



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Mathematische Modelle zur Prognose und Differentialdiagnose der Sepsis anhand eines SIRS-Algorithmus und Routineparameter der Intensivstation**

Autor: Ümniye Balaban  
Institut / Klinik: Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung  
Doktormutter: Prof. Dr. C. Weiß

Im Beobachtungszeitraum von April 2006 bis Oktober 2011 wurden Daten zu 13.548 Intensivpatienten in der elektronischen Patientenakte aufgezeichnet. Daraus wurden 256 Polytraumapatienten, darunter 85 Sepsisfälle, durch einen automatisierten Auswahlsschritt, gefolgt von manueller, ärztlicher Validierung identifiziert und für diese auch gegebenenfalls der Zeitpunkt ihrer Sepsis bestimmt.

Die klinischen SIRS-Kriterien wurden für die Anwendung bei Intensivpatienten durch die Berücksichtigung einer maschinellen Unterstützung der Beatmung sowie Kreislaufunterstützung durch Katecholamine erweitert und in einen Algorithmus übersetzt. Mit dessen Hilfe konnte für jede Minute des Patientenaufenthaltes die Anzahl der erfüllten SIRS-Kriterien bestimmt werden. Diese wurden nachfolgend auf verschiedene Weise zusammengefasst und als SIRS-Parameter in logistischen und bedingten logistischen Regressionsmodellen auf ihren Zusammenhang mit der Sepsis hin analysiert. Zusätzlich wurden die SIRS-Kriterien anhand von drei Deskriptoren als dynamische Parameter für relevante Zeitabschnitte im Behandlungsverlauf zusammengefasst. Dies geschah unter Berücksichtigung der Veränderung der Zahl der SIRS-Kriterien in einer gegebenen Minute im Vergleich zur vorhergehenden Minute. Als SIRS-Deskriptoren eines Intervalls wurden (1) der Durchschnitt der erfüllten SIRS-Kriterien als durchschnittliches  $\lambda$ , (2) die Anzahl der Veränderungen in der Anzahl der SIRS-Kriterien von einer Minute zur nächsten als C und (3) die Differenz der Anzahl der SIRS-Kriterien in der letzten und der ersten Minute des Intervalls als Trend  $\Delta$  definiert.

Für die Vorhersage der Sepsis wurden Sepsisfälle mit allen übrigen Patienten der Polytraumakohorte verglichen, dazu wurden die SIRS-Deskriptoren der ersten 24 Stunden nach Aufnahme untersucht und ihre Eignung zur Sepsisidentifikation mit dem klassischen SIRS verglichen. Zur Erkennung von Sepsisfällen zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung (Differentialdiagnose) wurden diese im Rahmen einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie mit 10.995 sepsisfreien Kontrollintervallen gleicher Behandlungsdauer gematcht. In Fällen und Kontrollen wurden die SIRS-Deskriptoren des 24-Stunden Intervalls vor Sepsisdiagnose bzw. vor dem für das Matching herangezogenen Zeitpunkt verglichen. Für die multivariable Modellierung wurden neben SIRS-Parametern weitere 59 Parameter als mögliche Sepsisrisikofaktoren aus der elektronischen Datenbasis definiert, für die zunächst univariable Analysen durchgeführt wurden. Die multivariable Modellentwicklung erfolgte mit Hilfe von automatisierten Selektionsmethoden (Stepwise- und Forward-Methode), die auf alle Parameter und vorausgewählte Parametergruppen angewendet wurden. Für die Sepsisvorhersage mit SIRS-Deskriptoren wurde logistische Regression, für die Differentialdiagnose der Sepsis mit SIRS-Deskriptoren wurde auch bedingte logistische Regression angewendet.

Die Daten der elektronischen Patientenakte der operativen Intensivstation der Universitätsmedizin Mannheim erlaubten eine erfolgreiche Umsetzung der klinischen SIRS-Kriterien mit einem Algorithmus. Mit Hilfe des Algorithmus wurde eine durchschnittliche Prävalenz des konventionellen SIRS ( $\geq 2$  Kriterien) auf der Intensivstation der UMM von 43,3% bestimmt. Von 256 Polytraumapatienten entwickelten 85 (33,2%) eine Sepsis. Das konventionelle SIRS mit mindestens  $\geq 1$  Minute hatte eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 19%, während ein SIRS-Kriteriendurchschnitt (durchschnittliches  $\lambda$ ) von 1,72 eine Sensitivität von 51% und eine Spezifität von 77% zur Vorhersage der Sepsis hatte. Für die Sepsisdiagnose konnten, im Vergleich zum konventionellen SIRS, das eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von nur 31% aufwies, eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 71% mit einer Kombination aus durchschnittlichem  $\lambda$  und dem Trend  $\Delta$  erreicht werden. Das multivariable Modell, das statistisch und klinisch am besten für die Sepsisvorhersage geeignet war,

enthielt 11 Parameter: neben der Anzahl der Minuten mit mehr als 2 erfüllten SIRS-Kriterien (SIRS-Zeit) den SAPSII, Thrombozyten, Kreatinin, Hb, Hkt, ISS, Ramsay-Skala, Vorerkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislauf Systems, sowie Diabetes. Das Modell erreichte eine AUC von 0,856. Das am besten zur Differentialdiagnose geeignete Modell beinhaltete 9 Parameter: den SIRS-Kriteriendurchschnitt (SIRS-Niveau) 8-4 Stunden vor Sepsisdiagnose, Temperatur, Laktat, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Produkt aus AMV x pCO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, Katecholamingabe, GCS und AIS Schädel. Es wies eine AUC von 0,864 auf.

In dieser Arbeit wurde der Nutzen von Routinedaten für klinisch relevante, medizinische Fragestellungen aus der Intensivmedizin anhand einer umfassenden, komplexen Datenbasis gezeigt. Dies konnte insbesondere durch Entwicklung eines SIRS-Algorithmus dargestellt werden. Durch Umsetzung in einen dynamischen Parameter konnte für SIRS bei Polytraumapatienten eine Verbesserung der Spezifität für die Vorhersage der Sepsis, für die Differentialdiagnose eine Sensitivität und Spezifität erreicht werden, die mit etablierten Biomarkern konkurrieren kann. Auch für die multivariable Modellierung spielten mittels des SIRS-Algorithmus definierte Parameter eine wichtige Rolle für die Vorhersage und Differentialdiagnose der Sepsis bei Patienten nach erlittenem Polytrauma.