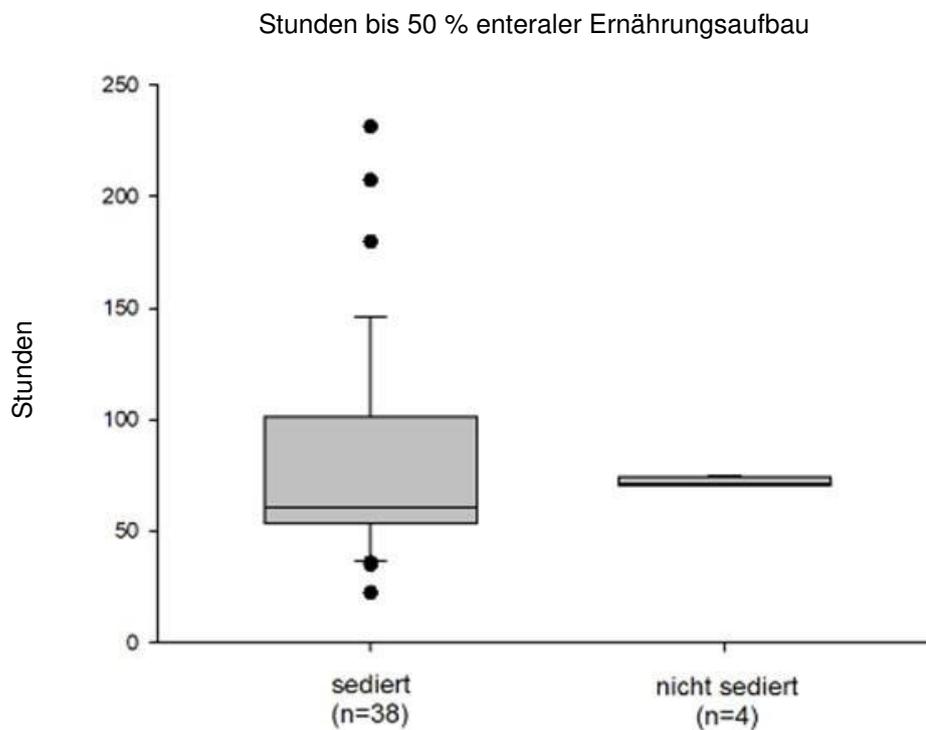
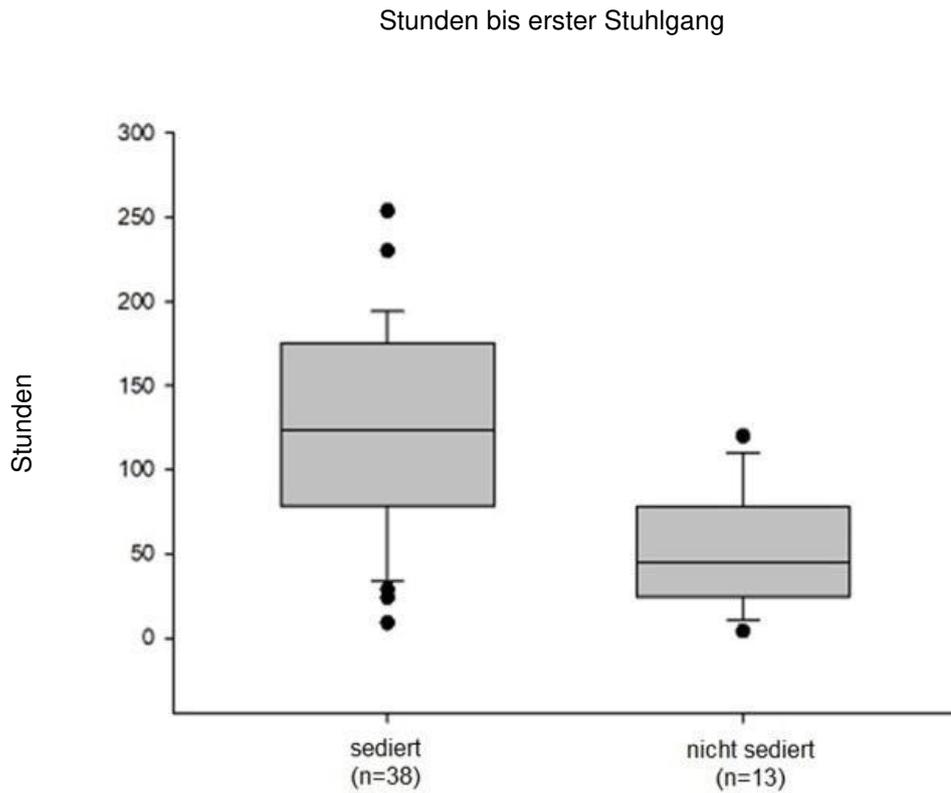


Abbildung 20: Stunden bis 50 % enteraler Ernährungsaufbau: „sedierte“ vs. „nicht sediert“

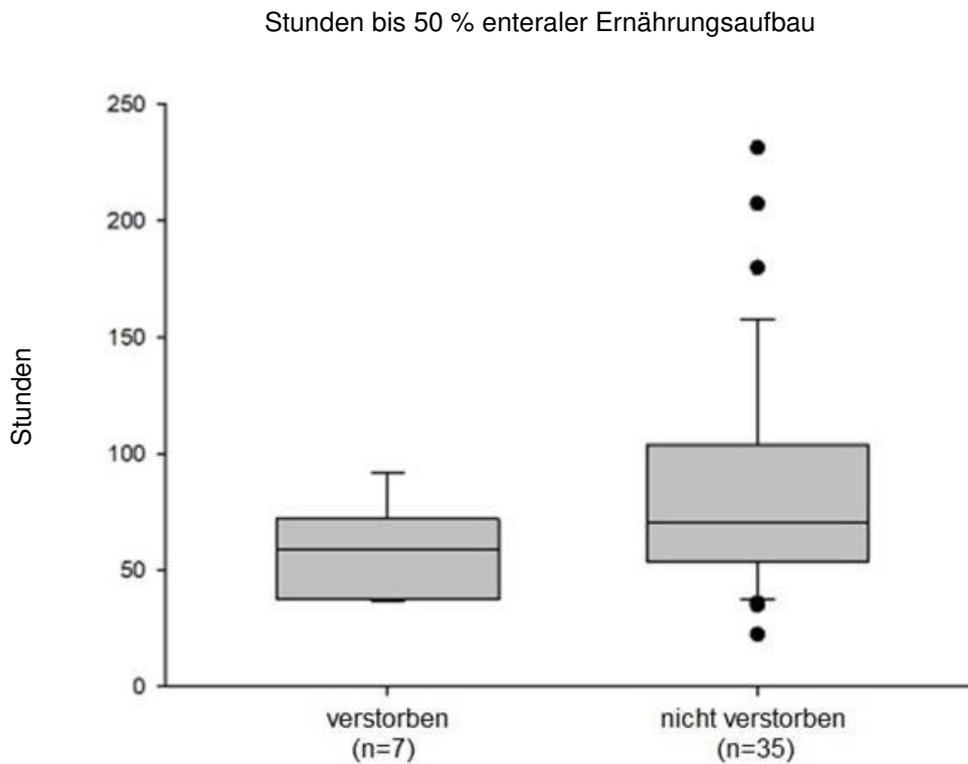
Diese Abbildung zeigt den Ernährungsaufbau im Vergleich zwischen sedierten und nicht sedierten Patienten. Es zeigt sich, dass bei sedierten Patienten die Zeitspanne, bis zur adäquaten Ernährung größer ist. Die Daten von nicht sedierten Patienten sind in diesem Punkt kaum verwertbar gewesen und sind somit nicht signifikant.



**Abbildung 21: Stunden bis erster Stuhlgang: „sediert“ vs. „nicht sediert“**

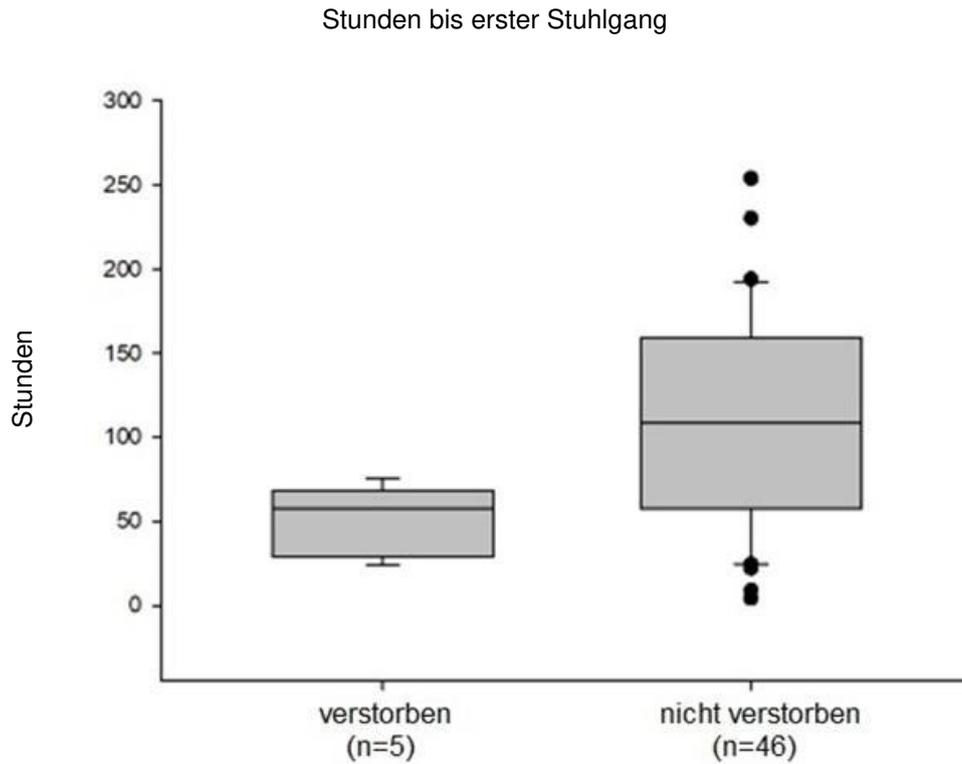
In dieser Abbildung ist zu sehen, dass bei sedierten Patienten wesentlich mehr Stunden bis zum ersten Stuhlgang vergehen als bei nicht sedierten Patienten.

### 3.21 Kumulative Daten „verstorben“ vs. „nicht verstorben“



**Abbildung 22:** Stunden bis 50 % enteraler Ernährungsaufbau: „verstorben“ vs. „nicht verstorben“

Diese Abbildung zeigt, dass nicht verstorbene Patienten im Durchschnitt etwas später auf 50 % Ernährungsaufbau gekommen sind als später Verstorbene.



**Abbildung 23: Stunden bis erster Stuhlgang: „verstorben“ vs. „nicht verstorben“**

Diese Abbildung zeigt, dass die Stundenzahl bis zum ersten Stuhlgang bei nicht verstorbenen Patienten etwas höher liegt als bei verstorbenen Patienten.

## 4 Diskussion

### 4.1 Charakterisierung des Kollektivs

Bei der Charakterisierung des Kollektivs wurde darauf geachtet, dass ausschließlich Patienten ausgewählt wurden, die aufgrund eines traumatischen Geschehens oder Unfalls und eines daraus erfolgten SHT in die Universitätsklinik Göttingen eingeliefert worden waren (siehe Tabelle 1). Das Vorerkrankungsspektrum zeigte sich über die unterschiedlichen Schweregrade des SHT hinweg als gering. Dies war für die Dateninterpretation sehr wichtig, da Vorerkrankungen, Alter, etc. stark beeinflussende Faktoren darstellen. SHT sind generell altersunabhängig, das heißt, sie können in allen Altersstufen auftreten, allerdings mit meist unterschiedlichen Folgen für die entsprechende Altersstufe. Trotzdem zeigte sich, dass vor allem Patienten ab einem Alter von ca. 60 Jahren den Großteil der untersuchten Fälle ausmachten. Hier lässt vermuten, dass ein zunehmendes Alter auch das Unfallrisiko erhöht.

Auffallend war, dass unter den untersuchten Fällen ein Großteil der Betroffenen männlich war. Der durchschnittliche *Body-Mass-Index* war bei fast allen Patienten – unabhängig vom SHT-Schweregrad – im Sinne einer Adipositas erhöht und steht somit im guten Bezug zur deutschen Gesamtbevölkerung.

Die Aussagekraft von SAPS II und APACHE II ist im untersuchten Datensatz sehr gut nachvollziehbar. Die Sterblichkeitsrate stieg mit Zunahme des SHT-Schweregrads (Tabelle 5). Patienten mit schwerem SHT verblieben zudem erwartungsgemäß eine längere Zeit auf Intensivstation und waren somit auch vital gefährdeter als Patienten mit nur einem leichten SHT, die nach kurzer ärztlicher Betreuung das Krankenhaus wieder verlassen konnten.

Der Großteil der Patienten wurde enteral via Magensonde ernährt. Einige wenige Patienten konnten sich auch oral ernähren. Die Menge an oral zu sich genommener Nahrung ließ sich jedoch nur schwer ermitteln. Nicht ausreichende oder auch fehlende Dokumentation war dafür verantwortlich. Die durchschnittliche Dauer, bis ein Patient mit mehr als 50 % seiner Energiebedarfsdeckung versorgt worden war, betrug im Untersuchungszeitraum 80,9 Stunden. Auch im weiteren stationären Verlauf konnte der Energiebedarf häufig nicht enteral gedeckt werden. Dies ist insofern bedeutend, als Studiendaten darauf hindeuten, dass eine hypokalorische Ernährung die Mortalität und Morbidität von kritisch Kranken

erhöhen kann. Im Umkehrschluss kann eine frühe enterale Ernährung mit einer Verbesserung der Mortalität einhergehen (Zarbock et al. 2008). Ein weiterer Hinweis auf eine gastrointestinale Dysfunktion ist, dass es im Durchschnitt 106,3 Stunden bis zum ersten Stuhlgang dauerte. Gastrointestinale Dysfunktion bei kritisch kranken Patienten steht wahrscheinlich in direktem Zusammenhang mit einer Störung der intestinalen Immunabwehr. Der Gastrointestinaltrakt stellt das größte Reservoir an Lymphozyten dar, die Zytokine und Mediatoren produzieren, welche das intestinale Immunsystem steuern und regulieren (Rombeau und Takala 1997). Auch die epitheliale Barrierefunktion wird durch Mangelernährung stark beeinträchtigt (Wang et al. 2011).

Die Einführung von detaillierten Ernährungsprotokollen kann das Outcome des Patienten verbessern, um potenzielle neurologische und infektiologische Komplikationen zu verhindern (Zarbock et al. 2008). Derartige Protokolle wurden bei den untersuchten Patienten nicht verwendet.

## 4.2 Vorerkrankungen und Medikation

Die relevanten Vorerkrankungen waren im untersuchten Patientenkollektiv gering ausgeprägt, da die Patienten weitgehend gesund bzw. medikamentös mit wenigen Medikamenten eingestellt waren. Dem Durchschnittsalter entsprechend litten grob ein Drittel an arteriellem Hypertonus, KHK-Beschwerden sowie Arrhythmien (siehe Abbildung 2). Ähnlich verhielt es sich bei der dazu passenden Medikation: Antikoagulantien, ACE-Hemmer und Betablocker wurden von ungefähr einem Drittel der Patienten eingenommen (siehe Abbildung 3). Auch wenn beide Faktoren – allgemein betrachtet – eine große Rolle im Hinblick auf Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten spielen (insbesondere die Einnahme von Antikoagulantien), ist bei der geringen Prävalenz in diesem Kollektiv ein Einfluss auf die Outcome-Parameter unwahrscheinlich.

## 4.3 Infektfokus

Die Auswertung der mikrobiologischen Befunde zeigte, dass 72 % der nachgewiesenen Bakterien in der Lunge (Tracheal-/Bronchialsekret) identifiziert werden konnten (siehe Abbildung 4). Dies ist in Übereinstimmung mit mehreren Untersuchungen, die dargestellt haben, dass der häufigste Infektfokus bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation die Lunge ist. Als Hauptursache hierfür sind vor allem gramnegative Bakterien zu sehen. So kam eine aktuelle Studie zu dem Ergebnis, dass 61 % der früh intubierten Patienten mit

schwerem SHT, therapeutischer Hypothermie und Magenaspilation eine Pneumonie entwickelten und somit in einen kritischen Zustand eingeteilt wurden (Esnault et al. 2017). Endotoxine wurden vor allem bei Patienten mit Schock und akutem Organversagen nachgewiesen – unabhängig vom Alter, Geschlecht oder den SAPS-Werten (Guidet et al. 1994). Da die meisten Patienten von Beginn an schutzintubiert und somit auch künstlich beatmet wurden, ist eine primäre pulmonale Infektionsquelle nachvollziehbar. Intestinale Keime als nachweisliche Auslöser einer Infektion konnten für die Bakterienstämme *Bacteroides species*, *Enterococcus species* und *Chlostridium difficile* weitgehend ausgeschlossen werden. Ausschließlich *Enterococcus species* war bei neun Patienten nachgewiesen worden. Im Bronchialsekret gilt dies bei nicht immunsupprimierten Patienten als Kolonisation ohne infektiologischen Wert. Bei 33 Patienten wurden grampositive Erreger gefunden. Bei 23 Patienten konnten gramnegative Keime nachgewiesen werden. Bei einem Großteil der Patienten war kein mikrobiologischer Nachweis geführt worden.

Der zweithäufigste Keimnachweis bzw. Infektfokus mit 14 % stammte aus dem Urogenitaltrakt. Dies könnte sich auf die standardisierte Harndrainage der sedierten Patienten zurückführen lassen.

Chirurgische Wunden wurden bei 10 % der mikrobiologischen Befunde als Infektionsort bestätigt. Oft konnte auch eine Kombination aus verschiedenen Keimnachweisen dargestellt werden. Vor allem die Kombination Lunge und Wundabstrich sowie Lunge und Urogenitaltrakt kamen häufiger vor.

#### 4.4 CRP

Sofern es die dokumentierten Daten zuließen, wurden bei allen Patienten die gemessenen Konzentrationen des CRP analysiert. Dieses Protein wird in der Leber gebildet, zählt zu den Akute-Phase-Proteinen und ist bei akuten Entzündungsprozessen im Körper erhöht. Sehr hohe Werte können ebenso für eine bakterielle Infektion sprechen. In Abbildung 5 wurden die gemessenen CRP-Werte grafisch dargestellt. Es ist erkennbar, dass die meisten Patienten bei Einlieferung Normwerte aufwiesen. Dies ist im Einklang mit dem akuten Krankheitsbild SHT, da die Patienten ohne nennenswerte Vorerkrankungen in die Universitätsklinik Göttingen eingeliefert wurden. Von allen 107 untersuchten Patienten entwickelten 19 eine Sepsis. In Abbildung 5 wird auch der zeitliche Entwicklungsverlauf bzgl. der CRP-Werte aufgezeigt. Es ist zu erkennen, dass nur vereinzelt hohe CRP-Werte gemessen wurden, beginnend ab dem zweiten Aufenthaltstag auf der Intensivstation. Dabei stiegen die gemessenen Werte alle sprunghaft ab dem zweiten Behandlungstag an und befanden sich im Mittelwert zwischen 150 und 200 mg/l. Als Zielparameter wurde

CRP nicht ausgewählt, da der Wert zum einen nicht regelmäßig mitbestimmt bzw. dokumentiert wurde und zum anderen als Akute-Phase-Protein nicht spezifisch mit dem Auftreten einer Sepsis korreliert.

#### **4.5 PCT**

PCT ist das Prohormon des Kalzitons und wird in den C-Zellen der Schilddrüse als Vorläuferprotein gebildet und proteolytisch zum funktionsfähigen Hormon gebildet. PCT ist von diagnostischer Bedeutung, da es vor allem bei bakteriellen Infektionen freigesetzt wird und ist somit sehr spezifisch für eine Sepsis oder systemisch verlaufende Erkrankungen. Bei dieser Untersuchung ergab sich ein ähnliches Bild wie beim CRP: Ein Anstieg im Serumspiegel wurde erst ab Behandlungstag 2 mit einigen Ausreißerwerten signifikant erkennbar (siehe Abbildung 6). Es wurden nur wenige Laboraufträge zur PCT-Bestimmung bei diesem Kollektiv gestellt, da es kein Routine-Parameter ist, sondern nur bei Verdacht auf einen Infekt zur Diagnose der Sepsis bestimmt wird. Aufgrund der hohen Spezifität konnte bei allen Patienten mit stark erhöhten PCT-Werten auch eine Sepsis oder gar auch eine schwere Sepsis mit septischen Schock klinisch nachgewiesen werden. Der Großteil der untersuchten Patienten hatte keinen erhöhten PCT-Serumspiegel, bzw. es wurde keine Indikation für die kostenintensive Laboruntersuchung gestellt.

#### **4.6 GIF-Score**

Der GIF-Score (Tabelle 2) ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Informationen bezüglich des gastrointestinalen Systems besser einschätzen zu können. Gastrointestinale Fehlfunktionen während des Aufenthaltes auf einer Intensivstation sind signifikant mit der 90-Tage-Sterblichkeitsrate verbunden (Reintam et al. 2008). Die selbe Arbeitsgruppe um Reintam et al. (2008) hat postuliert, dass gastrointestinale Fehlfunktionen die Heilungschancen des Patienten signifikant beeinflussen. Weiter spielen sie eine wichtige Rolle bei Multiorganversagen und können gut mithilfe des GIF-Scores eingestuft werden. Die dadurch verursachte Sterblichkeitsrate kann sehr zuverlässig vorhergesagt werden.

Im untersuchten Patientenkollektiv haben Symptome, die den Score bilden, allerdings eine eher untergeordnete Rolle gespielt. Die Auswertung zeigt, dass die sich untersuchten Patienten während des Untersuchungszeitraums immer zwischen den Werten 0 und 1 befanden (Abbildung 7). Dies ist auch dadurch beeinflusst, dass die enterale Ernährung meist erst ab dem dritten Behandlungstag begonnen wurde und viele Patienten zuvor nicht ernährt wurden. Weiter ist zu erkennen, dass während der Behandlungstage 3, 5 und 7 viele Patienten mit noch unzureichender Kalorienanzahl, also hypokalorisch, ernährt wurden. Diese klinische Realität steht im Einklang mit den Studienergebnissen und daraus formulierten Empfehlungen aus dem Jahr 2008: Eine unterstützende Ernährung innerhalb fünf Tagen nach Trauma reduziert signifikant die Sterberate innerhalb der ersten zwei Wochen. Die Ernährungsmenge steht im direkten Zusammenhang mit der Sterblichkeitswahrscheinlichkeit des Patienten (Härtl et al. 2008). Ab Behandlungstag 10 ist wieder eine Normalisierung des GIF-Score zu erkennen. Dies deutet darauf hin, dass entweder viele Patienten wieder in der Lage waren, ihre normale tägliche Kalorienzufuhr oral zu sich zu nehmen oder durch enterale Zufuhr (Magensonde) dabei unterstützt wurden.

#### 4.7 Insulinbedarf

Hyperglykämie ist ein häufiges Problem bei Patienten mit neurologischen Krankheitsbildern wie SHT oder Apoplex (Wang et al. 2017). Die Stoffwechselstörung ist mit einer erhöhten Morbidität und Sterblichkeitsrate sowie einem schlechteren neurologischen Outcome nach SHT assoziiert (Bilotta et al. 2007; Walia und Sutcliffe 2002; Park et al. 2016). Bei kritisch kranken Patienten mit SHT ist eine Hyperglykämie mit verbundener Insulinresistenz sehr häufig, auch wenn die Patienten zuvor keine Diabetes-Erkrankung hatten (Hamlin et al. 2001).

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv lag der mittlere Insulinbedarf bzw. die Insulinverabreichung meist zwischen 0 und 2 ml/h entsprechend IE/h. An den Behandlungstagen 0, 1 und 5 war der Insulinbedarf jeweils am höchsten (Abbildung 8).

Die Ergebnisse von Wang et al. (2017) zeigen auf, dass eine intensive Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie eine reduzierte Infektionsrate sowie eine verkürzte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mit zugleich besserem neurologischen Outcome bedingt. Die Sterblichkeitsrate blieb weitgehend gleich. Auch die Arbeitsgruppe um Bilotta et al. (2008) fand heraus, dass hypoglykämische Episoden bei Patienten mit initialem SHT unter intensiver Insulintherapie häufiger vorkamen als in der Kontrollgruppe mit konventioneller Insulintherapie. Die intensive Insulintherapie kann unter einem sehr genauen Monitoring abnormalen oxidativen Stress und neuronalen Glukosestoffwechsel

verhindern. Eine Hypoglykämie gilt es allerdings zu vermeiden. Die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation wurde dadurch auch hier verkürzt. Die Infektionsrate blieb jeweils gleich. Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Green et al. (2010), die besagen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen einer intensiven und einer konventionellen Insulintherapie bei kritisch Kranken mit neurologischer Erkrankung gibt. Lediglich die Häufigkeit von Hypoglykämie war bei der intensiven Insulintherapie erhöht.

Die Untersuchung unseres Patientenkollektivs zeigt auf, dass der Großteil der Patienten eine weitgehend ähnliche Insulinmenge verabreicht bekam. Aber es gab auch hier wieder Ausreißer, die auf die rund 10 % der Patienten mit diabetischer Grunderkrankung hinweisen könnten. Ein erhöhter Insulinbedarf weist auf einen erhöhten katabolen Stoffwechsel hin. Kritisch kranke Patienten zeigen im Rahmen der neuroprotektiven Zentralisierung oft einen vermehrten Stoffwechsel auf. Das könnte ein Erklärungsversuch sein, warum der Insulinbedarf an den Behandlungstagen 0, 1 und 5 erhöht ist.

#### 4.8 Enterale Energiebedarfsdeckung

Ein wesentlicher Bestandteil dieser Untersuchung war die Berechnung der Zeit, die es benötigte, bis der theoretisch zugrunde gelegte gewichtsadaptierte Wert des Tagesbedarfs in Kilokalorien zu 50% tatsächlich gedeckt wurde. Mithilfe der extra dafür entwickelten Tabelle 3 konnten Aussagen darüber getroffen werden, wie viel Kilokalorien dem Patienten verabreicht wurden. Diese Tabelle berücksichtigt nur den durchschnittlichen Kalorienbedarf. Individuelle Daten, wie das gastrale Residualvolumen nach Verabreichung der Sondenkost wurden hier nicht berücksichtigt. Ein hohes gastrales Residualvolumen führte indirekt jedoch zu Verzögerungen im Kostaufbau, da die Laufrate der Sondenkost gemäß des geltenden Pflegestandards dann nicht erhöht und ggf. sogar verringert wurde. Eine gesonderte Auswertung des gastralen Residualvolumens zeigt Abb. 15. Zwei verschiedene enterale Ernährungspräparate kamen zur Anwendung: das Standardpräparat zur normokalorischen Sondenernährung Nutrison Energy Multifibre® (1,5 kcal/ml) oder ein Alternativpräparat zur hyperkalorischen Ernährung Nutrison Concentrated® (2 kcal/ml) (Fa. Nutricia GmbH, Erlangen).

Patienten mit schwerem SHT verbrauchen mehr Kalorien bzw. haben im Rahmen des fortgeschrittenen Postaggressionsstoffwechsels einen höheren Proteinstoffwechsel, auch aufgrund der gesteigerten Immunaktivität gegen nosokomiale Erreger (Acosta-Escribano et al. 2010).

Die Datenauswertung (Abbildung 9) zeigt, dass das untersuchte Patientenkollektiv in den ersten Tagen des Aufenthaltes auf der Intensivstation keine Ernährung bekam. Das wider-

spricht den Untersuchungsergebnissen von Chiang et al. (2011), welche besagen, dass eine möglichst frühe enterale Ernährung innerhalb von 48 Stunden posttraumatisch eine klinische Mangelernährung und bakterielle Translokation aus dem Magen-Darm-Trakt reduziert. Gleichzeitig wird das Outcome von SHT-Patienten verbessert (Chiang et al. 2011).

Die Arbeitsgruppe um Zarbock et al. (2008) unterteilte SHT-Patienten nach ihren GCS-Werten und untersuchte ab wann eine enterale Ernährung stattgefunden hatte. Ein wichtiger Grund, weshalb in den ersten Tagen noch keine Ernährung stattgefunden hatte, waren u. a. noch ausstehende Untersuchungsergebnisse. Aber auch hier wird betont, dass eine frühe Ernährung die Sterberate signifikant reduziert.

In einer epidemiologischen Studie von Stroud et al. (2003) wird beschrieben, dass eine hypokalorische Ernährung auch in britischen Intensivstationen ein häufiges Phänomen ist.

In dieser Untersuchung konnten nur Daten von enteral ernährten Patienten berücksichtigt werden. Wie bereits erwähnt, wurden Mahlzeiten von Patienten, die bei Bewusstsein waren, aufgrund inkonsistenter Dokumentation nicht berücksichtigt.

Die Untersuchung von Wang et al. (2013) befasste sich mit einer Gegenüberstellung von Studien, welche die Ernährung von Patienten mit SHT untersucht haben. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass parenterale Ernährung einen geringen Vorteil gegenüber der enteralen Ernährung im Bezug auf den Krankheitsverlauf aufweist. Hierbei ist zu beachten, dass es in diesem Zusammenhang kein Entweder-oder geben kann, sondern eine parenterale Ergänzung von unzureichender enteraler Ernährung ab einem noch zu bestimmenden Zeitpunkt (z. B. ab Tag 3-5 des Intensivaufenthalts) momentan die empfohlene Ernährungsstrategie ist. Unstrittig ist, dass eine enterale Ernährung eine sinnvolle Maßnahme ist, um die Funktion des Gastrointestinaltraktes aufrechtzuerhalten. Letztendlich haben beide Ernährungsarten ihre spezifischen Vor- und Nachteile.

In Hinblick auf den Infektfokus deckt sich die Studie von Wang et al. (2013) mit dem Ergebnis, dass der Hauptinfektfokus pulmonalen Ursprungs ist.

Bakterielle Translokation vom Darm in den systemischen Kreislauf kritisch kranker Patienten wird häufig in kausalen Zusammenhang mit Ernährung gebracht (Hietbrink et al. 2009). Hietbrink und Kollegen haben sich mit dem Zusammenhang von systemischer Inflammation und intestinaler Permeabilität beschäftigt. Entzündungen jeglichen Ursprungs verursachen parazelluläre Veränderungen. Weiter wird beschrieben, dass bei anhaltendem Schock Enterozyten verletzt werden, Apoptose und Nekrose auftreten können und zu einer gesteigerten Permeabilität der Magen-Darm-Wand

beitragen. Es scheint plausibel, dass während einer systemischen Entzündung eine Dysfunktion des gesamten Magen-Darm-Trakts möglich ist.

Die Arbeitsgruppe um Zhu et al. (2014) fand im Rattenmodell heraus, dass mitochondriale Enterozyten und deren Enzymaktivitäten bei zerebralen Läsionen gestört sind. Diese Störung könnte eine wichtige Rolle bei SHT-Patienten mit gastrointestinaler Dysfunktion spielen und gilt es zur Übertragung vom Rattenmodell auf den Menschen noch weiter zu untersuchen.

Die Wichtigkeit eines funktionierenden Magen-Darm-Traktes in Bezug auf neuronale Aktivitäten wurde von Breen et al. (2011) näher beschrieben: Für die Regulierung des Lipidhaushaltes scheint es einen ähnlichen biochemischen Signalweg zwischen Gehirn und Gastrointestinaltrakt zu geben.

Abschließend kann gesagt werden, dass das Patientenkollektiv im Untersuchungszeitraum spät und hypokalorisch ernährt wurde. Die Gründe hierfür können sehr unterschiedlich sein und lassen sich in einem retrospektiven Ansatz nicht definitiv klären, was für eine noch genauere Analyse der enteralen Energiebedarfsdeckung sehr interessant gewesen wäre.

#### **4.9 Gastrales Residualvolumen**

Die Mehrheit unserer untersuchten Patienten zeigte ein geringes gastrales Residualvolumen während der ersten 14 Untersuchungstage. Die wenigen Patienten, die einen messbaren und protokollierten Rückfluss hatten, befanden sich im Mittelwert meist zwischen 200 und 300 ml/Tag (Abbildung 10). Wichtig ist hierbei, dass das gastrale Residualvolumen von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie ist. Die Ernährungstoleranz sollte regelmäßig neu bewertet werden, insbesondere, wenn eine schwache Magenmotilität vermutet wird, da somit ein erhöhter gastroesophagealer Reflux mit einhergehender Steigerung der nosokomialen Infektrate und Pneumonierisiko besteht (Acosta-Escribano et al. 2010). Ein erhöhtes gastrales Residualvolumen bedingt die häufigsten gastrointestinalen Komplikationen – Reflux und Aspiration – bei enteral ernährten Patienten (Nguyen et al. 2008). Ob und wie häufig das gastrale Residualvolumen kontrolliert werden sollte ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Eine Studie von Montejo et al. (2010) zeigte, dass ein Residualvolumen von 200 ml verglichen mit einem Residualvolumen von 500 ml keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die nosokomiale Infektionsrate bzw. auf die Häufigkeit der Entstehung einer Pneumonie mit sich bringt. SHT-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für gastroösophageale Nebenwirkungen zum einen wegen des SHT an sich und zum anderen wegen der neuroprotektiven

Therapie zur Senkung der intrakraniellen Hypertension. Anders als man es erwarten könnte, ergaben sich keine Unterschiede zwischen einer transpylorischen und einer gastroenteralen Ernährung (Acosta-Escribano et al. 2010).

Beim untersuchten Patientenkollektiv war zu beobachten, dass der Magenreflux binnen der ersten drei Tage auf ein Maximum angestiegen und bis Behandlungstag 14 wieder weitgehend abgefallen war. Dieses Ergebnis deckt sich mit der oben beschriebenen Aussage, dass der Magenreflux zum einen durch die Schwere des SHT an sich und zum anderen durch die medikamentöse Therapie stark beeinflusst werden kann.

#### 4.10 SOFA-Score

Auch der SOFA-Score wurde täglich in unserem Kollektiv genauer untersucht. Der Großteil der ermittelten Scoreergebnisse lag bei allen Behandlungstagen zwischen 4 und 8. In der grafischen Darstellung (Abbildung 11) ist eine Schwankung zwischen Behandlungstag 3 und 5 zu beobachten, was für einen schlechteren Verlauf des Patienten spricht. Dies kann damit zusammenhängen, dass die Patienten zu diesem Zeitraum erste Anzeichen einer Sepsis entwickelten, die sich aufgrund der speziellen Entwicklung und somit hohen Spezifität des SOFA-Scores darstellen lässt.

Vergleicht man den Multi Organ Dysfunction Score (MODS) und SOFA-Score, gibt es keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Vorhersage der Mortalität. Die Aussagekraft des APACHE II ist ähnlich gut, allerdings etwas schlechter bei Patienten mit Schock. Der Vorteil des SOFA-Score liegt darin, kardiovaskuläre Parameter mit einzubringen, um somit kardiovaskuläre Dysfunktionen besser einschätzen zu können. MODS und SOFA-Score sind die am meisten genutzten Systeme zur Bewertung von multiplen Organversagen. Das Besondere am SOFA-Score ist, dass der mittlere arterielle Blutdruck sowie zusätzlich therapeutische Eingriffe wie Vasopressoren mitberücksichtigt werden. Dies ist auch gleichzeitig ein Schwachpunkt des SOFA-Bewertungssystems, da unterschiedliche ärztliche Behandlungsmethoden zu Abweichungen führen können (Peres Bota et al. 2002).

Es konnte bereits mehrfach belegt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen Organversagen und Mortalität gibt (Vincent et al. 1998; Jacobs et al. 1999).

Der SOFA-Score (Tabelle 11) bewertet sechs Organsysteme auf einmal: Atemfähigkeit, Zentrales Nervensystem, Herz-Kreislauf, Leberfunktion, Blutgerinnung und Nierenfunktion. Somit ist als Ergebnis der Studie von Peres Bota et al. (2002) der SOFA-Score etwas besser als der MODS, aber dennoch sind beide Bewertungssysteme sehr verlässlich für die Prognose bei kritisch kranken Patienten.

Tabelle 11: SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score)

Punktwert	0	1	2	3	4
<b>Atmung: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 <sup>b</sup>	≤ 100 <sup>b</sup>
<b>Niere: Kreatinin (mg/dl) oder Urinausscheidung</b>	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 oder < 500 ml/d	≥ 5,0 oder < 200 ml/d
<b>Leber: Bilirubin (mg/dl)</b>	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12,0
<b>Kardiovaskulär: Hypotension</b>	Keine Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin <sup>a</sup>	Dopamin > 5 oder Adrenalin 0,1 oder Norepinephrin ≤ 0,1 <sup>a</sup>	Dopamin > 15 oder Epinephrin > 0,1 oder Norepinephrin > 0,1 <sup>a</sup>
<b>Blut: Blättchenanzahl (x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
<b>Neurologie: Glasgow Coma- Score</b>	15	13-14	10-12	6-9	< 6

<sup>a</sup> adrenerge Substanzen verabreicht für mindestens eine Stunde (Dosis in µg/kg/min)

<sup>b</sup> mit unterstützter Beatmung

angelehnt an Peres Bota et al. (2002)

Auch weitere Studien belegen die Aussagefähigkeit des SOFA-Score. So hat zum Beispiel die Arbeitsgruppe um Dübendorfer et al. (2013) Ergebnisse wie folgt beschrieben: Es gibt eine Korrelation von arteriellem Laktatwert und SOFA-Score in Bezug auf das Outcome von kritisch kranken Patienten. Hier wurde nochmal separat auf das isolierte SHT eingegangen mit dem Ergebnis, dass der SOFA-Score der einzige Parameter ist, der gut zwischen Überleben und Nicht-Überleben unterscheiden kann. Auch ist er bei der Entwicklung einer Sepsis erhöht und kann somit wichtige Informationen liefern. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Laktatwert und SOFA-Score sowie Reanimationspflichtigkeit und nötigem Schutz vor Organschädigung.

Das deckt sich mit dem Ergebnis dieser Arbeit, dass ein Anstieg des SOFA-Score ab Behandlungstag 3 beobachtet wurde und ab Behandlungstag 7 wieder rückläufig war.

Im Vergleich zeigten Patienten mit einer anschließend entwickelten Sepsis oder einem sehr schlechten Krankheitsverlauf keine signifikanten Auffälligkeiten beim APACHE II-Score (Dübendorfer et al. 2013).

Auch Fröhlich et al. (2016) haben den SOFA-Score und MODS näher untersucht. Zusätzlich wurde hier noch ein weiterer Score, der Denver-Score, hinzugefügt. Die Arbeitsgruppe kommt zu dem Ergebnis, dass alle drei Scores ihre Berechtigung haben, je nachdem, ob

eine hohe Sensitivität oder Spezifität verlangt wird. Der SOFA-Score ist der diesbezüglich ausgeglichenste Score. Er war für das retrospektive Auswerten der täglichen Patientendaten von großer Bedeutung und ist äußerst aussagekräftig gewesen.

#### 4.11 RASS-Score

Genau wie der SOFA-Score wurde auch der Richmond Agitation Sedation Score täglich in unserem Kollektiv bei sedierten Patienten untersucht. Der RASS-Score hat eine hohe Zuverlässigkeit und Validität sowohl bei beatmeten als auch nicht beatmeten Patienten auf Intensivstation. Die Erhebung des RASS-Score ist einfach, schnell und unabhängig von Alter, Geschlecht, klinischer Betreuung, Sedativa und Analgetika (Tabelle 4). Der Score kann binnen einer Minute in drei einfachen Schritten aufgenommen werden: Beobachten des Patienten, Reaktion auf akustische Stimulationen und Reaktion auf physische Stimulationen. Hinzu wird noch eine Aussage über den Sedierungs- und den Erregungsgrad getroffen. Eines der wichtigsten Ziele bei der Entwicklung des RASS war es, eine noch genauere Medikamentengabe zu ermöglichen (Sessler et al. 2002).

Es ist wichtig bei sedierten Patienten, regelmäßig und einfach die Häufigkeiten von Schmerz, Erregungszuständen und die Tiefe der Sedierung zu prüfen. Der einfachste Weg ist, die Patienten auf einer Skala von 1 bis 10 ihr Schmerzempfinden beschreiben zu lassen. Dafür muss der Patient aber in der Lage sein zu kommunizieren. Bei tief sedierten Patienten muss eine andere Herangehensweise angewendet werden. Hierzu werden Sedation Agitation-Scales verwendet, um Erregungszustände und die Tiefe der Sedierung beurteilen zu können (Sessler et al. 2008). Studien von Hamill-Ruth und Marohn (1999) und Puntillo (1990) zeigen, dass Schmerzzustände von Pflegekräften oft falsch eingeschätzt werden und diese sogar unterschätzen. Eine andere Studie zeigt, dass mehr als 63 % der Patienten keine adäquate Schmerzmedikation bekommen haben (Puntillo et al. 2002). Aus diesen Gründen ist es so wichtig, dass ein effektives und nachvollziehbares Scoring der Analgesie und Sedierung verwendet wird.

Die non-kommunikative Schmerzbeurteilung kommt eigentlich aus der Pädiatrie und wurde für die Erwachsenenintensivmedizin entsprechend angepasst. Die meisten Bewertungsscores sind ähnlich aufgebaut. Immer dabei ist die Beurteilung des Bewusstseins in einem Ranking von wachsam bis komatös. Weiter können noch der Wachheitsgrad oder die Reaktion auf einheitliche Stimuli näher definiert werden. Beim RASS-Score werden verschiedene Bereiche der Erregung und Sedierung in positive und negative Einteilungen unterschieden, was in den meisten Fällen eine gute bis sehr gute Validität zeigt.

Zukünftig wird auch mithilfe eines zerebralen Monitorings eine bessere Anpassung der Analgosedierung möglich sein können (Sessler et al. 2008).

Die Limitierungen des RASS-Score sind folgende: Da der Score zur Beurteilung die auditiven und visuellen Sinne des Patienten benötigt, ist er bei schwer beeinträchtigten Patienten nicht sinnvoll. Weiter ist es möglich, dass Patienten kurz vor der Testung schlafen oder leicht sediert sind und dadurch heftiger reagieren und aufgeschreckt sein, als eigentlich ihrem Zustand entspricht (Sessler et al. 2002).

Unsere Ergebnisse entsprachen weitgehend der klinischen Praxis der neuroprotektiven Sedierung von Patienten mit SHT. Die sedierten Patienten befanden sich von Behandlungstag 0 bis 10 im tief sedierten Bereich. Zwischen den Behandlungstagen 2 und 7 war eine Zunahme der Sedierungstiefe im Sinne einer Anpassung der therapeutischen neuroprotektiven Sedierung zu beobachten. Nach ca. zwei Wochen war ein Großteil der untersuchten Patienten nur noch leicht sediert.

#### **4.12 Glasgow Coma-Score**

Der GCS wurde entwickelt, um Bewusstseinsstörungen von Patienten mit SHT einfach vergleichen und die Überlebenschancen einschätzen zu können. Auch wenn die initiale Intention, mittels des GCS-Wertes die Mortalität des Patienten mit SHT zu bestimmen, an Bedeutung verloren hat, ist der GCS fester Bestandteil von vielen Trauma-Bewertungs-Scores und somit ein wichtiger Parameter für die kritische Einschätzung, Prognose und Therapie des Patienten (Sternbach 2000).

Der GCS-Wert wird anhand der Augenöffnung sowie verbaler und motorischer Reaktion bewertet. Anhand des Ergebniswertes wird die Tiefe des Komats bestimmt. Dadurch lässt sich schnell und einfach ein Verlaufsmoitoring von Patienten mit SHT erstellen (Teasdale und Jennett 1976).

Die Arbeitsgruppe um Teoh et al. (2000) beschreibt, dass Patienten zwar einen gleichen GCS-Gesamtscore haben, aber trotzdem komplett unterschiedliche Sterblichkeitsraten aufweisen können. Dies kann damit begründet werden, dass sich der Gesamtwert aus unterschiedlichen Gewichtungen in den drei Hauptgruppen Augenöffnung, verbale und motorische Reaktion zusammensetzt. Aus diesem Grund wäre es sinnvoller, die GCS-Werte in Kategorien anstatt eines Gesamtwertes anzugeben.

Dies wäre ein Erklärungsansatz, weshalb in unserer Auswertung der nicht sedierten SHT-Patienten stark divergierende Ergebnisse auftreten. Auffallend ist, dass eine Tendenz zu schlechteren GCS-Werten binnen der ersten fünf Aufenthaltstage klar erkennbar ist. Das spricht für die starke Variabilität der GCS-Werte. Es zeigt, dass neben Augenöffnung,

verbaler und motorischer Reaktion noch viele weitere neuronale Faktoren bei SHT-Patienten eine große Rolle spielen. Bei Patienten mit einem Klinikaufenthalt von mehr als sieben Tagen lässt sich ein ähnliches Muster erkennen.

#### **4.13 SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock, Versterben auf ICU**

Im folgenden Abschnitt sollen die in dieser Arbeit ermittelten signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten eines SIRS, einer Sepsis, einer schweren Sepsis, eines septischen Schocks und das Versterben auf Intensivstation mit Ergebnissen von anderen Autoren diskutiert werden. Zusammenfassend spielen bei dem untersuchten Kollektiv nur wenige Faktoren eine signifikante Rolle für das Auftreten einer Sepsis bzw. eines septischen Schocks.

Dazu zählen die Stunden bis 50 % Energiebedarfsdeckung enteral, das Geschlecht, das Vorhandensein von grampositiven und gramnegativen Bakterien und letztendlich auch die Dauer bis zum ersten Stuhlgang.

Die Arbeitsgruppe um Klingensmith und Coopersmith (2016) beschreibt die Veränderung der intestinalen Permeabilität beim Auftreten einer Sepsis bzw. eines Multiplen Organversagens, ausgelöst durch Bakterien. Weiter wird hier auf die Vielseitigkeit der Symptome einer Fehlfunktion des Magen-Darm-Traktes eingegangen. Diese Symptome können unter anderem ein hohes Residualvolumen des Magens, nicht vorhandene Darmgeräusche, Erbrechen, Durchfall und gastrointestinale Blutungen sein. Keines dieser Symptome allein erhöht die Sterblichkeitsrate, aber sind mehr als drei dieser Symptome bereits am ersten Tag auf Intensivstation vorhanden, dann ist die Sterblichkeitsrate deutlich erhöht (Klingensmith und Coopersmith 2016). Stuhlproben haben gezeigt, dass bei Sepsispatienten der pH-Wert um mehr als 0,1 steigt bzw. fällt. Die Wahrscheinlichkeit einer Bakteriämie erhöht sich dadurch um den Faktor 3 und die Sterblichkeitsrate verdoppelt sich. Weiter zeigte sich, dass eine Verringerung von obligat und fakultativen Anaerobiern ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko für Patienten mit SIRS-Syndrom mit sich bringt. Dies deckt sich mit unserem Ergebnis, dass der mikrobiologische Keimnachweis von grampositiven und gramnegativen Bakterien mit dem Auftreten von Sepsis assoziiert ist.

Guidet et al. (1994) untersuchten translozierte Bakterien bei Sepsispatienten. Hierbei wurden Endotoxine öfters im Blut von Patienten mit septischem Schock nachgewiesen. Allerdings konnte der Endotoxin-Nachweis nicht korreliert werden mit dem Auftreten von Sepsis oder mit dem generellen Outcome der Patienten.

Die Lunge als häufigste Infektionsquelle mit Keimnachweis von vor allem gramnegativen Bakterien bestätigt das Ergebnis dieser Studie. Endotoxine wurden vor allem bei Patienten

mit Schock und Multiorganversagen nachgewiesen. Alter, Geschlecht und Ausgangs-SAPS II-Wert waren hier, anders als in dieser Arbeit, jedoch nicht signifikant.

Der Begriff Sepsis wurde Anfang der 1990er-Jahre geprägt (Bone et al. 1992) und durch mehrere darauf folgende Konsensuskonferenzen näher definiert (Weis et al. 2017). Sepsis wird als eine systemische Antwort des Körpers auf eine Infektion beschrieben. Insbesondere bei älteren, immunsupprimierten und kritisch kranken Patienten ist sie mitverantwortlich für einen Anstieg der Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Nach der Definition von 1991 und 2001 wurde SIRS als eine inflammatorische Vorstufe der Sepsis ohne definitiven Infektionsfokus definiert. Die SIRS-Kriterien wurden auch in dieser Studie erhoben und bei der Auswertung der Daten berücksichtigt. Die ebenfalls hier verwendete Unterteilung der Sepsis in Schweregrade (schwere Sepsis, septischer Schock) folgt der Definition von 2001. Die aktuelle Sepsisdefinition war zum Zeitpunkt der Studienplanung und Auswertung noch nicht publiziert. In der neuen Sepsisdefinition (Sepsis-3) wurde der SIRS-Begriff aufgegeben und Sepsis als Inflammation mit Organdysfunktion definiert. Dadurch wurde auch der Begriff schwere Sepsis aufgegeben. Der SOFA-Score wurde inzwischen zur Definition der Sepsis hinzugezogen (Erhöhung des Score-Werts um einen Punkt) und erfährt somit auch in dieser Untersuchung besondere Bedeutung.

Für die erfolgreiche Behandlung von kritisch kranken Patienten sind Therapievorschläge und Ansätze zur Reduzierung der bakteriellen Translokation von großer Bedeutung. Tsujimoto et al. (2009) beschreiben die Bedeutung der Darmbarriere für die bakterielle Translokation als Motor für das Organversagen. Translozierte Pathogene sind teilweise für das Entstehen einer Sepsis mitverantwortlich. Weiter wird auch hier beschrieben, dass ein SIRS ebenfalls durch bakterielle Translokation ausgelöst werden kann. Patienten mit bakterieller Translokation entwickeln häufiger eine Sepsis.

Ein gesunder, funktionierender Magen-Darm-Trakt ist ein wichtiger evidenzbasierter Faktor für das Outcome von kritisch kranken Patienten, ganz besonders die epitheliale Barrierefunktion (Rombeau und Takala 1997).

Die Arbeitsgruppe um Chiang (Chiang et al. 2011) wies auf die mangelhafte bzw. zu spät begonnenen Ernährung als Risikofaktor für Sepsis hin. Eine frühe Ernährung verringere die bakterielle Translokation und somit septische Komplikationen. Weiter wurde hier auch enterale mit parenteraler Ernährung verglichen. Die frühe enterale Ernährung stimuliert die Durchblutung des Gastrointestinaltrakts und kann somit bakterielle Translokationen verhindern.

Im Rattenmodell für SHT erhöhte sich die Permeabilität der intestinalen Mukosa (Wang et al. 2011). Auch eine intensive Insulingabe reduzierte sowohl die Infektionsrate als auch die Aufenthaltsdauer und konnte das neurologische Outcome verbessern.

Die Sterblichkeitsrate blieb jedoch gleich (Wang et al. 2017). Weiter wurde beschrieben, dass ein SHT mitverantwortlich für die Apoptose der intestinalen Mukosa aufgrund ischämischer Veränderungen sein kann (Hang et al. 2007).

Diese sehr vielseitigen Beschreibungen, die zu der Entwicklung einer Sepsis beitragen können, zeigen, dass es schwierig ist, bestimmte Risikofaktoren von Beginn an zu identifizieren. Allerdings konnten in dieser Untersuchung bestimmte Faktoren (Stunden bis 50 % Energiebedarfsdeckung enteral, Geschlecht, grampositive/-negative Bakterien, Zeit bis zum ersten Stuhlgang) eruieren, die mit der Entwicklung eines SIRS assoziiert waren. Dadurch könnte hypothetisch das Risiko einer bakteriellen Translokation und letztendlich die Entwicklung einer Sepsis ebenfalls begünstigt werden.

## 5 Zusammenfassung

Bezugnehmend auf die Eingangshypothese „*Gut-as-a-motor-of-sepsis*“ soll diese Untersuchung Gründe für die systemische Inflammation bei kritisch kranken Patienten mit SHT eruieren. Der statistische Nachweis, dass bestimmte Variablen der gastrointestinalen Motilitätsstörung das Risiko einer Sepsis oder des Versterbens erhöhen, konnte nicht geführt werden. Gastrointestinale Motilitätsstörungen waren bei Patienten mit Sepsis nicht signifikant ausgeprägter als bei Patienten ohne Sepsis.

Somit konnte in dieser retrospektiven Analyse in dem untersuchten Patientenkollektiv als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis, das Geschlecht ( $p = 0,016$ ) sowie der Nachweis grampositiver ( $p = 0,033$ ) oder gramnegativer ( $p = 0,008$ ) Erreger ermittelt werden. Als einziger Risikofaktor für Versterben auf ICU wurde die Zeit bis zum ersten Stuhlgang ( $p = 0,033$ ) aufgezeigt. Patienten mit Sepsis benötigten weder signifikant mehr Zeit bis zum ersten Stuhlgang (130 [58;190] vs. 95 [53;154] h, Median [Quartilen],  $p = 0,197$ ) noch bis zum enteralen Kostaufbau von 50 % des Energiebedarfs (95 [56;130] vs. 60 [53;75] h,  $p = 0,06$ ).

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten war die Zeit bis zum ersten Stuhlgang kürzer (58 [29;68] vs. 109 [58;159] h,  $p = 0,032$ ).

Weitere klinische Variablen der gastrointestinalen Motilitätsstörung, als Parameter des intestinalen Versagens, konnten als unabhängige Risikofaktoren nicht ermittelt werden. Somit besteht kein engerer Zusammenhang bezüglich der untersuchten Variablen für das Auftreten von Sepsis und Versterben auf der Intensivstation.

Kritisch diskutiert werden muss das retrospektive Design der Studie und die damit einhergehende Abhängigkeit der Ergebnisse von der Dokumentationsqualität. Diese ist gerade im Bereich der enteralen und oralen Ernährung von Bedeutung, da hier teilweise händische Einträge vonseiten der Intensivpflege getätigt werden mussten. Viele für die Analyse interessante Patienten konnten dadurch dem Kollektiv nicht hinzugefügt und für die Auswertung verwendet werden, was eine eventuell noch schärfere Abgrenzung der Variablen hätte hervorbringen können.

Weiter hat sich gezeigt, dass viele der Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation hypokalorisch ernährt wurden. Eine noch exaktere Dokumentation der verabreichten Nahrung hätte eventuell eine bessere Korrelation der Ernährung mit dem Outcome der Patienten darstellen können und die dadurch verursachten gastrointestinalen Motilitätsstörungen als Risikofaktor für eine Sepsis.

# 6 Anhang

## 6.1 Arbeitsblatt zur Falldatenauswertung

# w/m

Aufnahmedatum und -zeit: Kurve - Vitalparameter Pflege Labor

Fall-Nr.	Kurve - Vitalparameter										Pflege				Labor									
	Temperatur (°C)	Herzfrequenz (/min)	systemischer Blutdruck (mm/hg)	mittlerer Blutdruck (mm/hg)	AP (/min)	ICP (mm/hg)	Insulinbedarf ml/h	Sedierung (Pfleger-Neurolog)	Uringesamtaustauw (ml/24h)	Kcal/kg Ernährung	Ausscheidungen Magen(schleim)	pH-Wert	PaCO2 (mm/hg)	PaO2 (mm/hg)	Hb (g/dl)	Kalium (mmol/l)	Natrium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	Laktat (mmol/l)	KCl3 (mmol/l) (stanc.)				
Visite 0																								
Visite 1																								
Visite 2																								
Visite 3																								
Visite 5																								
Visite 7																								
Visite 10																								
Visite 14																								
	Labor										Protokolle - Beatmung				Ärzte									
	Hct (%)	Thrombozyten (/µl)	Leukozyten (/µl)	PCT (µl/l)	Bilirubin (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	CRP (mg/l)	FiO2	PaO2/FiO2 (mm/hg)	Aa-Gradient (mm/hg) (wenn FiO2 >0.6)	Blutdruck (mm/hg)					RASS (Tagesscore Neuro)	GCS (Pfleger-Neurologist)	SOFA Score	GIF Score	Anmerkung			
Visite 0																								
Visite 1																								
Visite 2																								
Visite 3																								
Visite 5																								
Visite 7																								
Visite 10																								
Visite 14																								

**KG:** 50% kcal/d. SAPS: "Aufnahme" -> "Patientendaten" -> ungeplante OP medizinisch geplante OP metasta. Tumor Leukämie AIDS SOFA: Dopamin (< 5, > 15) Adrenalin / Noradrenalin (< 0,1) Adrenalin / Noradrenalin (> 0,1)

**Ernährung:** Stuhmenge: in Bezug auf Kg KW: 80Kg müssten eine Laufzeit von 6ml haben um über 0.1 zu sein

Abbildung A1: Arbeitsblatt zur Falldatenauswertung

## 6.2 P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable SIRS

**Tabelle A2: Univariat-Analyse SIRS**

Variable	Zielvariable	p-Wert	Testart
SHT	SIRS	0,004575	Mann-Whitney-U-Test
Alter	SIRS	0,364923	t-Test
Geschlecht	SIRS	0,03261	Fisher-Test
BMI	SIRS	0,952247	t-Test
SAPS II	SIRS	0,000031	Mann-Whitney-U-Test
APACHE II	SIRS	0,001083	Mann-Whitney-U-Test
KHK	SIRS	0,25671	Fisher-Test
Arrhythmie	SIRS	0,006009	Fisher-Test
aHT	SIRS	0,41443	Fisher-Test
IDDM	SIRS	0,40599	Fisher-Test
COPD	SIRS	0,29148	Fisher-Test
Apoplex	SIRS	0,62481	Fisher-Test
Demenz	SIRS	0,019711	Fisher-Test
Betablocker	SIRS	0,04101	Fisher-Test
ACE-Hemmer	SIRS	0,47495	Fisher-Test
Bronchodillatoren	SIRS	0,37519	Fisher-Test
Antikoagulantien	SIRS	0,46013	Fisher-Test
Stunden bis >50% Energiebedarfsdeckung enteral	SIRS	0,000000	t-Test
Stunden bis 1. Stuhlgang	SIRS	0,000001	t-Test
Tage auf ICU	SIRS	0,000000	t-Test
Sedierungstage	SIRS	0,000000	t-Test
Beatmungstage	SIRS	0,000000	t-Test
grampositiv	SIRS	0,000000	Fisher-Test
gramnegativ	SIRS	0,000003	Fisher-Test

### 6.3 P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable Sepsis

**Tabelle A3: Univariat-Analyse Sepsis**

Variable	Zielvariable	p-Wert	Testart
SHT	Sepsis	0,041462	Mann-Whitney-U-Test
Alter	Sepsis	0,943191	t-Test
Geschlecht	Sepsis	0,00481	Fisher-Test
BMI	Sepsis	0,236014	t-Test
SAPS II	Sepsis	0,036168	Mann-Whitney-U-Test
APACHE II	Sepsis	0,024976	Mann-Whitney-U-Test
KHK	Sepsis	0,018567	Fisher-Test
Arrhythmie	Sepsis	0,57390	Fisher-Test
aHT	Sepsis	0,01194	Fisher-Test
IDDM	Sepsis	0,36167	Fisher-Test
COPD	Sepsis	0,32499	Fisher-Test
Apoplex	Sepsis	0,54814	Fisher-Test
Demenz	Sepsis	0,56725	Fisher-Test
Betablocker	Sepsis	0,01860	Fisher-Test
ACE-Hemmer	Sepsis	0,006265	Fisher-Test
Bronchodillatoren	Sepsis	0,54814	Fisher-Test
Antikoagulantien	Sepsis	0,24991	Fisher-Test
Stunden bis >50% Energiebedarfsdeckung enteral	Sepsis	0,000001	t-Test
Stunden bis 1. Stuhlgang	Sepsis	0,000204	t-Test
Tage auf ICU	Sepsis	0,000000	t-Test
Sedierungstage	Sepsis	0,000003	t-Test
Beatmungstage	Sepsis	0,000000	t-test
grampositiv	Sepsis	0,00000	Fisher-Test
gramnegativ	Sepsis	0,00001	Fisher-Test

## 6.4 P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable schwere Sepsis

Tabelle A4: Univariat-Analyse schwere Sepsis

Variable	Zielvariable	p-Wert	Testart
SHT	schwere Sepsis	0,007913	Mann-Whitney-U-Test
Alter	schwere Sepsis	0,406631	t-Test
Geschlecht	schwere Sepsis	0,009000	Fisher-Test
BMI	schwere Sepsis	0,234317	t-Test
SAPS II	schwere Sepsis	0,001909	Mann-Whitney-U-Test
APACHE II	schwere Sepsis	0,000527	Mann-Whitney-U-Test
KHK	schwere Sepsis	0,27287	Fisher-Test
Arrhythmie	schwere Sepsis	0,51539	Fisher-Test
aHT	schwere Sepsis	0,02748	Fisher-Test
IDDM	schwere Sepsis	0,015184	Fisher-Test
COPD	schwere Sepsis	0,016188	Fisher-Test
Apoplex	schwere Sepsis	0,35629	Fisher-Test
Demenz	schwere Sepsis	0,40681	Fisher-Test
Betablocker	schwere Sepsis	0,02814	Fisher-Test
ACE-Hemmer	schwere Sepsis	0,00256	Fisher-Test
Bronchodillatoren	schwere Sepsis	0,35629	Fisher-Test
Antikoagulantien	schwere Sepsis	0,04828	Fisher-Test
Stunden bis >50% Energiebedarfsdeckung enteral	schwere Sepsis	0,000058	t-Test
Stunden bis 1. Stuhlgang	schwere Sepsis	0,009496	t-Test
Tage auf ICU	schwere Sepsis	0,000010	t-Test
Sedierungstage	schwere Sepsis	0,002904	t-Test
Beatmungstage	schwere Sepsis	0,000007	t-Test
grampositiv	schwere Sepsis	0,00326	Fisher-Test
gramnegativ	schwere Sepsis	0,00169	Fisher-Test

## 6.5 P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable septischer Schock

**Tabelle A5: Univariat-Analyse septischer Schock**

Variable	Zielvariable	p-Wert	Testart
SHT	septischer Schock	0,025117	Mann-Whitney-U-Test
Alter	septischer Schock	0,406488	t-Test
Geschlecht	septischer Schock	0,016954	Fisher-Test
BMI	septischer Schock	0,295462	t-Test
SAPS II	septischer Schock	0,002719	Mann-Whitney-U-Test
APACHE II	septischer Schock	0,000795	Mann-Whitney-U-Test
KHK	septischer Schock	0,53184	Fisher-Test
Arrhythmie	septischer Schock	0,40215	Fisher-Test
aHT	septischer Schock	0,03229	Fisher-Test
IDDM	septischer Schock	0,010615	Fisher-Test
COPD	septischer Schock	0,016188	Fisher-Test
Apoplex	septischer Schock	0,30003	Fisher-Test
Demenz	septischer Schock	0,48279	Fisher-Test
Betablocker	septischer Schock	0,016090	Fisher-Test
ACE-Hemmer	septischer Schock	0,01990	Fisher-Test
Bronchodilatoren	septischer Schock	0,30003	Fisher-Test
Antikoagulantien	septischer Schock	0,21871	Fisher-Test
Stunden bis >50% Energiebedarfsdeckung enteral	septischer Schock	0,004492	t-Test
Stunden bis 1. Stuhlgang	septischer Schock	0,043908	t-Test
Tage auf ICU	septischer Schock	0,000080	t-Test
Sedierungstage	septischer Schock	0,020039	t-Test
Beatmungstage	septischer Schock	0,000109	t-Test
grampositiv	septischer Schock	0,00352	Fisher-Test
gramnegativ	septischer Schock	0,00025	Fisher-Test

## 6.6 P-Werte der Univariat-Analyse der Zielvariable verstorben auf ICU

Tabelle A6: Univariat-Analyse verstorben auf ICU

Variable	Zielvariable	p-Wert	Testart
SHT	verstorben auf ICU	0,000373	Mann-Whitney-U-Test
Alter	verstorben auf ICU	0,005384	t-Test
Geschlecht	verstorben auf ICU	0,59025	Fisher-Test
BMI	verstorben auf ICU	0,675285	t-Test
SAPS II	verstorben auf ICU	0,000047	Mann-Whitney-U-Test
APACHE II	verstorben auf ICU	0,000377	Mann-Whitney-U-Test
KHK	verstorben auf ICU	0,46847	Fisher-Test
Arrhythmie	verstorben auf ICU	0,01421	Fisher-Test
aHT	verstorben auf ICU	0,015832	Fisher-Test
IDDM	verstorben auf ICU	0,28060	Fisher-Test
COPD	verstorben auf ICU	0,27791	Fisher-Test
Apoplex	verstorben auf ICU	0,51790	Fisher-Test
Demenz	verstorben auf ICU	0,34195	Fisher-Test
Betablocker	verstorben auf ICU	0,017884	Fisher-Test
ACE-Hemmer	verstorben auf ICU	0,008294	Fisher-Test
Bronchodillatoren	verstorben auf ICU	0,48210	Fisher-Test
Antikoagulantien	verstorben auf ICU	0,48384	Fisher-Test
Stunden bis >50% Energiebedarfsdeckung enteral	verstorben auf ICU	0,605921	t-Test
Stunden bis 1. Stuhlgang	verstorben auf ICU	0,026823	t-Test
Tage auf ICU	verstorben auf ICU	0,240161	t-Test
Sedierungstage	verstorben auf ICU	0,915074	t-Test
Beatmungstage	verstorben auf ICU	0,706453	t-Test
grampositiv	verstorben auf ICU	0,36145	Fisher-Test
gramnegativ	verstorben auf ICU	0,46590	Fisher-Test

## 7 Literaturverzeichnis

Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T, Caturla-Such J, Garcia-Martinez M, Menendez-Mainer A, Solera-Suarez M, Sanchez-Payá J (2010): Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 36, 1532-1539

AWMF (2011): Das Schädel-Hirn-Trauma im Kindesalter. S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-0181\\_S2k\\_Schaedel-Hirn-Trauma\\_im\\_Kindesalter-2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0181_S2k_Schaedel-Hirn-Trauma_im_Kindesalter-2011-abgelaufen.pdf); abgerufen am 26.10.2020

AWMF (2015): Das Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. S2e-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/008-0011\\_S2e\\_Schaedelhirntrauma\\_SHT\\_Erwachsene\\_2015-12-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-0011_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2015-12-abgelaufen.pdf); abgerufen am 06.12.2020

Bansal V, Costantini T, Kröll L, Peterson C, Loomis W, Eliceiri B, Baird A, Wolf P, Coimbra R (2009): Traumatic Brain Injury and Intestinal Dysfunction: Uncovering the Neuro-Enteric Axis. *J Neurotrauma* 26, 1353-1359

Bansal V, Ryu SY, Blow C, Costantini T, Loomis W, Eliceiri B, Baird A, Wolf P, Coimbra R (2010): The Hormone Ghrelin Prevents Traumatic Brain Injury Induced Intestinal Dysfunction. *J Neurotrauma* 27, 2255-2260

Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G (2007): The Effect of Intensive Insulin Therapy on Infection Rate, Vasospasm, Neurologic Outcome, and Mortality in Neurointensive Care Unit After Intracranial Aneurysm Clipping in Patients With Acute Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Prospective Pilot Trial. *J Neurosurg Anesthesiol* 19, 156-160

Bilotta F, Caramia R, Cernak I, Paoloni FP, Doronzio A, Cuzzone V, Santoro A, Rosa G (2008): Intensive Insulin Therapy After Severe Traumatic Brain Injury: A Randomized Clinical Trial. *Neurocrit Care* 2, 159-166

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ (1992): Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *CHEST* 101, 1644-1655

Breen DM, Yang CS, Lam TKT (2011): Gut-brain signalling: how lipids can trigger the gut Diabetes/Metabolism. *Diabetes Metab Res Rev* 27, 113-119

Chiang Y-H, Chao D-P, Chu S-F, Lin H-W, Huang S-Y, Yeh Y-S, Lui T-N, Binns CW, Chiu W-T (2011): Early Enteral Nutrition and Clinical Outcomes of Severe Traumatic Brain Injury Patients in Acute Stage: A Multi-Center Cohort Study. *J Neurotrauma* 29, 75-80

Dervenis C, Smailis D, Hatzitheoklitos E (2003): Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10, 415-418

- Doig C, Sutherland L, Sandham JD, Fick G, Verhoef M, Meddings J (1998): Increased Intestinal Permeability Is Associated with the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill ICU Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 444-451
- Dübendorfer C, Billeter AT, Seifert B, Keel M, Turina M (2013): Serial lactate and admission SOFA scores in trauma: an analysis of predictive value in 724 patients with and without traumatic brain injury. *Eur J Trauma Emerg Surg* 39, 25-34
- Esnault P, Nguyen C, Bordes J, D'Aranda E, Montcriol A, Contargyris C, Cotte J, Goutorbe P, Joubert C, Dagain A et al. (2017): Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care* 27, 187-198
- Firsching R (2017): Coma After Acute Head Injury. *Dtsch Arztebl Int* 114, 313-320
- Fröhlich M, Wafaisade A, Mansuri A, Koenen P, Probst C, Maegele M, Bouillon B, Sakka SG (2016): Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- Scores. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 24, 2-8
- Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ (2014): The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* 817, 39-71
- Gaddam SS, Buell T, Robertson CS (2015): Systemic manifestations of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol* 127, 205-218
- Green DM, O'Phelan KH, Bassin SL, Chang CWJ, Stern TS, Asai SM (2010): Intensive Versus Conventional Insulin Therapy in Critically Ill Neurologic Patients. *Neurocrit Care* 13, 299-306
- Guidet B, Barakett V, Vassal T, Petit JC, Offenstadt G (1994): Endotoxemia and Bacteremia in Patients With Sepsis Syndrome in the Intensive Care Unit. *CHEST* 106, 1194-1201
- Hamill-Ruth RJ, Marohn ML (1999): Evaluation of pain in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 15, 35-54
- Hamlin GP, Cernak I, Wixey JA, Vink R (2001): Increased Expression of Neuronal Glucose Transporter 3 but Not Glial Glucose Transporter 1 Following Severe Diffuse Traumatic Brain Injury in Rats. *J Neurotrauma* 18, 1011-1018
- Hang C-H, Shi J-X, Sun B-W, Li J-S (2007): Apoptosis and Functional Changes of Dipeptide Transporter (PepT1) in the Rat Small Intestine After Traumatic Brain Injury. *J Surg Res* 137, 53-60
- Härtl R, Gerber LM, Ni Q, Ghajar J (2008): Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 109, 50-56
- Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, de Smet MB, Draisma A, van der Hoeven H, Pickkers P (2009): Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. *Shock* 32, 374-378

Jacobs S, Zuleika M, Mphansa T (1999): The Multiple Organ Dysfunction Score as a descriptor of patient outcome in septic shock compared with two other scoring systems. *Crit Care Med* 27, 741-744

Jovanovic B, Milan Z, Markovic-Denic L, Djuric O, Radinovic K, Doklestic K, Velickovic J, Ivancevic N, Gregoric P, Pandurovic M et al. (2015): Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int J Infect Dis* 38, 46-51

Katzenberger RJ, Chtarbanova S, Rimkus SA, Fischer JA, Kaur G, Seppala JM, Swanson LC, Zajac JE, Ganetzky B, Wassarman DA (2015): Death following traumatic brain injury in *Drosophila* is associated with intestinal barrier dysfunction. *eLife* 4, e04790, 1-19

Klingensmith NJ, Coopersmith CM (2016): The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Crit Care Clin* 32, 203-212

Krakau K, Omne-Ponten M, Karlsson T, Borg J (2006): Metabolism and nutrition in patients with moderate and severe traumatic brain injury: A systematic review. *Brain Inj* 20, 345-367

Leitlinie SHT Kinder: siehe AWMF 2011

Leitlinie SHT Erwachsene: siehe AWMF 2015

Meng M, Klingensmith NJ, Coopersmith CM (2017): New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care* 23, 143-148

Mittal R, Coopersmith CM (2014): Redefining the gut as the motor of critical illness. *Trends Mol Med* 20, 214-223

Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, Ferré M, Fernandez-Ortega F, Vaquerizo CI, Manzanedo R (2010): Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 36, 1386-1393

Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Ching K, Bellon M, Holloway RH (2008): The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med* 34, 454-460

Olsen AB, Hetz RA, Xue H, Aroom KR, Bhattarai D, Johnson E, Bedi S, Cox CS, Uray K (2013): Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility. *Neurogastroenterol Motil* 25, 593-e463, 1-18

Ono S, Tsujimoto H, Yamauchi A, Hiraki S, Takayama E, Mochizuki H (2005): Detection of Microbial DNA in the Blood of Surgical Patients for Diagnosing Bacterial Translocation. *World J Surg* 29, 535-539

Park JS, Kim DW, Kwon JY, Park YW, Kim YH, Cho HY (2016): Development of a Screening Tool for Predicting Adverse Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 95, 1-4

- Patel JJ, Rosenthal MD, Miller KR, Martindale RG (2016): The gut in trauma. *Curr Opin Crit Care* 22, 339-346
- Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent J-L (2002): The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28, 1619-1624
- Pruitt DT, Schmid AN, Kim LJ, Abe CM, Trieu JL, Choua C, Hays SA, Kilgard MP, Rennaker RL (2016): Vagus Nerve Stimulation Delivered with Motor Training Enhances Recovery of Function after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 33, 871-879
- Puntillo KA (1990): Pain experiences of intensive care unit patients. *Heart Lung* 19, 526-533
- Puntillo KA, Wild LR, Morris AB, Stanik-Hutt J, Thompson CL, White C (2002): Practices and predictors of analgesic interventions for adults undergoing painful procedures. *Am J Crit Care* 11, 415-429
- Reintam A, Parm P, Kitus R, Starkopf J, Kern H (2008): Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 12, R90, 1-8
- Rombeau JL, Takala J (1997): Summary of round table conference: gut dysfunction in critical illness. *Intensive Care Med* 23, 476-479
- Rowlands BJ, Soong CV, Gardiner KR (1999): The gastrointestinal tract as a barrier in sepsis. *Br Med Bull* 55, 196-211
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK (2002): The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 1338-1344
- Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA (2008): Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care* 12 Suppl 3, S2, 1-11
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM et al. (2016): The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801-810
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.): Todesursachen in Deutschland 2011. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2012;  
[https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft\\_derivate\\_00010401/2120400117004.pdf;jsessionid=63E9248E8205002ABB17C3AAC75FE619](https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00010401/2120400117004.pdf;jsessionid=63E9248E8205002ABB17C3AAC75FE619);  
abgerufen am 26.10.2020
- Sternbach GL (2000): The Glasgow Coma Scale. *J Emerg Med* 19, 67-71
- Stroud M, Duncan H, Nightingale J (2003): Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 52 (Suppl 7), vii1-vii12
- Stubbe H, Wölfer J (2012): Schädel-Hirn-Trauma beim Erwachsenen. *Intensivmed.up2date* 08, 253-269

- Teasdale G, Jennett B (1976): Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 34, 45-55
- Teoh LS, Gowardman JR, Larsen PD, Green R, Galletly DC (2000): Glasgow Coma Scale: variation in mortality among permutations of specific total scores. *Intensive Care Med* 26, 157-161
- Tsujimoto H, Ono S, Mochizuki H (2009): Role of Translocation of Pathogen-Associated Molecular Patterns in Sepsis. *Dig Surg* 26, 100-109
- 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: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26, 1793-1800
- Walia S, Sutcliffe AJ (2002): The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury* 33, 339-344
- Wang X, Dong Y, Han X, Qi XQ, Huang CG, Hou LJ (2013): Nutritional Support for Patients Sustaining Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS ONE* 8, e58838, 1-14
- Wang YB, Liu J, Yang ZX (2011): Effects of intestinal mucosal blood flow and motility on intestinal mucosa. *World J Gastroenterol* 17, 657-661
- Wang Y, Li J, Song Y, Zhao Q (2017): Intensive insulin therapy for preventing postoperative infection in patients with traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 96, e6458, 1-4
- Wedekind C, Norfrid K (2005): Frühe Prognose nach schwerer Schädel-Hirn-Verletzung. *Dtsch Arztebl*, 102, A 503-508
- Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M (2017): Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl Int* 114, 1424-1428
- Xiao SC, Zhu SH, Xia ZF, Lu W, Wang GQ, Ben DF, Wang GY, Cheng DS (2008): Prevention and treatment of gastrointestinal dysfunction following severe burns: a summary of recent 30-year clinical experience. *World J Gastroenterol* 14, 3231-3235
- Zarbock SD, Steinke D, Hatton J, Magnuson B, Smith KM, Cook AM (2008): Successful Enteral Nutritional Support in the Neurocritical Care Unit. *Neurocrit Care* 2, 210-216
- Zhu KJ, Huang H, Chu H, Yu H, Zhang SM (2014): Alterations in enterocyte mitochondrial respiratory function and enzyme activities in gastrointestinal dysfunction following brain injury. *World J Gastroenterol* 20, 9585-9591

## **Danksagung**

Besonders danken möchte ich Prof. Quintel, Prof. Meissner und PD. Dr. med. Jörn Schäper für die Unterstützung und die vielen motivierenden Worte während der Erarbeitung meiner Doktorarbeit.

Weiter möchte ich Frau Marion Friedrichs für die Ermittlung der Patientenfälle und dem Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen für die Unterstützung und die statistische Erklärung von Statistica danken.