

Aus der Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Thiel)

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

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor scientiarum humanarum
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Ümniye Balaban

aus
Hofheim a. Ts.
2018

Dekan: Professor Dr. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß, Dipl.-Math.
Referent: Professor Dr. Manfred Thiel

Meinen Eltern gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
1 EINLEITUNG	1
1.1 SIRS und Sepsis	1
1.2 Scoring-Verfahren in der Intensivmedizin	1
1.3 Vorhersage und Differentialdiagnose einer Sepsis	2
1.4 Elektronische Patientenakten für Vorhersage und Diagnose der Sepsis	3
1.5 Ziel der Arbeit	4
2 MATERIAL UND METHODEN	5
2.1 Datenbasis	5
2.1.1 Ethikvotum und Datenschutzkonzept	5
2.1.2 Struktur des ICIP-Systems	5
2.1.3 Umfang der exportierten Daten	5
2.1.4 Statistische Analysen	21
2.2 Validierung der Patientenaufnahmen	22
2.3 Zeittrend bei der Antibiotikatherapie	25
2.4 SIRS und Sepsis	25
2.4.1 Vergleich von Strategien zur automatisierten Sepsisidentifikation	25
2.4.2 SIRS-Algorithmus	27
2.4.3 Analysen mit dem SIRS-Algorithmus	29
2.5 Kohortenstudie	31
2.5.1 Identifikation der Polytraumaaufnahmen	31
2.5.2 Parameter in den Modellen	32
2.5.3 Outcome Sepsis	36
2.5.4 Statistische Methoden	36
2.6 Eingebettete Fall-Kontroll-Studie	37
2.6.1 Identifikation der Polytraumaaufnahmen	37
2.6.2 Parameter im Modell	37

2.6.3	Statistische Methoden	38
2.7	Vergleich der finalen Prognose- und Differentialdiagnosemodelle	40
3	ERGEBNISSE	41
3.1	Auswertungen mit allen Intensivpatienten der Datenbank.....	41
3.1.1	Allgemeine Beschreibung der Intensivpatienten	41
3.1.2	Antibiotikatherapie	41
3.1.3	Automatisierte Sepsisidentifikation	44
3.2	Beschreibung der Polytraumakohorte	45
3.3	Anwendung des SIRS-Algorithmus	46
3.3.1	Prävalenz.....	46
3.3.2	SIRS-Analysen	48
3.4	Prognose- und Differentialdiagnosemodelle.....	56
3.4.1	Prognosemodell.....	57
3.4.2	Differentialdiagnosemodell	80
3.4.3	Vergleich Prognosemodell – Differentialdiagnosemodell.....	104
3.4.4	Anwendungsbeispiele.....	105
4	DISKUSSION	108
4.1	Patientenkollektiv.....	108
4.2	Antibiotikatherapie	109
4.3	Automatische Sepsisidentifikation	109
4.4	Beschreibung der Polytraumaaufnahmen	110
4.5	Anwendung des SIRS-Algorithmus	111
4.5.1	SIRS-Kriterien.....	111
4.5.2	SIRS-Analysen	114
4.6	Prognose- und Differentialdiagnosemodelle.....	115
4.7	Prognosemodell.....	116
4.8	Differentialdiagnosemodell	117
4.9	Ausblick	119
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	121

6 LITERATURVERZEICHNIS.....	123
7 EIGENE PUBLIKATIONEN	128
8 TABELLARISCHER ANHANG	129
8.1 Parameter in den Prognosemodellen	129
8.2 Parameter in den Differentialdiagnosemodellen	132
9 LEBENSLAUF	136
10 DANKSAGUNG	137

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABE	Actual Base Excess
AIC	Akaike Information Criterion
AIS	Abbreviated Injury Scale
ALAT	Alanin-Aminotransferase (GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AMV exp. gesamt	Atemminutenvolumen expiratorisch gesamt
AMV x pCO ₂	Produkt aus Atemminutenvolumen und Kohlendioxidpartialdruck
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis Of Variance)
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT	Aspartat-Aminotransferase (GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
ChE	Cholinesterase
CI	Konfidenzintervall
COHb	Kohlenstoffmonoxid-Hämoglobin
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DOR	Diagnostisches Odds Ratio
EK	Erythrozyten-Konzentrat
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
ICD	International Classification of Diseases
ICIP	IntelliVue Clinical Information Portfolio
ICU	Intensivstation (Intensive Care Unit)
ID	Identifikationsnummer
INR	International Normalized Ratio
ISS	Injury Severity Score
IV	Intravenös
LR+	Positiver Likelihood Ratio
LR-	Negativer Likelihood Ratio
MethHb	Methämoglobin
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negativer Prädiktiver Wert
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
Peep	Positive End Expiratory Pressure
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V.
pH	potentia Hydrogenii (Zehnerlogarithmus der Wasserstoffionen-Aktivität)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PPV	Positiver Prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung
SAPSII	Simplified Acute Physiology Score II
SBC	Schwarz Bayesian Criterion
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
WBC	White Blood Cells
\bar{x}	Mittelwert

1 EINLEITUNG

1.1 SIRS und Sepsis

Das klinische Konzept der Sepsis beschreibt allgemein eine Reaktion des Körpers auf eine Infektion, welche unbehandelt oder nicht rechtzeitig behandelt potenziell tödlich verlaufen kann. Aufgrund eines möglichen Fortschreitens zum multiplen Organversagen ist die Sepsis mit einer hohen Morbidität und Sterblichkeit vergesellschaftet. So ist die Sepsis die häufigste Todesursache auf nicht-koronaren Intensivstationen (Brun-Buisson et al., 1995; Engel et al., 2007; Gaieski et al., 2013). Nosokomial und darunter insbesondere postoperativ erworbene Infektionen stellen eine Hauptkomplikation bei Intensivpatienten dar, von denen 9-16% im Verlauf ihres Intensivaufenthaltes ein septisches Syndrom entwickeln (Sands et al., 1997). Oftmals ist die Sepsis auch eine Komplikation nach erlittenem Polytrauma (Osborn et al., 2004; Sobrino and Shafi, 2013; Wafaisade et al., 2011). Der Früherkennung und Behandlung der Sepsis kommen daher besondere Bedeutung zu, da sie das klinische Outcome und das Überleben der Patienten verbessern (Ferrer et al., 2009; Gaieski et al., 2013; Kumar et al., 2004).

Die Sepsis ist gemäß der Sepsis-1/2 Definition durch das sogenannte Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) als Reaktion des Körpers auf eine klinisch vermutete oder nachgewiesene Infektion definiert (Bone et al., 1992). SIRS basiert auf vier klinischen Kriterien (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003): Tachykardie, Tachypnoe/ Hyperventilation, abnormale Temperatur und abnormale Leukozytenzahl. Das Erfüllen mindestens zweier dieser Kriterien definiert das Vorliegen eines SIRS (Bone et al., 1992).

Ein SIRS kann jedoch nicht nur durch bakterielle Produkte ausgelöst werden, sondern auch durch körpereigene Substanzen, welche beispielsweise bei einer Gewebeschädigung infolge einer Verletzung entstehen.

Die Differenzierung zwischen einer Sepsis und einem SIRS sterilen Ursprungs, z.B. nach Trauma oder Ischämie-Reperfusion, bei Schwerstkranken ist aufgrund einer hohen SIRS-Prävalenz auf der Intensivstation eine große Herausforderung. In Deutschland wurde diese auf ca. 40% geschätzt (Engel et al., 2007).

Zur frühzeitigen Identifizierung von Sepsispatienten sind verschiedene Biomarker wie z.B. CRP, Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor- α im klinischen Einsatz vorgeschlagen worden. Diese weisen für die zuverlässige Unterscheidung zwischen einem sterilen SIRS und einer Sepsis nur beschränkte Sensitivitäten und Spezifitäten auf (Bloos and Reinhart, 2014; Ciriello et al., 2013). In einer Übersichtsarbeit legten Ciriello et al. (2013) dar, dass Procalcitonin (PCT) die bisher beste Differenzierung des sterilen SIRS von der Sepsis erlaubt. Neun von 11 Studien zeigten, dass ein Anstieg des Serumspiegels des PCTs die Identifikation einer Sepsis ermöglicht. Die Sensitivität in den Studien schwankte zwischen 75,6% und 100% und die Spezifität schwankte zwischen 3,3% und 82%.

Bei vermuteter oder gesicherter Sepsis werden Therapiemaßnahmen eingeleitet, deren objektive Wirksamkeit anhand von Scoring-Systemen gemessen werden kann.

1.2 Scoring-Verfahren in der Intensivmedizin

Das Prinzip der am häufigsten angewendeten Scoring-Systeme ist das Addieren verschiedener Punktbewertungen einzelner Bereiche, um den Zustand des individuellen Patienten zu bewerten. Die Prognose einer Erkrankung wird im Wesentlichen durch das Grundleiden, Begleiterkrankungen und der aktuellen Funktion lebenswichtiger Organe bestimmt.

In der Intensivmedizin wurden verschiedene Scoring-Systeme zur Abschätzung der Prognose, aber auch zu anderen Zwecken entwickelt. Die Effektivität und Qualität der Scoring-Systeme in der Intensivmedizin ist unbestritten (Neugebauer et al., 1996). Ein im europäischen Raum etablierter Score zur Ermittlung der Krankheitsschwere stellt der SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) (Le Gall et al., 1993) dar. Dieser Score schließt 17 klinische und laborchemische Parameter einschließlich des Patientenalters ein. Die gemessenen Parameter werden mit einem Punktwert zwischen 0 und 4 gewertet.

Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score wurde eingeführt, um bei Aufnahme auf die Intensivstation die Mortalitätswahrscheinlichkeit zu schätzen. Anhand eines Punktesystems werden die Funktion der Organsysteme bzw. deren Versagen erfasst (Moreno et al., 1999; Vincent et al., 1998). Der Summenscore basiert auf sechs einzelnen Scores, die jeweils ein bis vier Punkte für die Atem-, Herz-Kreislauf-, Leberfunktion, Koagulation, Nieren-Funktion und neurologischer Zustand vergeben. Sowohl der Mittelwert als auch der höchste Score-Wert sind Prädiktoren für das Outcome. Unabhängig von der Höhe geht ein innerhalb der ersten 96 Stunden auf der Intensivstation ansteigender SOFA-Score mit einer Mortalitätsrate von mindestens 50% einher (Ferreira et al., 2001).

Zur Beurteilung der Verletzungsschwere bei Traumapatienten wird der Injury Severity Score (ISS) mithilfe des Abbreviated Injury Score (AIS) berechnet. Die Bewertungsgrundlage des AIS ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der einzelnen Verletzungen verschiedener Körperregionen. Es werden insgesamt 6 Körperregionen unterschieden. Je nach Schweregrad der Verletzungen können pro Körperregion 6 Punkte vergeben werden, wobei 6 Punkte in einer Körperregion als nicht überlebar gelten. Ein AIS mit 6 Punkten wäre gleichbedeutend mit einem ISS von 75 Punkten. Aus den 6 Körperregionen werden die höchsten drei AIS Punkte quadriert, und deren Summe bildet den ISS Score. Der ISS-Score kann einen Wert zwischen 0 und 75 annehmen (Baker et al., 1974; Copes et al., 1988). Der ISS korreliert mit Mortalität, Morbidität und Krankenhausaufenthalt nach einem Trauma. Patienten mit einem ISS-Wert >15 werden oft als Polytrauma definiert.

Um den Bewusstseinszustand des Patienten abzuschätzen, wird der Glasgow Coma Scale (GCS) (Teasdale and Jennett, 1974) eingesetzt. In den drei Rubriken Augenöffnung, verbale Kommunikation und motorische Reaktion werden jeweils Punkte vergeben, deren Summe maximal 15 bei vollem Bewusstsein oder minimal 3 Punkte bei tiefem Koma erreicht.

Um den Bewusstseinszustand bzw. die Sedierungstiefe speziell während des Intensivstationsaufenthaltes bei einem Patienten zu bewerten, wurde 1974 von Michael Anthony Edward Ramsay die Ramsay Skala (Ramsay et al., 1974) eingeführt, die den Patienten in 6 mögliche Kategorien unterteilt. Die Kategorien umfassen alle Reaktionsmöglichkeiten des Patienten.

In der elektronischen Patientenakte dokumentierte Ergebnisse der Anwendung der aufgeführten Scoring-Systeme bei Intensivpatienten wurden in die Analysen dieser Arbeit mitaufgenommen.

1.3 Vorhersage und Differentialdiagnose einer Sepsis

Da die frühzeitige und korrekte Erkennung einer Sepsis von entscheidender Bedeutung für das Überleben von Sepsispatienten ist, sind bereits zahlreiche Untersuchungen zu dieser Problematik durchgeführt worden.

In der Studie von Wafaisade et al. (Wafaisade et al., 2011) wurden Prädiktoren für die Diagnose der Sepsis bei Traumapatienten bestimmt. Als signifikante Prädiktoren für eine posttraumatische Sepsis erwiesen sich unter anderem die Ergebnisse von Scoring-Systemen (GCS, ISS, AIS Thorax) und demographische Daten. Das entwickelte Modell hatte

eine Fläche unter der Receiver Operator Characteristic-Kurve (AUC) von nur 0,727 (95% CI 0,717-0,738). Ein perfektes Modell würde eine AUC von 1, ein Modell dessen Aussagekraft gleich der des Zufalls ist, eine AUC von 0,5 aufweisen. Die Sensitivität, also der Prozentsatz der von dem in dieser Studie angewandten Modell richtig vorhergesagten Sepsispatienten, lag bei 89,4%.

Das Bestreben liegt darin, Modelle mit einer hohen Sensitivität und hohen Spezifität für die Sepsis zu entwickeln, die automatisiert in der Intensivmedizin zum Einsatz kommen können. Dies soll einerseits einen frühzeitigen Therapiebeginn gewährleisten und andererseits unnötige Therapien vermeiden helfen.

1.4 Elektronische Patientenakten für Vorhersage und Diagnose der Sepsis

Auf Intensivstationen werden zunehmend elektronische Patientenakten zur Dokumentation der Überwachung und Behandlung der Patienten genutzt. Die automatische Erfassung der Daten hat das Potential, klinische Diagnosen zu beschleunigen und das Outcome zu verbessern (Alam et al., 2014; Herasevich et al., 2013; Kashiouris et al., 2013). In bisherigen Studien wurden elektronische Überwachungsalgorithmen für die Früherkennung von akuter Lungenschädigung (Koenig et al., 2011), Lungenversagen (Huddar et al., 2014), beatmungsassoziierten Komplikationen (Eshelman et al., 2008), hämodynamischer Instabilität (Eshelman et al., 2008) und Nierenschädigung (Colpaert et al., 2012) bei Intensivpatienten entwickelt.

In der Studie von Jessen et al. (Jessen et al., 2015) wurden im Rahmen einer eingebetteten-Fall-Kontroll-Studie (Nested Case Control Study) Prädiktoren bei Patienten mit vermuteter Infektion identifiziert, die eine Abschätzung von Mortalität oder Intensivstationsverlegung innerhalb von 48 Stunden erlauben. Es hat sich gezeigt, dass schon verfügbare Parameter bei Aufnahme wie beispielsweise die Temperatur, die innerhalb von 4 Stunden nach Aufnahme erhoben wurden, signifikante Prädiktoren einer späteren Mortalität oder Intensivaufnahme sind.

In der Studie von Hooper et al. (Hooper et al., 2012) wurden klinische Daten und Laborwerte aus einer elektronischen Patientenakte genutzt, um modifizierte SIRS-Kriterien als Warnhinweise für Ärzte zu generieren und damit potenzielle Sepsispatienten zu erkennen. In der Studie von Nelson et al. (Nelson et al., 2011) wurde mithilfe einer elektronischen Entscheidungshilfe ein Verdacht auf Sepsis angenommen, wenn der Patient mindestens zwei SIRS-Kriterien und mindestens zwei Messungen des systolischen Blutdrucks von höchstens 90 mmHg erfüllt hat. Eine weitere Studie dieser Arbeitsgruppe (Nguyen et al., 2014) nahm eine Sepsis bei Erfüllen von mindestens zwei SIRS-Kriterien, einer Organdysfunktion, definiert durch einem systolischen Blutdruck von höchstens 90 mmHg oder einem Laktatwert im Blut von mindestens 2,0 mg/ dl, an. Mit dieser Strategie konnte die Sensitivität erhöht, die Spezifität dadurch jedoch verschlechtert werden.

Ein statistisches Modell auf der Grundlage von Vorerkrankungen, klinischen Parametern, Scoring-Systemen und einer Variablen, die zu jeder Minute das Vorhandensein eines SIRS abbildet, könnte eine bessere Einschätzung des individuellen Sepsisrisikos ermöglichen. Dies wiederum könnte sowohl der verbesserten Vorhersage als auch der Differentialdiagnose einer Sepsis dienen. Außerdem könnte dies die Grundlage für die Auswahl der Patienten schaffen, die, zum Beispiel im Rahmen von Studien, von spezifischen Therapieansätzen profitieren könnten.

1.5 Ziel der Arbeit

Da die verfügbaren Werkzeuge zur Vorhersage und Diagnose einer Sepsis unzureichend sind, war das übergeordnete Ziel dieser Arbeit, mit Hilfe von Daten einer elektronischen Patientenakte neue Vorhersage- und Differentialdiagnosemodelle zu entwickeln.

Da die Datenbasis im Rahmen dieser Arbeit erstmals systematisch wissenschaftlich ausgewertet wurde, war neben ihrer ausführlichen Beschreibung zunächst eine Validierung der darin erfassten Patienten erforderlich. Anschließend sollte die Verordnungshäufigkeit von Antibiotika, die meistens für die Therapie einer Sepsis auf der Intensivstation angewendet werden, im Zeitverlauf untersucht werden. Zudem sollten mögliche Strategien zur automatisierten Identifikation von Sepsisfällen in der Datenbasis verglichen werden.

Für die Modellentwicklung sollte neben zahlreichen Faktoren, die die Funktion möglichst vieler Organe abbilden sollen, vor allem das SIRS mit Hilfe eines Algorithmus minutengenau erfasst und als Parameter berücksichtigt werden. Der dafür zu entwickelnde Algorithmus sollte in einer Kohorte von Polytraumapatienten zur retrospektiven Modellierung eingesetzt werden. Für die Vorhersage der Sepsis sollte eine Kohortenstudie und für die Differentialdiagnose eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie durchgeführt werden. Aus verschiedenen, multivariablen Modellierungsansätzen sollten dann die am besten geeigneten Modelle ausgewählt und diskutiert werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenbasis

Im Jahre 2006 wurde in der Mannheimer Intensivstation eine elektronische Patientenakte mit Hilfe des Intensiv-Information-Management-Systems „IntelliVue Clinical Information Portfolio“ (ICIP) der Firma Philips Healthcare etabliert. In diesem System wird der intensivmedizinische Behandlungsverlauf des Patienten, der sowohl die Dokumentation durch das ärztliche und pflegerische Personal als auch klinische Parameter und die automatische Datenübernahme von den Vitaldatenmonitoren und Beatmungsgeräten einschließt, umfassend aufgezeichnet. Die Datenbank des ICIP-Systems dient neben der kurativen Patientenversorgung ferner administrativen Zwecken wie Qualitätssicherung und Abrechnung sowie als Basis für wissenschaftliche Studien. Neben numerischen Messgrößen und standardisierten Eingaben in Form von Codes beinhaltet die Datenbank Einträge in Freitextform (Anamnesen, Konsile, etc.).

2.1.1 Ethikvotum und Datenschutzkonzept

Für die wissenschaftliche Auswertung wurden nach vorheriger Genehmigung der Ethik-Kommission die Daten aller Patienten, die vom 4. April 2006 bis 10. Oktober 2011 auf den Intensivtherapiestationen 2-22 und 36-4 des Universitätsklinikums Mannheim (28 Betten) behandelt wurden, auf einen isolierten PC transferiert. Kritische Daten wie Vorname, Nachname, Adresse und Krankenversicherung wurden vor dem Transfer irreversibel anonymisiert. Geburtsdaten wurden auf den ersten Tag des Geburtsmonats zurückgesetzt.

2.1.2 Struktur des ICIP-Systems

Das ICIP-System ist eine relationale Datenbank mit 48 Tabellen (Relationen). Das Datenvolumen vom 4. April 2006 bis 10. Oktober 2011 beträgt 165 GB.

Relationen im ICIP-System

Die in der Datenbank vorhandenen Tabellen sind in zwei Gruppen einzuteilen. Die erste Gruppe stellen die Dimensionstabellen dar, die zweite Gruppe sind die Patiententabellen. In den Abschnitten 2.1.3.1 und 2.1.3.2 sind die einzelnen Tabellen dargelegt. Die Tabellen werden anhand von Beispieldatensätzen eines bestimmten Polytrauma-Patienten erläutert. Es werden nur einzelne Spalten der jeweiligen Tabellen aufgeführt. Tabellen, die keine Datensätze zu diesem Patienten enthalten, wurden anhand zufällig gewählter Patienten beschrieben. Bei der Auswertung der Tabellen ist aufgefallen, dass in manchen Tabellen unerwartet wichtige Informationen von Parametern hinterlegt sind, die in anderen Tabellen zu erwarten wären. Aus diesem Grund wurden für alle aufgeführten Analysen, bei der Suche von Parameterwerten, alle Tabellen in Betracht gezogen.

Die Zusammenführung der Dimensions- und Patiententabellen erfolgt über gleichlautende IDs.

2.1.3 Umfang der exportierten Daten

Die Datenbank des ICIP-Systems umfasst insgesamt 115.589.973 Einträge zu 13.821 Patienten-Aufnahmen (Anzahl Aufnahmen gespeichert in D_Encounter) für den Zeitraum vom 4. April 2006 (Datum der Einführung des ICIP-Systems) bis zum 10. Oktober 2011 (Datum der Extraktion der Daten). Die Einträge sind auf 16 D_*-Tabellen und 32 Pt*-Tabellen

verteilt (Tabelle 2-1, Abb. 2-1). Definitionen zu den D_*-Tabellen und Pt*-Tabellen finden sich in Abschnitt 2.1.3.1 bzw. Abschnitt 2.1.3.2.

Tabelle 2-1: Anzahl Datensätze in den D_*- und Pt*-Tabellen des ICIP-Systems

Tabellenname	Anzahl Datensätze
D1) D_Allergy	952
D2) D_Attribute	23.353
D3) D_CareProvider	457
D4) D_Category	88
D5) D_ClinicalUnit	3
D6) D_DataFocus	36
D7) D_Day	64.283
D8) D_Diagnosis	33.514
D9) D_Encounter	13.821
D10) D_Intervention	320.574
D11) D_Material	4.660
D12) D_MaterialCategory	394
D13) D_Order	163.951
D14) D_Service	90
D15) D_Site	30
D16) D_Time	1.440

Tabellenname	Anzahl Datensätze
P1) PtAdtOrder	0
P2) PtAdvisory	325.849
P3) PtAllergy	10.211
P4) PtAssessment	46.453.226
P5) PtBedstay	16.636
P6) PtCareOrder	93.097
P7) PtCareProvider	8.948
P8) PtCensus	15.338
P9) PtDemographic	576.716
P10) PtDiagnosis	127.044
P11) PtDiagnostic	14.596
P12) PtDiagnosticOrder	379
P13) PtDietaryOrder	28.591
P14) PtEducationOrder	0
P15) PtIntake	5.764.784
P16) PtIntakeOrder	268.821
P17) PtIntervention	354.249
P18) PtLabOrder	11.549
P19) PtLabResult	13.398.775
P20) PtMaterial	4.763.432
P21) PtMedication	25.601.289
P22) PtMedicationOrder	2.098.931
P23) PtOrder	1.888
P24) PtProcedure	1.637
P25) PtProcedureOrder	0
P26) PtRespiratoryOrder	158.477
P27) PtScore	110.104
P28) PtService	19.252
P29) PtSiteCare	3.803.159
P30) PtTotalBalance	4.400.683
P31) PtTreatment	6.527.643
P32) PtVentilation	7.023

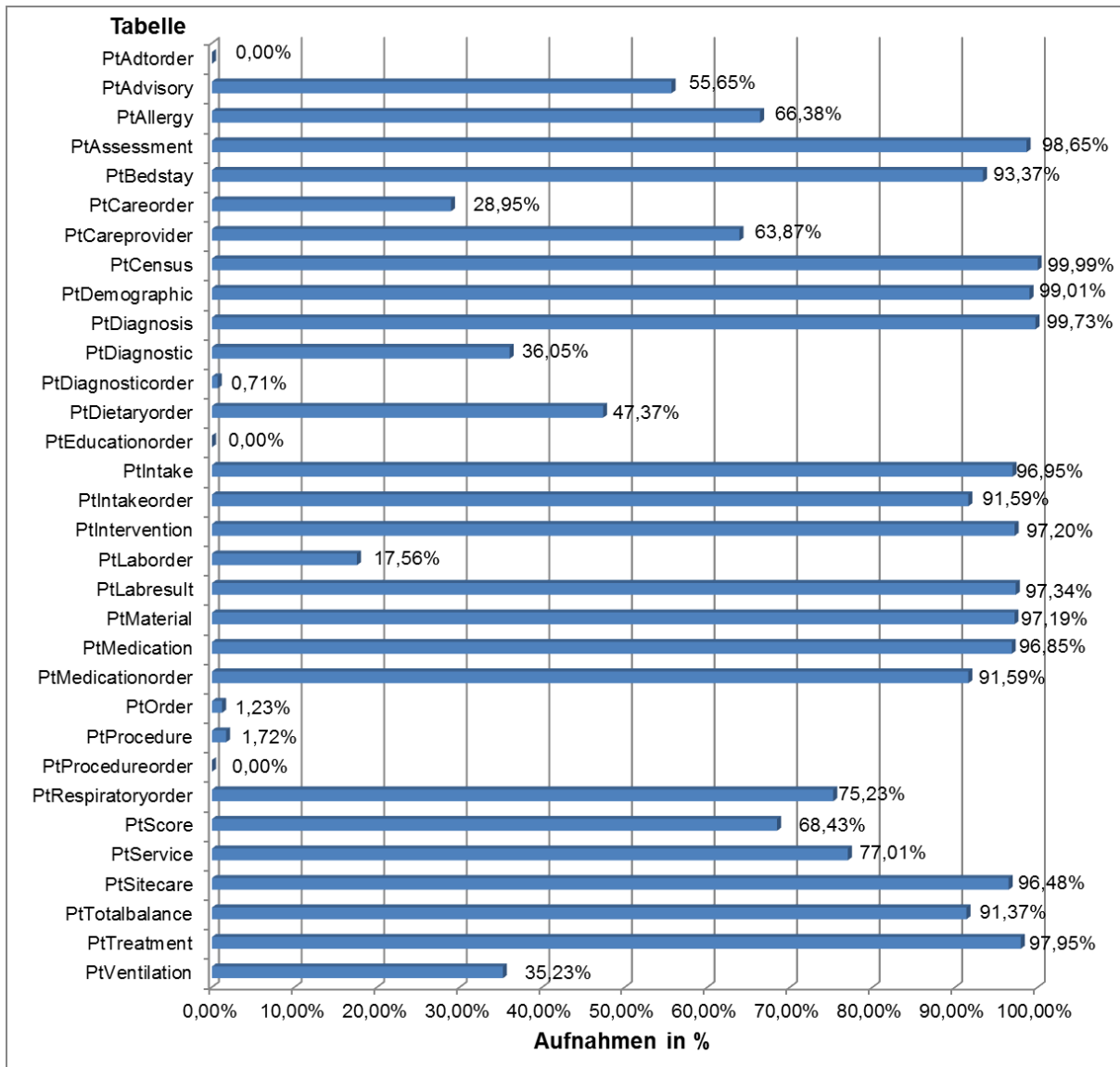


Abb. 2-1: Prozentualer Anteil von Aufnahmen mit mindestens einem Eintrag in der jeweiligen Tabelle des ICIP-Systems

2.1.3.1 D_* (Dimension) Tabellen

Die Daten in den *Dimension-Tables* charakterisieren konfigurierte (angelegte) Benutzer, Krankenhausstationen, Interventionen, Attribute (Properties) und Patienten. *Dimension-Tables* beinhalten Einträge, die auf einen oder mehrere Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten zutreffen können. Insgesamt gibt es 16 D_*-Tabellen:

D1) D Allergy

Allergien von Patienten werden in der D_Allergy-Tabelle (Tabelle 2-2) gespeichert. Es gibt insgesamt 952 Allergien (Allergy ID), die zugewiesen wurden, wobei es auch Mehrfachnennungen der Allergien gibt.

Tabelle 2-2: Beispieldatensatz aus der D_Allergy-Tabelle

Allergy ID	Short Label	Long Label	Concept Label
4	Latex	Latex	Latex allergy (disorder)
22	Nickel	Nickel	Nickel (substance)
3	Nüsse	Nüsse	Allergy to nuts (disorder)

D2) D_Attribute

Es besteht die Möglichkeit, Interventionen durch Zuweisung von Attributen näher zu charakterisieren. Die zu den Interventionen gespeicherten Eigenschaften sind in der D_Attribute-Tabelle (Tabelle 2-3) zu finden. Insgesamt wurden 23.353 Attribute IDs mit 1.695 unterschiedlichen Short Labels gespeichert.

Tabelle 2-3: Beispieldatensatz aus der D_Attribute-Tabelle

Attribute ID	Short Label	Long Label	Concept Label	Has Children
1	Anlage ZVK	ZVK.Anlage ZVK	SNOMED CT Concept (SNOMED RT+CTV3)	0
2	Entfernung Kathe	ZVK.Entfernung Katheter	Removes (attribute)	0
10	Geplante Uhrzeit	Haemate HS 1000.Geplante Uhrzeit		0

D3) D_CareProvider

Die D_CareProvider-Tabelle enthält Informationen über alle angelegten Nutzer des ICIP-Systems. Es werden der Vor- und Zuname, sowie die Berufsbezeichnung des Nutzers gespeichert. Die Nutzer sind unter anderem Ärzte und Pflegepersonal des Klinikums. Diese Tabelle wurde als Teil des Datenschutzkonzeptes irreversibel anonymisiert.

D4) D_Category

Die D_Category-Tabelle enthält Kategorien, in die Arzneimittel eingeordnet werden können (Tabelle 2-4). Insgesamt gibt es 88 verschiedene Category-IDs mit 2 verschiedenen Type-Eintragungen und 76 verschiedenen Conceptlabels.

Tabelle 2-4: Beispieldatensatz aus der D_Category-Tabelle

Category ID	Short Label	Type	Concept Label
1	Blood Formation and Coagulation	Pharmazeutische Kategorien	Blood product (product)
2	Immunosuppressants	Pharmazeutische Kategorien	Immunosuppressant (substance)
37	Diuretika/Niere	Therapeutische Kategorien	Renal agent (substance)

D5) D_ClinicalUnit

In der D_ClinicalUnit-Tabelle sind die im System angelegten Institutionen und Abteilungen gespeichert (Tabelle 2-5). Diese Tabelle enthält lediglich 3 Zeilen mit drei unterschiedlichen Clinical Unit IDs.

Tabelle 2-5: Beispieldatensatz aus der D_Clinical-Unit-Tabelle

Clinical Unit ID	Display Label	Department	Institution	Address1	City
1	INT 2-22	Klinik für Anästhesie	Universitätsklinik Mannheim	Theodor-Kutzer-Ufer 1-3,	Mannheim
2	Andere Station	Klinik für Anästhesie	Universitätsklinik Mannheim	Theodor-Kutzer-Ufer 1-3,	Mannheim
3	INT 36-4	Klinik für Anästhesie	Universitätsklinik Mannheim	Theodor-Kutzer-Ufer 1-3,	Mannheim

D6) D_DataFocus

Die D_DataFocus-Tabelle enthält den konfigurierten Schwerpunkt der Intervention ID (Intervention ID: siehe hierzu 'D1) D_Intervention'). Ein Beispiel hierfür wäre Data Focus ID=5 (Aufnahme) (Tabelle 2-6) in Kombination mit der Intervention ID=1648 (Gewicht (Aufnahme)), das für den Tatbestand stehen würde, dass der hinterlegte Wert das Gewicht des Patienten bei Aufnahme ist, der in den Pt*-Tabellen (Abschnitt 2.1.3.2) gespeichert ist. Es gibt insgesamt 36 unterschiedliche Data Focus IDs.

Tabelle 2-6: Beispieldatensatz aus der D_DataFocus-Tabelle

Data Focus ID	Short Label	Long Label	Concept Label
5	Aufnahme	Aufnahme	Admission procedure (procedure)
34	FD ¹	Früh	Snomed CT Concept (SNOMED CT Concept (SNOMED RF+CTV3))

¹ FD ist die Abkürzung für den Frühdienst

D7) D_Day

Die D_Day-Tabelle enthält eine Kodierung für jeden Tag der Woche. Diese Tabelle dient zur Unterstützung zeitbasierter Abfragen und hat 64.283 Eintragungen (Tabelle 2-7).

Tabelle 2-7: Beispieldatensatz aus der D_Day-Tabelle

Day ID	Calendar Day	Month	Year	Day Of Year	Day Text	Month Text
49001	27FEB2009:00:00:00.000	2	2009	58	Freitag	Februar
49002	28FEB2009:00:00:00.000	2	2009	59	Samstag	Februar
49003	01MAR2009:00:00:00.000	3	2009	60	Sonntag	März

D8) D_Diagnosis

Die D_Diagnosis-Tabelle enthält einen Eintrag für jede Diagnose in Freitextform (Tabelle 2-8), wobei die Diagnose unter anderem in Kurzfassung (Shortlabel) und in einer Langfassung (Long Label) gespeichert wird. Die Tabelle beinhaltet insgesamt 33.514 verschiedene Diagnose-Einträge (Diagnosis ID).

Tabelle 2-8: Beispieldatensatz aus der D_Diagnosis-Tabelle

Diagnosis ID	Short Label	Long Label	Concept Label
1	Akute Blutungsanämie	Akute Blutungsanämie	Problem (finding)
2	Allergie gegenüber Penizillin...	Allergie gegenüber Penizillin in der Eigenanamnese	Problem (finding)
8	Bösartige Neubildung der...	Bösartige Neubildung der Prostata	Problem (finding)

D9) D Encounter

Die D_Encounter-Tabelle (Tabelle 2-9) enthält mit dem Encounter ID den Patientenidentifikator mit den Informationen aus den Pt*-Tabellen (2.1.3.2). Diese Tabelle beinhaltet den Vor- und Zunamen des Patienten, eine 'Lifetimenumber' (Nummer zur Identifizierung, ob der Patient mehrere Intensivstationsaufenthalte während eines Krankenaufenthalts hatte), eine 'Encounternumber' (Nummer zur Identifizierung, ob der Patient zu einem früheren Zeitpunkt während eines früheren Krankenaufenthalts auf der Intensivstation war), Geburtstag, Geschlecht, Nationalität und Patiententyp (z. B. Erwachsener).

Zum Zwecke der Anonymisierung wurden die Vor- und Zunamen irreversibel ausgeblendet, die Lifetime- und Encounternumber durch Zufallszahlen ersetzt und der Geburtstag auf den ersten des jeweiligen Monats gesetzt, so dass nur der Geburtsmonat und das Geburtsjahr des Patienten als Geburtsdatum zur Verfügung stehen (Tabelle 2-9). Das Geschlecht war nicht Bestandteil der Anonymisierung. Die Tabelle enthält 13.821 Encounter IDs.

Tabelle 2-9: Beispieldatensatz aus der D_Encounter-Tabelle

Encounter ID	Life Time Number	Encounter Number	Date Of Birth	Gender
2	3ED2AE7D-D50B-4C6A-B839-8F50CDE73EC0	DAAF0A0E-4D7D-4A6F-BC59-03E4E44D60AA	01SEP1956:00:00:00.000	Männlich
3	B829D2E4-113C-45A5-BD39-29D10634E05B	11AABD11-C0A0-4949-ABEA-AE26EC992257	01DEC1963:00:00:00.000	Weiblich
4	55DB3DB9-A65C-4619-8B64-619ADB773CFB	453A6798-5FE7-4EAB-AD20-831EA5A14863	01JUL1936:00:00:00.000	Weiblich

D10) D Intervention Tabelle

Die D_Intervention-Tabelle enthält jeweils einen Eintrag für jede Intervention, die vom Anwender gespeichert wurde.

Tabelle 2-10 zeigt einige Spalten aus der D_Intervention-Tabelle. Die Spalte „Intervention ID“ beinhaltet die Zuordnungsnummer zu den Pt*-Tabellen. Anhand dieser Nummer können die Werte, die in den Pt*-Tabellen gespeichert werden, den Texten, die in der D_Intervention-Tabelle gespeichert werden, zugeordnet werden. Die ICIP-Datenbank beinhaltet für den Zeitraum 04. April 2006 bis 10. Oktober 2011 320.574 Intervention IDs mit 60.140 unterschiedlichen Short Labels und 25 Typen.

Tabelle 2-10: Beispieldatensatz aus der D_Intervention-Tabelle

Intervention ID	Short Label	Long Label	Type
0	Digoxin 0,25 mg iv-Bolus	Digoxin 0,25 mg iv-Bolus 11.11.2007 09:00	Formulary Drug Intake
2	Wundtherapie	Wundtherapie	Treatment
6	Patientenbox	Patientenbox	Treatment

D11) D_Material

Die D_Material-Tabelle enthält Einträge zu Verbrauchsmaterial, Arzneimitteln, Hilfsmitteln und sonstigen Gerätschaften (Tabelle 2-11). Sie beinhaltet 4.660 verschiedene Material-IDs und 8 verschiedene Eintragungen in der Spalte Type.

Tabelle 2-11: Beispieldatensatz aus der D_Material-Tabelle

Material ID	Short Label	Long Label	Type	Concept Label
8	Kochsalz	Kochsalz	Non Formulary Intake	Normal saline (product)
12	Epinephrin	Epinephrin	Formulary	Epinephrine hydrochloride (substance)
13	Epinephrine inj	Epinephrine inj	Formulary Form	Parenteral form epinephrine (product)
324	Rosenkranz	Rosenkranz	Supply	Personal effect of patient, device (physical object)
1124	T-Tubus 10 Fr	T-Tubus 10 Fr	Tube/ Drain	T-tube, device (physical object)

D12) D_MaterialCategory

Die D_MaterialCategory-Tabelle ist eine Verknüpfung von Einträgen aus D_Material- und der D_Category-Tabelle mit 394 unterschiedlichen Kombinationen aus Category ID und Material ID, abgebildet als Material Category ID (Tabelle 2-12).

Tabelle 2-12: Beispieldatensatz aus der D_MaterialCategory-Tabelle

Material Category ID	Category ID	Material ID
1249	30	18
1254	44	29
1255	10	32

D13) D_Order

Die D_Order-Tabelle enthält alle konfigurierten Anordnungen (Tabelle 2-13). Sie beinhaltet 163.951 den Patienten individuell zugeordnete Anordnungen.

Tabelle 2-13: Beispieldatensatz aus der D_Order-Tabelle

Order ID	Short Label	Long Label	Type	Concept Label
1	Darf zur Toilette	Darf zur Toilette	Patient Care	Ability to use toilet (observable entity)
2	Lungen-Szintigraphie	Lungen-Szintigraphie	Diagnostic Test	Ventilation-Perfusion (VQ) scan requested (situation)
4	Sputum-Kultur	Sputum-Kultur	Laboratory	Microbial culture of sputum (procedure)

D14) D_Service

Die D_Service-Tabelle enthält einen Eintrag für jede medizinische Fachrichtung, der dem Patienten zugeordnet wird (Tabelle 2-14). Sie beinhaltet 90 unterschiedliche Service IDs und 84 unterschiedliche Eintragungen der Spalte Short Label.

Tabelle 2-14: Beispieldatensatz aus der D_Service-Tabelle

Service ID	Short Label	Long Label	Concept Label	Concept Code
1	Orthopädische Chirurgie	Orthopädische Chirurgie	Orthopedic service (qualifier value)	310161006
5	ICU	Intensivmedizin	Intensive care service (qualifier value)	310032008
6	Anästh	Anästhesiologie	Anesthesiologist (occupation)	88189002

D15) D_Site

Die D_Site-Tabelle enthält einen Eintrag für jede konfigurierte *Care Site*, also jeden natürlichen und künstlichen Zu- und Ausgang des Patienten zur Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr (Tabelle 2-15). Insgesamt gibt es 30 unterschiedliche Site IDs.

Tabelle 2-15: Beispieldatensatz aus der D_Site-Tabelle

Site ID	Display Label	Concept Label
2	Filtration Einfuhr	Filtration - action (qualifier value)
3	Spülung Einfuhr	Irrigation (procedure)
9	Thoraxdrainage	Thoracic structure (body structure)

D16) D_Time

Die D_Time-Tabelle enthält einen Eintrag zu jeder Stunde und Minute des Tages (Tabelle 2-16). Auch diese Tabelle dient, wie die D_Day-Tabelle, zur Unterstützung zeitbasierter Abfragen.

Tabelle 2-16: Beispieldatensatz aus der D_Time-Tabelle

Time ID	Hour	Minute
11	0	10
12	0	11
13	0	12

2.1.3.2 Pt*(Patient)-Tabellen:

In *Patient-Tabellen* (Pt*-Tabellen) werden alle Daten, die den Zustand des individuellen Patienten abbilden, gespeichert. Die Tabellen enthalten Informationen, was bei welchem Patienten verordnet, beobachtet, untersucht, diagnostiziert, von Monitoren aufgezeichnet und an Geräten eingestellt wird und den Zeitpunkt dieser Maßnahmen (Charttime). Insgesamt gibt es 32 Pt*-Tabellen, die sich wie folgt zusammensetzen.

Der Inhalt der einzelnen Tabellen wird anhand von Einträgen einer bzw. mehrerer Patientenaufnahme/n dargestellt. Es werden hier nicht alle in der jeweiligen Tabelle gespeicherten Variablen dargestellt. Spalten mit den inhaltlich gleichen Informationen wurden in den Beispieldatensätzen nicht aufgeführt.

P1) PtAdtOrder

Die PtAdtOrder-Tabelle ist für Anordnungen, die die Aufnahme, Entlassung und/ oder Überweisung eines Patienten betreffen, gedacht. Jedoch ist diese Tabelle leer. Entsprechende Anordnungen sind vereinzelt in den Freitexten der PtAssessment-Tabelle wiederzufinden.

P2) PtAdvisory

Die PtAdvisory-Tabelle enthält Details zu Warnhinweisen des ICIP-Systems an die Nutzer. Die Warnhinweise werden anhand von Kriterien in der Programmiersprache Visual Basic generiert (Tabelle 2-17).

Tabelle 2-17: Beispieldatensatz aus der PtAdvisory-Tabelle

PtAdvisory ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Value String
22764	800	1505	5392	05APR2008:08:35:00.000	Quittiert (Akzeptiert)
22612	800	1503	5392	04APR2008:22:21:00.000	Hoher Glukose Wert 125 mg/dL (< 120), um 22:23. Verfahre nach SOP intensivierte Insulintherapie!
22910	800	1503	5392	06APR2008:12:10:00.000	Hoher Glukose Wert 121 mg/dL (< 120), um 12:11. Verfahre nach SOP intensivierte Insulintherapie!

Die PtAdvisory-ID ist die Zeilennummer in der der Eintrag in der PtAdvisory-Tabelle gespeichert wird. Mithilfe der Intervention ID und der Attribute ID kann der Wert, der in der valueString Spalte gespeichert wurde, den in den D_*-Tabellen hinterlegten Informationen zugeordnet werden

P3) PtAllergy

Die PtAllergy-Tabelle enthält Angaben zu Allergien des Patienten. Die genaue Bezeichnung der Allergie kann anhand der Allergy ID in der D_Allergy-Tabelle aufgefunden werden. Aus dem Beispieldatensatz (Tabelle 2-18) und der Tabelle 2-2 ist ersichtlich, dass der Patient mit der Aufnahme Nummer 309 eine Allergie gegen Nickel hat.

Tabelle 2-18: Beispieldatensatz aus der PtAllergy-Tabelle

PtAllergy ID	Allergy ID	Encounter ID	Chart Time	Clinical Unit ID	Care Provider ID
1	22	309	04APR2006:18:43:04.783	3	182
1015	34	1354	16OCT2006:14:57:00.000	3	136

P4) PtAssessment

Die PtAssessment-Tabelle ist die Tabelle mit den meisten Einträgen. Sie enthält Patientendaten von Vitalmonitoren, klinischen Untersuchungen, Visiten, Pflegemaßnahmen, Anordnungen, Maßnahmen von Konsiliarärzten, Verabreichungen und Operationen (Tabelle 2-19).

Tabelle 2-19: Beispieldatensatz aus der PtAssessment-Tabelle

PtAssessment ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Value String
29281049	55426	18154	5392	04APR2008: 22:00:00.000	Pupillen isocor
29256212	1345	6867	5392	04APR2008: 22:17:00.000	beatmet aus SR von Dr. XXX
29279680	1391	5029	5392	04APR2008: 22:19:00.000	ND: stabil, extreme, reproduzierbare Differenz zwischen arterieller (150/90) und NIBP (90/60)-Messung, auch nach erfolgter Neuanlage der art. Kanüle an rechtem HG

P5) PtBedStay

Die PtBedStay-Tabelle beinhaltet die Position des Bettes auf der Intensivstation und den jeweiligen Zeitabschnitt, den der Patient im jeweiligen Bett verweilt hat. Anhand dieser Tabelle können die Bettenauslastung errechnet werden und die Zuordnung "Bett-Patient" erfolgen (Tabelle 2-20).

Tabelle 2-20: Beispieldatensatz aus der PtBedStay-Tabelle

PtBed Stay ID	Bed Label	Encounter ID	In Time	Out Time	Clinical Unit ID
5626	I2B2Ga	5392	04APR2008: 22:17:00.633	06APR2008: 08:53:43.220	1
5629	B 8	5392	06APR2008: 09:14:11.960	08APR2008: 11:06:01.460	3

P6) PtCareOrder

Die PtCareOrder-Tabelle enthält Anordnungen zur Patientenversorgung (Tabelle 2-21).

Tabelle 2-21: Beispieldatensatz aus der PtCareOrder-Tabelle

PtCare Order ID	Encounter ID	Attribute ID	Value String	Value Date Time	Frequency
1	860	16540	Pflege		alle 72 Std.
68	1266	16475	Donnerstag		2x wöchentl.
70	1266	16476		25MAR2006: 04:00:00.000	2x wöchentl.

P7) PtCareProvider

Die PtCareProvider-Tabelle enthält Angaben bezüglich des ICIP-Anwenders (z.B. Arzt, Pflegekraft), der den Patienten ins ICIP-System aufgenommen hat. Anwender, die dem System nicht als Anwender bekannt sind (kein Eintrag in der D_CareProvider-Tabelle), werden in dieser Tabelle nicht angezeigt (Tabelle 2-22).

Tabelle 2-22: Beispieldatensatz aus der PtCareProvider-Tabelle

PtCare Provider ID	Care Provider ID	Encounter ID	Start Time	End Time	Relation
3050	146	5392	04APR2008: 22:20:12.863	08APR2008: 11:06:01.460	Admitting provider

P8) PtCensus

Die PtCensus-Tabelle enthält die Aufnahme- und Entlassungszeiten des Patienten. Entlassungszeiten können Zeitpunkt des Sterbens, der Verlegung in eine andere Abteilung oder auch Entlassung gegen ärztlichen Rat sein. Für jede Aufnahme, auch bei Wiederaufnahme, oder Verlegung zwischen den Intensivstationen 2-22 und 36-4 erhält der Patient einen Eintrag in diese Tabelle (Tabelle 2-23).

Tabelle 2-23: Beispieldatensatz aus der PtCensus-Tabelle

PtCensus ID	Encounter ID	In Time	Out Time	Discharge Disposition	Discharge Location
5981	5392	04APR2008: 22:17:00.633	06APR2008: 08:53:43.220		
5985	5392	06APR2008: 09:14:11.960	08APR2008: 11:06:01.460	Andere	Station 37-4

P9) PtDemographic

Die PtDemographic-Tabelle enthält alle demographischen Daten des Patienten. In dieser Tabelle sind unter anderem der Versichertenstatus, Adresse, Gewicht, Größe und Familienstand des Patienten gespeichert. Aktualisierungen der PtDemographic-Tabelle wurden anhand einer neu erzeugten Zeile gespeichert. Um den aktuellsten Wert bzw. Inhalt der gewünschten Spalte zu erhalten, ist es notwendig, den Eintrag mit dem letzten Speicherdatum (*Store Time*) zu selektieren. Patientenidentifizierende Daten (Adresse, Namen, Versicherung,...) wurden irreversibel anonymisiert (Tabelle 2-24).

Tabelle 2-24: Beispieldatensatz aus der PtDemographic-Tabelle

PtDemographic ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Value String
154368	1341	1126	5392	04APR2008: 22:17:00.000	XX
154705	1379	1679	5392	08APR2008: 11:03:00.000	Station 37-4
154370	1346	1096	5392	04APR2008: 22:17:00.000	Nachname
154330	1221	8845	5392	04APR2008: 22:17:00.000	Ungeplante Operation

P10) PtDiagnosis

Die PtDiagnosis-Tabelle enthält alle kodierten Diagnosen und jeweils das dazugehörigen Speicherdatum der Diagnose für die einzelnen Patientenaufnahmen (Tabelle 2-25).

Tabelle 2-25: Beispieldatensatz aus der PtDiagnosis-Tabelle

PtDiagnosis ID	Encounter ID	Start Date	End Date	Code	Code Label
49250	5392	04APR2008: 00:00:00.000	08APR2008: 11:06:01.460	E87.6	Hypokaliämie
49251	5392	04APR2008: 00:00:00.000	08APR2008: 11:06:01.460	J96.0	Akute respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert
49252	5392	04APR2008: 00:00:00.000	08APR2008: 11:06:01.460	G40.9	Epilepsie, nicht näher bezeichnet

P11) PtDiagnostic

Die PtDiagnostic-Tabelle enthält Angaben zu diagnostischen Tests, die während des Intensivstationsaufenthaltes durchgeführt wurden (Tabelle 2-26).

Tabelle 2-26: Beispieldatensatz aus der PtDiagnostic-Tabelle

PtDiagnostic ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Verbose Form
1	776	4066	627	04APR2006: 15:45:00.000	Abdomen
2	776	4066	627	04APR2006: 16:05:00.000	Transthorakale Echokardio-graphie
4	776	4066	627	04APR2006: 16:14:00.000	Transkranielle Doppler- Sonographie

P12) PtDiagnosticOrder

Die PtDiagnosticOrder-Tabelle enthält Anordnungen zu diagnostischen Tests. Beispiele hierfür sind CTs und MRTs. Da solche Anordnungen häufig in Freitexten der PtAssessment-Tabelle dokumentiert werden, sind Eintragungen in dieser Tabelle eher spärlich. Die durchgeführten diagnostischen Tests sind in der Tabelle PtDiagnostic aufzufinden (Tabelle 2-27). Anhand des Attribute IDs können unter anderem der Ort und der Zeitpunkt zu der Anordnung zugewiesen werden.

Tabelle 2-27: Beispieldatensatz aus der PtDiagnosticOrder-Tabelle

PtDiagnostic Order ID	Encounter ID	Attribute ID	Value String	Value Date Time
1	308	16598	CT Haus 8	
2	308	16602		25MAR2006: 12:11:00.000
3	308	16603	Schädel-CT	

P13) PtDietaryOrder

Die PtDietaryOrder-Tabelle enthält Anordnungen zur Ernährung des Patienten (Tabelle 2-28).

Tabelle 2-28: Beispieldatensatz aus der PtDietaryOrder-Tabelle

PtDietary Order ID	Encounter ID	Attribute ID	Value String	Creation Time	Start Time	End Time
6436	5392	16084	Pflege	06APR2008: 09:48:02.890	06APR2008: 09:00:00.000	
6437	5392	16085	Keine Einschränkungen	06APR2008: 09:48:02.890	06APR2008: 09:00:00.000	

P14) PtEducationOrder

Die PtEducationOrder-Tabelle kann Informationen über Anordnungen zum Vermitteln spezifischer Informationen an Patienten oder dessen Angehörige enthalten. Diese Tabelle enthält keine Einträge.

P15) PtIntake

Die PtIntake-Tabelle enthält Aufzeichnungen über Einnahmen in Form von Infusionen, Flüssigkeitszufuhr oder anderer Art (Tabelle 2-29). Die Intervention ID gibt die Verabreichungsmedikation an und die Attribute ID gibt an, in welcher Form die Medikation verabreicht wurde. Die Attribute ID 18023 (Tabelle 2-29) steht für eine Infusionstherapie der in der Spalte Verboseform stehenden Substanz.

Tabelle 2-29: Beispieldatensatz aus der PtIntake-Tabelle

PtIntake ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Material ID	Verbose Form
1788737	110999	18023	5392	04APR2008: 22:00:00.000	73	Deltajonin
1788738	110999	18016	5392	04APR2008: 22:00:00.000		Start
1790153	111081	18019	5392	05APR2008: 09:45:00.000		05.04.2008 09:45
1790152	111081	18023	5392	05APR2008: 09:45:00.000	3804	Valproat 800 mg

P16) PtIntakeOrder

Die PtIntakeOrder-Tabelle enthält Anordnungen zu Einträgen in der PtIntake-Tabelle (Tabelle 2-30). Widerrufene Anordnungen, die aus der PtIntakeOrder nicht gelöscht wurden, haben keine Einträge in der PtIntake-Tabelle.

Tabelle 2-30: Beispieldatensatz aus der PtIntakeOrder-Tabelle

PtIntake Order ID	Encounter ID	Attribute ID	Value String	Value Number	Frequency	Creation Time
95243	5392	17681	Wasser		b. Bed.	05APR2008: 19:26:46.143
95199	5392	17278	Valproat 800 mg		sofort	05APR2008: 09:45:21.377
95141	5392	17273		0,00166667	kontin.	04APR2008: 22:20:23.723

P17) PtIntervention

Die PtIntervention-Tabelle enthält Informationen über Interventionen, die in Form von Freitexten dokumentiert werden. Diese Tabelle ist nicht zu verwechseln mit der D_Intervention-Tabelle, die der allgemeinen Beschreibung von Interventionen dient (Tabelle 2-31).

Tabelle 2-31: Beispieldatensatz aus der PtIntervention-Tabelle

PtIntervention ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Terse Form
107862	55431	18232	5392	07APR2008: 10:35:00.000	FD: OP für Freitag geplant....
107599	75225	18531	5392	05APR2008: 10:19:00.000	Pat. Wach und adaequat....
107702	75221	18525	5392	06APR2008: 01:53:00.000	Pat wach ansprechbar....

P18) PtLabOrder

Die PtLabOrder-Tabelle enthält Anordnungen für Tests, die im Labor durchgeführt wurden. Die Ergebnisse der Tests sind in PtLabResult oder vereinzelt in PtAssessment wiederzufinden (Tabelle 2-32).

Tabelle 2-32: Beispieldatensatz aus der PtLabOrder-Tabelle

PtLab Order ID	Encounter ID	Order ID	Attribute ID	Value String	Frequency	Start Time
60	581	144	10185	BGA kapillär	Alle 24 Std.	10AUG2006:11:58:00.000
61	581	160	10185	BB, CRP, Hast, Krea	morgen	13AUG2006:06:00:00.000
81	581	163	10181	Arzt	Um 06:00 Uhr	14AUG2006:06:00:00.000

P19) PtLabResult

Die PtLabResult-Tabelle enthält die Ergebnisse der Laboruntersuchungen (Tabelle 2-33).

Tabelle 2-33: Beispieldatensatz aus der PtLabResult-Tabelle

PtLab Result ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Material ID	Verbose Form
4608244	459	2547	5392	07APR2008:18:51:00.000		7,43
4608265	496	3372	5392	07APR2008:18:51:00.000		137 mEq/l
4588963	383	695	5392	05APR2008:05:27:00.000	2012	Arteriell Blut

P20) PtMaterial

Die PtMaterial-Tabelle enthält Angaben zu den Materialien, die für einzelne Patienten verwendet wurden. In Tabelle 2-34 sind für die Aufnahme des Polytraumapatienten die Material IDs: 3347, 3256 und 2040 verwendet worden. Anhand der Tabelle D_Material sind diese Nummern Fentanyl, Paracetamol und NaCL 0,9% zugeordnet worden.

Tabelle 2-34: Beispieldatensatz aus der PtMaterial-Tabelle

PtMaterial ID	Material ID	Encounter ID	Start Time	Utc Start Time	Volume Per Unit
5074626	3347	5392	05APR2008:23:24:17.617	05APR2008:21:24:17.617	
5064735	3256	5392	05APR2008:23:24:17.663	05APR2008:21:24:17.663	
5074620	2040	5392	05APR2008:23:24:17.757	05APR2008:21:24:17.757	

P21) PtMedication

Die PtMedication-Tabelle enthält alle Angaben zu den Medikamenten, die dem Patienten verabreicht wurden. Es werden unter anderem die Darreichungsform, die Dosis, der Wirkstoff und der Handelsname des Medikamentes dokumentiert (Tabelle 2-35).

Tabelle 2-35: Beispieldatensatz aus der PtMedication-Tabelle

PtMedication ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Value String
6487046	111027	17941	5392	04APR2008:23:00:00.000	Fentanyl P 2.5mg
6487005	111001	17943	5392	04APR2008:23:00:00.000	Kaliumchlorid 50mmol
6487283	111027	17952	5392	04APR2008:23:00:00.000	Start

P22) PtMedicationOrder

Die PtMedicationOrder-Tabelle enthält Anordnungen von Medikamenten (Tabelle 2-36).

Tabelle 2-36: Beispieldatensatz aus der PtMedicationOrder-Tabelle

PtMedication Order ID	Encounter ID	Attribute ID	terseForm	Value Number	Unit Of Measure	Base Unit Of Measure
791625	5392	16176	Nein			
791628	5392	16177	7,7	0,0077	mmol	Mol
791629	5392	16180	NaCl 0,9%	92		

P23) PtOrder

Die PtOrder-Tabelle enthält Anordnungen die im Zusammenhang zu Personen stehen, die konsultiert wurden (Tabelle 2-37). Die Informationen hierzu sind auch häufig in Freitexten der PtAssessment-Tabelle wiederzufinden.

Tabelle 2-37: Beispieldatensatz aus der PtOrder-Tabelle

PtOrder ID	Encounter ID	Attribute ID	Value String	Value Number	Base Value Number	Value Date Time	Unit Of Measure
427	8240	21545		0,05	50		ml
428	8240	21540				11JUL2009: 20:46:00.000	
429	8240	21538	Order was discontinued				

P24) PtProcedure

Die PtProcedure-Tabelle enthält alle zu der jeweiligen Patientenaufnahme kodierten Prozeduren (Tabelle 2-38).

Tabelle 2-38: Beispieldatensatz aus der PtProcedure-Tabelle

PtProcedure ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Value String
3	1928	8536	503	05APR2006: 04:02:00.000	Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarterien-druckes und des zentralen Venendruckes
331	28147	8541	1630	08DEC2006: 08:36:00.000	Kontinuierliche Sogbehandlung bei einer Vakuumversiegelung, mehr als 21 Tage
333	28147	8542	1630	08DEC2006: 08:36:00.000	27

P25) PtProcedureOrder

Die Tabelle PtProcedureOrder erlaubt die Dokumentation von Anordnungen von Prozeduren, jedoch ist diese Tabelle leer.

P26) PtRespiratoryOrder

Anordnungen zu Atmung/ Beatmung des Patienten sind in der PtRespiratoryOrder-Tabelle aufgezeichnet (Tabelle 2-39).

Tabelle 2-39: Beispieldatensatz aus der PtRespiratoryOrder-Tabelle

PtRespiratory Order ID	Encounter ID	Attribute ID	Value String	Creation Time	Start Time
38777	5392	17089	Arzt	04APR2008: 23:51:35.913	04APR2008: 23:51:00.000
38767	5392	17219	50-90/min	04APR2008: 23:50:40.680	04APR2008: 23:50:00.000
38782	5392	16610	Triflow/Beutel	05APR2008: 04:54:26.773	05APR2008: 04:54:00.000

P27) PtScore

Die PtScore-Tabelle enthält Informationen zu den Scores SAPS II und TISS-28. In dieser Tabelle ist nur der Gesamtwert der Summenscores gespeichert. Die Parameter, aus denen Scores berechnet werden, sind in der PtAssessment-Tabelle zu finden (Tabelle 2-40).

Tabelle 2-40: Beispieldatensatz aus der PtScore-Tabelle

PtScore ID	Intervention ID	Encounter ID	Chart Time	Score	Upper Normal	Lower Normal
25726	5786	5392	06APR2008: 23:59:00.000	19	160	0
25729	89523	5392	06APR2008: 23:59:00.000	29	100	0
25730	5719	5392	06APR2008: 23:59:00.000	10	80	0

P28) PtService

Die PtService-Tabelle gibt Auskunft darüber, wann welcher Patient welcher Fachabteilung zugeordnet wurde (Tabelle 2-41), in der D_Service-Tabelle ist die Service ID zugewiesene Fachabteilung auffindbar (z. B. Chirurgie oder Neurochirurgie (Tabelle 2-14)).

Tabelle 2-41: Beispieldatensatz aus der PtService-Tabelle

Pt Service ID	Service ID	Encounter ID	In Time	Out Time	Duration
6495	12	5392	04APR2008: 22:20:13.783	08APR2008: 11:06:01.460	

P29) PtSiteCare

Die Tabelle PtSiteCare (Tabelle 2-42) enthält Details der Pflege, die wie in 'D15) D_Site' (Tabelle 2-15: Beispieldatensatz aus der D_Site-Tabelle) beschrieben, natürliche und künstliche Zu- und Ausgänge des Patienten zur Bilanzierung von Ein- und Ausfuhr darstellt.

Tabelle 2-42: Beispieldatensatz aus der PtSiteCare-Tabelle

PtSite Care ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Value String
990145	1669	18278	5392	05APR2008: 00:00:00.000	Urin
990146	1669	18273	5392	05APR2008: 00:00:00.000	Urin: Blasenkatheter
990251	1669	18278	5392	05APR2008: 01:00:00.000	Urin

P30) PtTotalBalance

In der PtTotalBalance-Tabelle wird die Flüssigkeitsbilanz des Patienten gespeichert, sowohl die Gesamtsumme als auch Zwischensummen der zugeführten und ausgeschiedenen Volumina sind in dieser Tabelle wiederzufinden (Tabelle 2-43).

Tabelle 2-43: Beispieldatensatz aus der PtTotalBalance-Tabelle

PtTotal Balance ID	Intervention ID	Encounter ID	Chart Time	Hour Total	Cum Total	Unit Of Measure
1100183	677	5392	04APR2008: 22:00:00.000	100	100	ml
1100184	677	5392	04APR2008: 23:00:00.000	114	214	ml
1100185	677	5392	05APR2008: 00:00:00.000	114	328	ml

P31) PtTreatment

Die PtTreatment-Tabelle enthält alle Daten, die in Verbindung mit Behandlungsverfahren gespeichert werden (Tabelle 2-44).

Tabelle 2-44: Beispieldatensatz aus der PtTreatment-Tabelle

PtTreatment ID	Intervention ID	Attribute ID	Encounter ID	Chart Time	Value String
1991461	164	9470	5392	06APR2008: 15:00:00.000	komplette Übernahme
1991467	76808	18593	5392	06APR2008: 21:00:00.000	Nasenbrille
1991453	76808	18589	5392	06APR2008: 21:00:00.000	0,98
1987891	59319	18318	5392	05APR2008: 14:00:00.000	30° OK hoch RI

P32) PtVentilation

Die PtVentilation-Tabelle enthält die Start- und Endzeitpunkte einer Beatmung. Zu beachten ist, dass die Start- und Endzeit nur generiert wird, wenn der Beatmungsmodus am Beatmungsgerät richtig eingestellt ist (Tabelle 2-45).

Tabelle 2-45: Beispieldatensatz aus der PtVentilation-Tabelle

PtVentilation ID	Encounter ID	Start Time	End Time	Start Provider ID	End Provider ID
72967	5392	04APR2008: 23:00:00.000	06APR2008: 08:53:43.220	333	

2.1.4 Statistische Analysen

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogrammpaket SAS, Release 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, New Carolina, USA) durchgeführt.

In den univariablen Analysen wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,05$ gesetzt. Beim Vergleich zweier Stichproben wurde stets 2-seitig getestet.

Für die Bildung von multiplen Modellen wurde ein höheres Signifikanzniveau $\alpha = 0,10$ gewählt. Dadurch sollte erreicht werden, dass Modelle generiert werden, die möglichst viele Einflussgrößen berücksichtigen. Auf diese Weise tritt deutlich in Erscheinung, welche

Faktoren einen zumindest schwach signifikanten Einfluss auf die Zielgröße haben und bei welchen Parametern ein solcher Einfluss nicht nachweisbar ist.

In Ausnahmefällen wurde $\alpha = 0,30$ festgelegt. Dadurch soll gewährleistet werden, dass bestimmte, etablierte Parameter in das Modell integriert wurden, auch wenn deren Einfluss im engeren Sinne nicht statistisch signifikant ist.

2.2 Validierung der Patientenaufnahmen

Im ICIP-System werden neben regulären Patientenakten auch Patientenakten geführt, die zum Training des ärztlichen und des pflegerischen Personals angelegt wurden. Diese Dokumentationen gehören zu Aufnahmen, die nicht von echten Patienten stammen und daher von Auswertungen ausgeschlossen werden müssen. Daher wurde als erster Schritt die Datenbank von diesen sogenannten Dummyaufnahmen bereinigt und die verbleibenden Aufnahmen extern validiert.

Hierzu wurden Daten der Intensivstationsaufnahmen aus dem Krankenhaus-Informationssystem (SAP-System), mit vorheriger Genehmigung der Ethik-Kommission, herangezogen. Da die Daten des ICIP-Systems irreversibel anonymisiert wurden, ist ein Abgleich zwischen den beiden Datenquellen nur anhand der Parameter Geschlecht, Geburtsjahr, Geburtsmonat, Aufnahme (Tag, Monat, Jahr) und Entlassung (Tag, Monat, Jahr) möglich.

Zur Identifizierung der echten Aufnahmen aus dem ICIP-System mit Hilfe des SAP-Systems wurde die Übereinstimmung in den oben genannten Parametern schrittweise systematisch gelockert. Das jeweils nächst folgende, gelockerte Vergleichskriterium wurde auf nicht zugeordnete Aufnahmen des SAP- und ICIP-Systems aus den davor erfolgten Vergleich angewendet (Tabelle 2-46). Dies erfolgte, um plausible Abweichungen der Datenquellen voneinander zu erlauben und damit die Zahl der fälschlich als ungültig ermittelten Aufnahmen zu minimieren. Es wurden 13.821 Aufnahmen aus dem ICIP-System mit 14.828 Aufnahmen aus dem SAP-System im gleichen Zeitraum verglichen, wobei die Zahl der Aufnahmen aus dem letzteren System aus technischen Gründen über der des ICIP-Systems liegt.

Tabelle 2-46: Auflistung der pro Schritt gefundenen Zuordnungen

Vergleich	Kriterium für Vergleich	Zahl der gültigen Aufnahmen (Übereinstimmungen)	SAP nicht zugeordnet	ICIP nicht zugeordnet
1*	Alle Parameter ⁺ stimmen überein	11.937	2.895	1.882
2 [#]	Entlassungstag darf sich zwischen den Systemen um einen Tag unterscheiden.	1.048	1.849	834
3	Alle Parameter treffen zu, wobei das Geschlecht im ICIP-System aus den Freitexten aktualisiert wurde, falls Geschlecht aus D_Encounter und den Freitexten im ICIP-System nicht identisch sind	153	1.696	681
4	Monat des Geburtsjahres nicht berücksichtigt	23	1.673	658
5	Aktualisiertes Geschlecht (aus den Freitexten) und Tag der Entlassung darf in beiden Systemen um einen Tag abweichen	6	1.667	652

Vergleich	Kriterium für Vergleich	Zahl der gültigen Aufnahmen (Übereinstimmungen)	SAP nicht zugeordnet	ICIP nicht zugeordnet
6	Wenn Aufnahme ein fehlendes Entlassungsdatum hat, wird Entlassungsdatum nach dem 10. Oktober im SAP-System erlaubt (nach Abschluss der Datenbank)	14	1.653	638
7	Geschlecht nicht berücksichtigt	25	1.628	613
8	Alle Parameter treffen zu bis auf Aufnahmetag im SAP-System, dieser liegt vor dem 4. April 2006	7	1.621	606
9	Aktualisiertes Geschlecht (aus den Freitexten) + Geburtsjahr und Geburtsmonat fehlen	15	1.606	591
10	Aktualisiertes Geschlecht + Aufnahme- und Entlassungstag darf ein Tag variieren (+/- ein Tag)	4	1.602	587
11	Aufnahmetag ein Tag später, Entlassungstag ein Tag früher	1	1.601	586
12	Aufnahmetag ein Tag früher, Entlassungstag ein Tag früher (im ICIP)	0	1.601	586
13	Aufnahmetag ein Tag später, Entlassungstag ein Tag später	18	1.583	568
14	Aufnahmetag ein Tag früher, Entlassungstag ein Tag später	1	1.582	567

* Zu Schritt 1: Es stellte sich heraus, dass eine Aufnahme der ICIP-Datenbank ohne Aufnahme- und Entlassungsdatum dokumentiert wurde. Eine weitere Aufnahme wurde nach Gegenüberstellung mit den SAP-Daten als doppelter Eintrag identifiziert. Beide Einträge wurden als Dummyaufnahmen bewertet. Somit sind aus dem ICIP-Datensatz im ersten Schritt nur 13.819 Aufnahmen verglichen worden.

Zu Schritt 2: Die Datensätze 'SAP nicht zugeordnet' und 'Zahl der gültigen Aufnahmen', weisen in Summe zwei Aufenthalte zu viel auf (Schritt 1: 2.895 vs. Schritt 2: 1.048+1.849=2.897). Im ICIP-System handelt es sich bei zwei Aufenthalten die jeweils zu einem SAP-Datensatz zugeordnet wurden, um denselben Aufenthalt, so dass bei zwei Patienten jeweils zwei Akten geführt wurden.

+ Alle Parameter: Geschlecht, Geburtsjahr, Geburtsmonat, Aufnahmetag, Aufnahmemonat, Aufnahmejahr, Entlassungstag, Entlassungsmonat und Entlassungsjahr

Insgesamt sind mit diesem Algorithmus 13.252 Aufnahmen aus dem ICIP-System zugeordnet worden. Weitere Analysen ergaben, dass 74 Aufnahmen lediglich Einträge in der Bettenzuordnungstabelle und 40 Aufnahmen nur Einträge in der PtDemographic haben. Diese 114 Aufnahmen wurden von den Auswertungen ausgeschlossen. Von den verbleibenden 453 Aufnahmen ($13.252+74+40+453=13.819$ Aufnahmen) haben sich 296 Aufnahmen bei manueller Validierung als echte Aufnahmen erwiesen. Insgesamt wurden damit 13.548 Aufnahmen als echte Aufnahmen identifiziert.

Durch Ausschluss der Dummyaufnahmen stieg der Anteil der Patienten mit mindestens einem Eintrag in allen Pt*-Tabellen, bis auf den Anteil in der PtDiagnosis-Tabelle (Tabelle 2-47).

Tabelle 2-47: Änderung des Anteils der Aufnahmen mit mindestens einem Eintrag in der jeweiligen Tabelle des ICIP-Systems nach Eliminierung der ungültigen Aufnahmen

Tabellenname	Anzahl Aufnahmen (Mit Dummies) mit Eintrag	Anteil in Prozent – 13.821 Aufnahmen	Anzahl gültige Aufnahmen mit Eintrag	In % gemessen an 13.548 Aufnahmen	Änderung in %
PtAdtorder	0	0,00%	0	0,00%	0,00%
PtAdvisory	7.692	55,65%	7.683	56,70%	1,05%
PtAllergy	9.174	66,38%	9.173	67,70%	1,32%
PtAssessment	13.635	98,65%	13.537	99,90%	1,25%
PtBedstay	12.905	93,37%	12.696	93,70%	0,33%
PtCareorder	4.001	28,95%	4.000	29,52%	0,57%
PtCareprovider	8.828	63,87%	8.827	65,14%	1,27%
PtCensus	13.820	99,99%	13.548	100,02%	0,03%
PtDemographic	13.684	99,01%	13.540	99,93%	0,92%
PtDiagnosis	13.783	99,73%	13.452	99,28%	-0,45%
PtDiagnostic	4.982	36,05%	4.976	36,72%	0,68%
PtDiagnosticorder	98	0,71%	96	0,71%	0,00%
PtDietaryorder	6.547	47,37%	6.542	48,28%	0,91%
PtEducationorder	0	0,00%	0	0,00%	0,00%
PtIntake	13.400	96,95%	13.376	98,72%	1,76%
PtIntakeorder	12.659	91,59%	12.625	93,17%	1,58%
PtIntervention	13.434	97,20%	13.421	99,05%	1,85%
PtLaborder	2.427	17,56%	2.424	17,89%	0,33%
PtLabresult	13.454	97,34%	13.423	99,06%	1,72%
PtMaterial	13.432	97,19%	13.399	98,89%	1,70%
PtMedication	13.385	96,85%	13.358	98,58%	1,74%
PtMedicationorder	12.658	91,59%	12.619	93,13%	1,54%
PtOrder	170	1,23%	170	1,25%	0,02%
PtProcedure	238	1,72%	237	1,75%	0,03%
PtProcedureorder	0	0,00%	0	0,00%	0,00%
PtRespiratoryorder	10.397	75,23%	10.381	76,61%	1,39%
PtScore	9.458	68,43%	9.454	69,77%	1,34%
PtService	10.644	77,01%	10.643	78,55%	1,53%
PtSitecare	13.335	96,48%	13.320	98,30%	1,82%
PtTotalbalance	12.628	91,37%	12.603	93,01%	1,64%
PtTreatment	13.537	97,95%	13.480	99,48%	1,54%
PtVentilation	4.869	35,23%	4.845	35,76%	0,53%

2.3 Zeittrend bei der Antibiotikatherapie

Studienpopulation

Für die Analyse der Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten wurden Aufnahmen aus dem ICIP-System (Abschnitt 2.1) im Zeitraum von April 2006 bis Oktober 2011 herangezogen. Als Einschlusskriterium diente ein erfolgreicher Abgleich mit dem Krankenhausinformationssystem (Abschnitt 2.2), ein dokumentiertes Geschlecht und ein dokumentiertes Alter des Patienten.

Identifikation von Antibiotikaverordnungen

Für die Analyse der Antibiotikatherapie bei Sepsis wurde die von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. empfohlene Antibiotikalistik zur Sepsistherapie (Bodmann and Vogel, 2001) herangezogen. Die Antibiotikaklassen wurden in Aminoglykoside, Carbapeneme, Cephalosporine, Makrolide, Chinolone, Glykoside, Oxazolidinone, Penicillin und ‚andere Substanzen‘ unterteilt. Die Substanzgruppe ‚andere Substanzen‘ umfasst die Antibiotika Vancomycin, Teicoplanin, Clindamycin, Rifampicin, Fosfomycin und die Kombination aus Quinupristin und Dalfopristin (Synercid). Mittels einer Freitextsuche wurden alle Patienten, die eine Verordnung der genannten Antibiotika erhielten, identifiziert. Dabei wurden alle Handelsnamen, Wirkstoffe und häufige Rechtschreibfehler in den entsprechenden Suchbegriffen beachtet.

Eine oder mehrere Antibiotikagaben der gleichen Antibiotikaklasse an einem Kalendertag wurden als ein Behandlungstag betrachtet. Sollten mehrere Antibiotikaklassen verabreicht worden sein, wurde pro verabreichte Antibiotikaklasse ein Behandlungstag pro Kalendertag gezählt. Die Aufenthaltsdauer, die die Differenz des Entlassungs- und Aufnahmezeitpunktes darstellt, wurde in volle Patiententagen umgerechnet. Jeder Kalendertag wurde als ein voller Patiententag gewertet.

Die Prävalenz des Antibiotikagebrauchs wurde als Quotient aus Behandlungstagen und Patiententagen berechnet und als Prävalenz pro 100 Patiententage ausgedrückt. Ratenverhältnisse (Rate Ratio der Altersgruppen) und deren 95% Konfidenzintervalle wurden sowohl für die einzelnen Altersgruppen, als auch für die gesamte Studienpopulation mittels einer Poisson-Regression (Armitage et al., 2002; Weiß, 2013) berechnet. Adjustierte Regressionsmodelle enthielten Kalendermonat, Kalenderjahr, Geschlecht und Alter. Für die zeitliche Entwicklung der Prävalenz wurde ein linearer Trend modelliert und das erste und letzte Jahr der Studienperiode verglichen. Neben allen Antibiotikaklassen wurden die Wirkstoffe auch einzeln analysiert.

2.4 SIRS und Sepsis

2.4.1 Vergleich von Strategien zur automatisierten Sepsisidentifikation

Studienpopulation

Für den Vergleich von Sepsis-Identifikations-Strategien wurden alle Aufnahmen aus dem ICIP-System (Abschnitt 2.1) im Zeitraum April 2006 bis Oktober 2011 analysiert, die erfolgreich mit dem Krankenhausinformationssystem abgeglichen werden konnten (Abschnitt 2.2).

Goldstandard

Als Goldstandard wurde definiert, dass ein Patient als Septiker gilt, wenn die Diagnose „Sepsis“ in den ICD10-GM Codelabels dokumentiert wurde und zusätzlich in den Freitexten seiner Akte zu irgendeinem Zeitpunkt ‚septischer Schock‘ und/ oder Sepsis dokumentiert wurden.

Definition der Vergleichskriterien

Als Vergleichskriterien wurden eine Liste der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, die alle zur Sepsistherapie empfohlenen Antibiotika enthält (Abschnitt 2.3) und eine lokale Liste, die Antibiotika zur Sepsistherapie aus Sicht eines Oberarztes der Mannheimer Intensivstation beinhaltet, herangezogen. Die lokale Liste beinhaltet Carbapeneme, Ureidopeniciline, Levofloxacin und die Kombination Ceftriaxon mit Metronidazol.

Ein weiteres Vergleichskriterium ist das Vorliegen eines SIRS (Bone 1992). Es wurde in dieser Studie wie folgt bestimmt:

Bei Patienten mit Leukopenie (Leukozytenzahl $< 4.000 \mu\text{l}$) oder Leukozytose (Leukozytenzahl $> 12.000 \mu\text{l}$) wurde zunächst geprüft, ob innerhalb der dem Messzeitpunkt der Leukozyten vorausgehenden oder darauffolgenden 24 Stunden eine erhöhte oder erniedrigte Temperatur gemessen wurde. Für diese Patienten wurde der Zeitpunkt in der Mitte zwischen Leukozyten- und des Temperaturmesszeitpunktes bestimmt. Von diesem Mittelpunkt ausgehend wurde wiederum in den vorausgehenden oder folgenden 12 Stunden geprüft, ob eine Tachykardie (Herzfrequenz > 90 Schläge pro Minute) aufgetreten war (Abb. 2-2).

Damit hatten nur Patienten SIRS, die 3 SIRS-Kriterien im selben 24 Stunden-Zeitraum erfüllten. Das übliche vierte Kriterium (Tachypnoe/Hyperventilation) wurde in dieser Studie nicht zur SIRS-Definition herangezogen. Da die Spezifität des SIRS für Sepsis niedrig ist (Abschnitt 1.1), sollte diese Definition dazu dienen, schwerer erkrankte Patienten, die mit höherer Wahrscheinlichkeit ein durch eine Infektion bedingtes SIRS haben, zu identifizieren. Aus demselben Grund wurde SIRS nur bei Vorliegen einer Antibiotikaverordnung innerhalb von bis zu 24 Stunden nach Erfüllen der SIRS-Definition als Vergleichskriterium herangezogen.

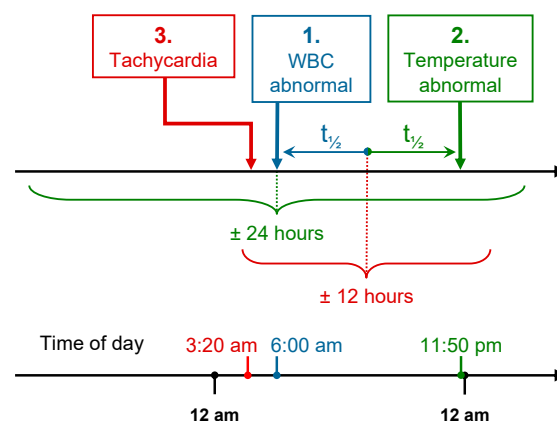


Abb. 2-2: Zeitlicher Zusammenhang der SIRS-Kriterien – t ist Differenz zwischen dem Zeitpunkt der Messung von Leukozyten und Temperatur

Als letztes Vergleichskriterium dient die Abnahme einer Blutkultur, die für den Verdacht des Klinikers auf eine Infektion steht. Daher ist das Testergebnis der Blutkultur nicht von Bedeutung.

Die einzelnen Kriterien und Kriterien-Kombinationen wurden mit dem Goldstandard verglichen. Die Kenngrößen, die dazu geschätzt wurden, sind die Sensitivität, die Spezifität, der positiv prädiktive Wert (PPV), der negativ prädiktive Wert (NPV), der positive und negative Likelihood Ratio (LR^+ und LR^-) und der diagnostische Odds Ratio. Die prädiktiven Werte hängen von der Prävalenz der Sepsis in der Studienpopulation ab. Mithilfe des positiven bzw. negativen Likelihood Ratios wird quantifiziert, wieviel häufiger ein positives

bzw. ein negatives Testergebnis bei Patienten mit Sepsis im Vergleich zu Personen ohne Sepsis vorkommt. Der diagnostische Odds Ratio eignet sich um mehrere Testverfahren miteinander zu vergleichen. Allgemein gilt: Je höher der diagnostische Odds Ratio, desto besser ist das zugrunde liegende Testverfahren.

Der diagnostische Odds Ratio berechnet sich als der Quotient aus den beiden Likelihood Ratios:

$$DOR = \frac{LH_+}{LH_-}$$

Wobei gilt:

$$LH_+ = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} = \frac{\text{Anteil richtig positiv}}{\text{Anteil falsch positiv}}$$

$$LH_- = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}} = \frac{\text{Anteil falsch negativ}}{\text{Anteil richtig negativ}}$$

Der Kappa-Koeffizient wird zur Bewertung der Übereinstimmung des Goldstandards mit den klinischen Kriterien zur Identifikation der Sepsispatienten herangezogen. Bei vollkommener Übereinstimmung nimmt der Kappa-Koeffizient den Wert 1 an. Ein Kappa-Koeffizient von 0 besagt, dass der Anteil von Übereinstimmungen nur so hoch ist, wie man aus Zufall erwartet. Der Kappa-Koeffizient nach Cohen (Cohen, 1968) wird anhand folgender Formel berechnet:

$$K = \frac{\text{Pr}(a) - \text{Pr}(e)}{1 - \text{Pr}(e)}$$

$\text{Pr}(a)$: Anteil der gemessenen Übereinstimmung des Goldstandards mit den klinischen Kriterien

$\text{Pr}(e)$: Anteil der zufällig erwarteten Übereinstimmung des Goldstandards mit den klinischen Kriterien

Nach Altman (Altman, 1991) gelten die in Tabelle 2-48 aufgeführten Güteklassen.

Tabelle 2-48: Klassifizierung von Kappa-Werten

Wertebereich	Güteklassen
1,00 – 0,81	sehr gute Übereinstimmung
0,80 – 0,61	gute Übereinstimmung
0,60 – 0,41	mäßige Übereinstimmung
0,40 – 0,21	schlechte Übereinstimmung
<0,20	sehr schlechte Übereinstimmung

2.4.2 SIRS-Algorithmus

Zur Evaluation der SIRS-Kriterien (Bone et al., 1992) bei Intensivpatienten wurden die klinischen SIRS-Kriterien in einen Algorithmus übersetzt. Anhand gemessener Werte wurde damit Anzahl und Dauer der erfüllten Kriterien für jede Minute des Aufenthaltes systematisch bestimmt. Dieser Ansatz unterscheidet sich von dem vorangegangenen Ansatz (Abschnitt 2.4.1). Im Vergleich zum vorangegangenen Ansatz wurden alle SIRS-Kriterien berücksichtigt.

Im Folgenden wird die Vorgehensweise beschrieben, wie die einzelnen Kriterien nach Rücksprache mit Klinikern definiert wurden.

Dies war erforderlich, da die auf der Intensivstation behandelten Patienten aufgrund ihrer intensiven Überwachung kurze Zeitintervalle haben, in welchen die Messwerte für einzelne Parameter erhoben werden. Trotz dieser kurzen Intervalle liegt jedoch nicht für jede Minute ein neu gemessener Wert vor. Daher musste für jeden Parameter festgelegt werden, wie lange ein gemessener Wert gültig ist, also als Grundlage für ein Kriterium fortgeschrieben werden. Des Weiteren kommt hinzu, dass aufgrund der Behandlung auf der Intensivstation bestimmte Kriterien nicht erfüllt werden können, bzw. die Notwendigkeit einer Therapie zeigt an, dass ein Patient bestimmte SIRS-Kriterien erfüllt. Folglich mussten die Definitionen der Kriterien in enger Zusammenarbeit mit Intensivmedizinern unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Intensivtherapie entwickelt und in der Datenbasis praktisch umgesetzt werden. Dies kann z. B. die Beatmung des Patienten sein, die das Erfüllen des Kriteriums Tachypnoe nicht zulässt.

Kriterium (1) Temperatur:

Eine Auswertung der Daten hat ergeben, dass 79% der Temperaturmessungen bei Patienten alle 4 Stunden oder öfter wiederholt werden. Jedem Messwert wurde daher eine Gültigkeit von vier Stunden zugeordnet, es sei denn in der Zwischenzeit wurde ein neuer Wert gemessen, der den zuletzt gemessenen Wert ablöst. Für den Fall, dass nach 4 Stunden kein neuer Wert gemessen worden ist, wurde für den Patienten eine normale Temperatur angenommen. Werte kleiner als 30°C wurden ausgeschlossen. Patienten deren Messwerte mehr als 38°C oder weniger als 36°C betrugten, erfüllten bis zur nächsten Messung bzw. für die nächsten 4 Stunden das SIRS Kriterium zur Temperatur.

Kriterium (2) Tachykardie:

Die Tachykardie ist gekennzeichnet durch eine Herzfrequenz von mehr als 90 Schlägen pro Minute, zusätzlich wurde auch die Gabe von Katecholaminen für die Definition des Kriteriums herangezogen. Dies erfolgte, da Patienten, die mit Katecholaminen behandelt werden, eine medikamentöse Kreislaufunterstützung erhalten und ohne diese Behandlung das Kriterium erfüllen würden.

Um mögliche Artefakte durch die Herzfrequenzmessung auszuschließen, wurde ein Intervall von zwei Stunden mit 75% der Messwerte > 90 Schläge pro Minute als gültiges SIRS-Kriterium definiert. Sobald ein Wert gemessen wurde, wird in einem Intervall von zwei Stunden geprüft ob 75% der Messwerte größer als 90 Schläge pro Minute sind. Ist dies der Fall, wird das als Zutreffen des SIRS-Kriteriums Tachykardie gewertet. Die Gültigkeit beginnt mit dem ersten Wert > 90 und endet mit dem letzten gültigen Wert > 90. Überlappende Intervalle wurden zusammengefasst.

Die Gültigkeit der Katecholamingabe ist definiert durch eine vierstündige kontinuierliche Flussrate für Katecholamine. Dieses Vorgehen ist gewählt worden, um mögliche Einmalgaben auszuschließen. Der Patient muss mindestens vier Stunden Katecholamine erhalten haben, und es muss jeweils stündlich ein Eintrag in seiner Akte zu der Flussrate größer null vorhanden sein, um das Kriterium der Tachykardie hinsichtlich Katecholamingabe zu erfüllen. Als Endzeitpunkt wird der letzte gemessene Eintrag nach oder zu den vier Stunden gewählt. Katecholamine, die in diesem Zusammenhang berücksichtigt wurden, sind Noradrenalin, Adrenalin und Dobutamin. Es wurden einmalige Gaben, Inhalationen, Gaben bei Bedarf, IV-Bolus Gaben und Tropfgaben ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden Gaben, die mit Perfusoren, intravenös oder mit Hilfe von Infusionen verabreicht wurden.

Kriterium (3) Hyperventilation/Tachypnoe:

Die Hyperventilation und die Tachypnoe sind gekennzeichnet durch die Beatmung des Patienten, einem gemessenen Wert $p\text{CO}_2$ arteriell < 32 mmHg und Atemfrequenzmesswerte > 20 /min.

Die Beatmung des Patienten ist mit dem Parameter 'Atemminutenvolumen expiratorisch gesamt' erfasst worden. Ein Patient gilt als beatmet, wenn mindestens vier Stunden Werte des Atemminutenvolumens größer 0 gemessen wurden, mit der Bedingung, dass mindestens in jeder Stunde ein Wert vorliegen muss. Sobald ein Wert gleich 0 gemessen wurde, ist das gleichbedeutend mit dem Abbruch der Beatmung, und der letzte gemessene gültige Wert größer als 0 definiert das Ende der Beatmungsperiode.

Die Erfassung der Atemfrequenz erfolgt analog zur Erfassung der Herzfrequenz, jedoch mit der Ausnahme der Berücksichtigung der Beatmung. Es wurde für ein zweistündiges Intervall zu jedem gemessenen Atemfrequenzmesswert, der nicht in einem zeitlichen Abstand von einer Stunde zu dem Atemminutenvolumen steht, geprüft, ob 75% der Messwerte über 20 /min liegen. Zusätzlich durfte während des zweistündigen Intervalls kein Atemminutenvolumen-Messwert vorliegen. Dieses Vorgehen wurde hinsichtlich der Artefakt-Ausschließung gewählt, um z. B. wenige Sekunden dauernde Aufregungen des Patienten nicht als Eintreten des SIRS-Kriteriums zu werten, oder durch Beatmung beeinflusste Werte mit Werten, die beatmungsunabhängig gemessen worden sind, gleichzusetzen. Nur das mehrmalige Eintreffen des beatmungsunabhängigen Wertes bestätigt das tatsächliche Eintreten des SIRS-Kriteriums. Sind 75% der Werte im zweistündigen Intervall > 20 /min, wird jede Zeitminute des Intervalls mit Ausnahme des eventuell nicht tachypnoeischen Anfangs oder des nicht tachypnoeischen Endes als Eintreffen des SIRS-Kriteriums gewertet. Zeitstempel des letzten gültigen Wertes wird als Endzeitpunkt des Intervalls gesetzt.

Messungen des pCO₂-arteriell-Wertes haben eine Gültigkeit von vier Stunden, wenn in der Zwischenzeit kein neuer Messwert gemessen wurde. Die Gültigkeit eines pCO₂-Messwerts hängt von den Beatmungsparametern des Patienten ab. Um die Gültigkeit des pCO₂-Messwertes zu bestimmen, wird mindestens eine einstündige beatmungsfreie Episode vorausgesetzt. Die Gültigkeit des pCO₂-Wertes endet ebenfalls mit einem gemessenen Beatmungsparameter.

Kriterium (4) Leukozytose:

Die Gültigkeit einer Leukozyten-Messung wird auf 24 Stunden gesetzt, da Analysen ergeben haben, dass bei 87,7% der Aufzeichnungen innerhalb von 24 Stunden eine Messwiederholung stattfand. Sollte vor den 24 Stunden ein neuer Messwert vorhanden sein, wird der letzte Wert mit dem aktuell gemessenen Wert ersetzt. Im Falle, dass nach den 24 Stunden kein gültiger Wert vorliegt, wird der alte Wert nicht weitergeführt. Werte gleich Null werden aufgrund möglicher Artefakte ausgeschlossen. Das SIRS-Kriterium gilt als erfüllt wenn der Messwert des Patienten größer 12.000 μ l oder kleiner 4.000 μ l gemessen wurde. Das SIRS-Kriterium gilt solange erfüllt bis ein Messwert gemessen wird, der den Bedingungen des Kriteriums nicht entspricht oder die Gültigkeit des aktuellen Messwertes nach 24 Stunden erlischt.

2.4.3 Analysen mit dem SIRS-Algorithmus

SIRS-Prävalenz:

Die SIRS-Prävalenz des gesamten Patientenkollektivs (Abschnitt 2.2), Patienten mit mindestens zwei Tagen Aufenthalt (Patienten aus Abschnitt 2.2 mit mindestens zwei Tagen Aufenthalt) und der Polytraumapatienten (Abschnitt 2.5.1) wurde anhand einfacher Häufigkeitsverteilungen dargestellt. Alle beschriebenen SIRS-Kriterien-Kombinationen waren mindestens eine Minute während des gesamten Patientenaufenthaltes erfüllt.

Studiendesign

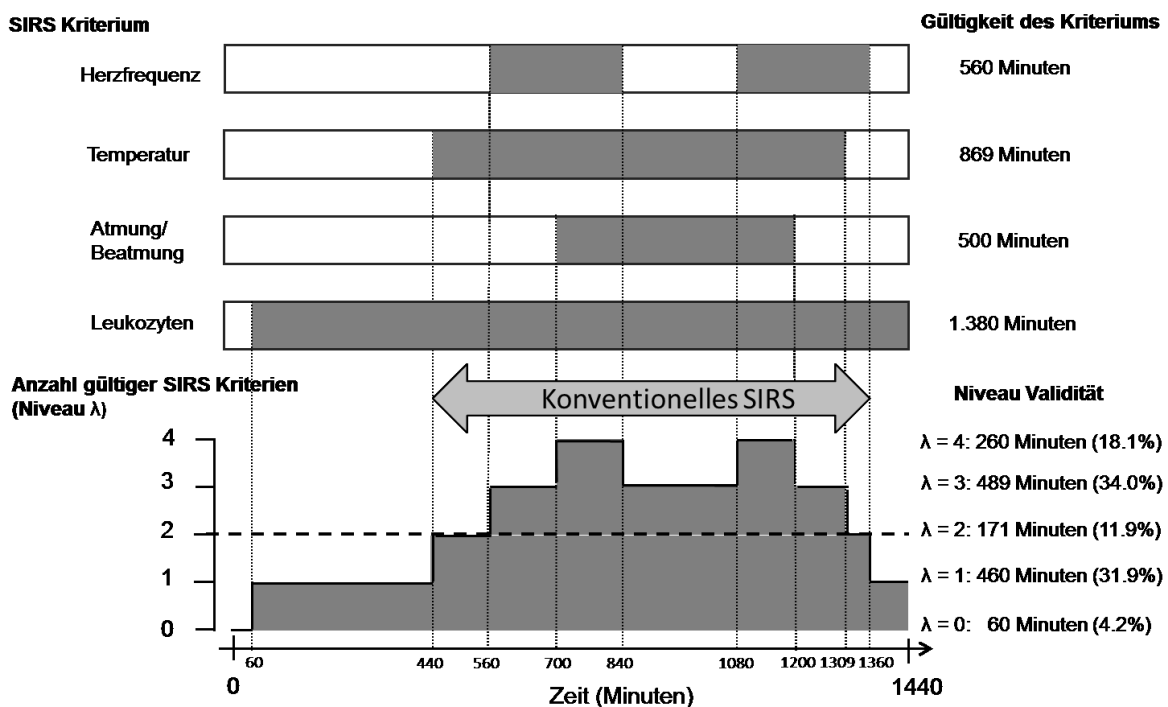
Für die Kohorte der Polytraumapatienten (Abschnitt 2.5.1 und 2.6.1) wurden SIRS-Kriterien für jede Minute der ersten 24 Stunden des Aufenthaltes (Prognoseansatz: Abschnitt 2.5) und für jede Minute der 24 Stunden vor Auftreten einer Sepsis (Differentialdiagnoseansatz: Abschnitt 2.6) berechnet. Jede Minute wurde mit der darauffolgenden Minute verglichen,

sodass 1.439 Übergänge analysiert wurden. Ein Anstieg von einem zum nächsten Übergang kann von maximal 0 auf 4 Kriterien erfolgen, analog dazu kann eine Abnahme maximal von 4 auf 0 Kriterien erfolgen. Alle Anstiege zwischen 0 auf 4 und alle Abstiege von 4 auf 0 sind erlaubt und möglich. Für die Analysen wurden die Deskriptoren durchschnittliches Niveau λ , Anzahl Veränderungen C und Trend Δ definiert.

Das Niveau λ ist die Anzahl an erfüllten Kriterien, bei insgesamt 5 Niveaustufen (Stufen 0-4), die zu Beginn jeder Minute gemessen wurden. Das durchschnittliche Niveau λ ist die durchschnittliche Anzahl an erfüllten Kriterien bei 1.440 Minuten.

Anzahl der Veränderungen C ist die Summe der Veränderungen der Kriterien bei 1.439 Übergängen und kann zwischen 0 und der Gesamtzahl der Übergänge liegen.

Der Trend Δ ist die Differenz des Niveaus des 1.439. Übergangs und des ersten Übergangs. Sie kann zwischen -4 und +4 betragen.



SIRS Beschreibung für 1.440 Minuten/ 1.439 Minutenübergänge

Konventionelles SIRS ($\lambda \geq 2$): 920 Minuten (63.9%) Anzahl Veränderungen C : 9
 Durchschnittl. Niveau λ : 2.29 Trend Δ [-4 (MIN) - +4 (MAX)]: +1

Abb. 2-3: Darstellung der SIRS-Kriterien, die anhand des SIRS-Algorithmus berechnet wurden, für einen Patienten mit 1.440 Minuten Beobachtungszeit. Perioden der Kriteriumsvalidität werden mithilfe schattierter Balken für die vier SIRS-Kriterien dargestellt. Die Anzahl der kumulativ erfüllten Kriterien wird für jede Minute unter den Kriterien dargestellt. SIRS-Deskriptoren für den Beobachtungszeitraum werden unter den Graphen angegeben.

Statistische Analysen:

Zunächst wurden die zwei Gruppen (Septiker und Nichtseptiker) mit einem t-Test bzw. Mann Whitney U-Test auf Unterschiede geprüft. Danach wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt, die die Stärke der linearen Zusammenhänge zwischen den drei Deskriptoren (durchschnittliches Niveau λ , Anzahl Veränderungen C und Trend Δ) quantifizieren. Alle SIRS-Deskriptoren wurden mit der konventionellen und bedingten logistischen Regressionsanalyse untersucht (Lemeshow and Hosmer, 1982; Schlittgen,

2009). ROC-Kurven wurden von der konventionellen logistischen Regressionsanalyse abgeleitet und dargestellt. Zusätzlich wurden Analysen zur Sensitivität, Spezifität, Richtigkeit und diagnostischen Odds Ratios gerechnet. Mithilfe der Richtigkeit wurde der Anteil der richtig klassifizierten Patienten (richtig positiv und richtig negativ) unter allen Patienten dargestellt.

Für die zeitliche Verlaufsanalyse wurden stündliche Veränderungen der SIRS-Deskriptoren mit linearen MIXED-Modellen für wiederholte Messwerte mit einer autoregressiven (ARMA(1,1)) Korrelationsstruktur analysiert.

Ein ARMA(p,q)-Prozess setzt sich zusammen aus zwei Prozessen (AR(p)+MA(q)). Der autoregressive Prozess (AR(p)) ist ein Prozess, dessen aktuelle Werte durch einen vorherigen Wert in linearer Weise, p-ter Ordnung (=Anzahl vorheriger Werte) beeinflusst wird. Der Moving Average (MA(q)) Prozess setzt sich aus unabhängigen Zufallsstörungen, q-ter Ordnung (=Anzahl vorheriger Werte) zusammen.

Wenn Modelle mit Interaktionstermen keine Unterschiede in der Veränderung zwischen den Gruppen aufwiesen, ist festgestellt worden, dass es keine stündliche Veränderung in den SIRS-Deskriptoren für beide Gruppen in einem Modell ohne Interaktion gab. MIXED-Modelle des Nested Case Control Ansatzes (Eingebettete Fall- Kontroll- Ansatz) beinhalten eine zufällig ausgewählte Kontrolle um die Konvergenz des Modells zu erleichtern.

2.5 Kohortenstudie

2.5.1 Identifikation der Polytraumaaufnahmen

Der Kohorte für diese Studie liegen alle erfolgreich mit dem Krankenhausinformationssystem abgeglichenen Patienten (Abschnitt 2.2) zugrunde.

Für diese Studie wurden Freitexte aller Pt*-Tabellen nach den Worten *sturz*, *stürz*, *stuerz*, *Fraktur*, *Unfall* und *Trauma* durchsucht (Tabelle 2-49).

Tabelle 2-49: Suchwörter für Polytraumaaufnahmen

Suchbegriff	Aufnahmen mit Suchwort
sturz	1.212
stürz, stuerz	547
Fraktur	3.053
Unfall	1.767
Trauma	3.573
≥ 1 Suchbegriff	5.553

Da Polytraumaaufnahmen aufgrund ihrer Krankheitsschwere einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation haben, wurden nur Aufnahmen mit einer Mindestaufenthaltsdauer von zwei Tagen berücksichtigt, sodass von 5.553 Aufnahmen noch 1.728 als potenzielle Polytraumaaufnahmen übrig geblieben sind.

Diese 1.728 Aufnahmen wurden mit einer Vorauswahl anhand der Kriterien 'Verletzung nicht nur in einer Körperregion' oder 'Patient hat eine längere Behandlungsvorgeschichte' manuell validiert. Aus dieser Validierung sind 482 Aufnahmen resultiert, die einen zusätzlichen Validierungsschritt durch einen Intensivmediziner erhalten haben, der auch bei der Behandlung der Patienten mitgewirkt hatte. Die von dem Intensivmediziner eingeschlossenen Kriterien zur Feststellung eines Polytraumas waren die Beurteilung der Schwere der Verletzungen nach dem ISS Score (Polytraumapatienten mit ISS ≥ 16) anhand

der umfassenden Daten aus den ICIP- und Krankenhaussystemen. Insgesamt sind somit 256 Aufnahmen der 1.728 Aufnahmen als Polytraumaaufnahmen identifiziert worden (14,8%). Die drei wesentlichen Gründe die zum Ausschluss einer Aufnahme geführt haben, sind in Tabelle 2-50 aufgeführt. Weitere Gründe waren unter anderem eine zweite Aufnahme eines Patienten und Patienten die aufgrund einer chronischen Erkrankung behandelt wurden, obwohl kein akutes Trauma vorlag.

Tabelle 2-50: 3 Gründe der ausgeschlossenen Aufnahmen (bezogen auf 1.728 Aufnahmen), die am häufigsten genannt wurden

Grund: Einzeldiagnose	Anzahl Aufnahmen
Schädelhirntrauma/ Subarachnoidalblutung	477
Patient wurde vor Aufnahme auf der Intensivstation auf einer anderen Station behandelt	444
Schenkelhalsfraktur	114

2.5.2 Parameter in den Modellen

Um Charakteristiken und den Funktionszustand von Organsystem der Patienten in den statistischen Modellen abzubilden, wurden Parameter zu 15 unterschiedlichen Bereichen definiert (Tabelle 2-51). Alle stetigen Parameter wurden sowohl als kategoriale als auch als stetige Parameter analysiert. Die stetigen Parameter wurden nach Möglichkeit anhand laborspezifischer Normwerte und alternativ anhand der Datenverteilung kategorisiert (Abschnitt 3.4.1.1). Für die Analyse als stetige Variable wurden die tatsächlich gemessenen Werte verwendet, wobei fehlende Werte nicht ersetzt wurden. Werte die für den jeweiligen Parameter auf einen Fehler hindeuten, wurden ausgeschlossen. So sind z.B. für die Temperatur nur Werte $\geq 30^{\circ}\text{C}$ zulässig.

Es wurde für alle Parameter der erste Messwert, der innerhalb der ersten 24 Stunden gemessen wurde, in die Analysen eingebunden. Sollte einer der Patienten zu einem der Parameter keinen Messwert haben, wurde eine eigene Kategorie ‚Kein Messwert‘ definiert.

Die Wahl der Parameter ist abhängig vom jeweiligen statistischen Modell.

Tabelle 2-51: Parameterzuordnung in die unterschiedlichen Organfunktions-Bereiche und Kategorisierung

Bereiche	Parameter	Kategorisierung im Modell
Demographische Daten	Alter Geschlecht	3 Gruppen männlich, weiblich
Atemfunktion	pO ₂ arteriell pO ₂ kapillar pO ₂ venös pO ₂ arteriell/(FiO ₂ x Peep) ¹ pCO ₂ x AMV expiratorisch Gesamt ¹ pCO ₂ arteriell pCO ₂ kapillar pCO ₂ venös COHb AMV expiratorisch Gesamt pH arteriell pH kapillar ² pH venös FiO ₂ Laktat	Terzile Median Median Terzile Terzile Normwerte Median Median Terzile Terzile Normwerte Median Terzile Terzile Normwerte

Bereiche	Parameter	Kategorisierung im Modell
Gerinnung	INR aPTT	Normwerte Terzile
Hämatologische Parameter	Hb Hkt Leukozyten Thrombozyten MetHb Erythrozyten	Terzile Terzile Normwerte Normwerte Terzile Terzile
Herz-Kreislauf-Funktion	Herzfrequenz Blutdruck invasiv diastolisch Blutdruck invasiv Mitteldruck Blutdruck invasiv systolisch Blutdruck nicht invasiv diastolisch Blutdruck nicht invasiv Mitteldruck Blutdruck nicht invasiv systolisch Katecholamingabe	Normwerte Normwerte Normwerte Normwerte Normwerte Normwerte Normwerte binär
Körpertemperatur	Temperatur	Normwerte
Sepsis-Biomarker	CRP PCT	binär binär
Leber- und Magen-Darm Funktion	ChE Aspirationsvolumen (Reflux) Billirubin ALAT ASAT	Normwerte Terzile Terzile Normwerte Normwerte
Neurologischer Status	Ramsay Skala GCS	Terzile 3 Gruppen
Nierenfunktion	Serum-Harnstoff Kreatinin	Normwerte Normwerte
SIRS ³	SIRS-Zeit (Summe der Minuten mit mindestens 2 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig
	SIRS-Zeit 3 Kriterien (Summe der erfüllten SIRS-Zeit mit mindestens 3 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig
	SIRS-Zeit 4 Kriterien (Summe der erfüllten SIRS-Zeit mit mindestens 4 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig
	SIRS-Niveau (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien in 24 Stunden)	stetig
	SIRS-Niveau 0-4 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 0-4 Stunden vor der Sepsis)	stetig
	SIRS-Niveau 4-8 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 4-8 Stunden vor der Sepsis)	stetig
	SIRS-Niveau 8-12 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 8-12 Stunden vor der Sepsis)	stetig
	SIRS-Niveau 12-16 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 12-16 Stunden vor der Sepsis)	stetig
	SIRS-Niveau 16-20 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 16-20 Stunden vor der Sepsis)	stetig
	SIRS-Niveau 20-24 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 20-24 Stunden vor der Sepsis)	stetig

Bereiche	Parameter	Kategorisierung im Modell
	SIRS-Gruppeneinteilung (SIRS-Zeit in Stundengruppen eingeteilt: I: 0, II: >0-6, III: >6-12, IV: >12-18, V: >18-24 Stunden)	5 Gruppen
SIRS	Tachypnoe/ Tachykardie ⁴	stetig
	Tachypnoe/ Leukopenie oder Leukozytose ⁴	stetig
	Tachypnoe/ Temperatur ⁴	stetig
	Leukopenie oder Leukozytose/ Temperatur ⁴	stetig
	Leukopenie oder Leukozytose/ Tachykardie ⁴	stetig
	Temperatur/ Tachykardie ⁴	stetig
Therapie	Gabe von Erythrozytenkonzentraten	binär
Verletzungsschwere (Scores)	ISS	stetig
	SAPSII	stetig
	AIS Abdomen	stetig
	AIS Weichteile	stetig
	AIS Extremitäten	stetig
	AIS Thorax	stetig
	AIS Gesicht	stetig
	AIS Schädel	stetig
SOFA	Terzile	
Vorerkrankungen	Diabetes Mellitus	binär
	Atemwegserkrankung	binär
	Herz-Kreislauf	binär
	Chronischer Alkoholabusus	binär
Wasser- und Elektrolythaushalt	Blutzucker	Normwerte
	Nettobilanz	Terzile
	ABE	Terzile
	Ionisiertes Calcium	Terzile

¹ Faktoren die zur Berechnung des Parameters benötigt wurden, standen in einem zeitlich gemessenen Abstand zueinander. Die maximale Dauer der Messung war eine Stunde.

² Parameter war für die Prognosemodelle nicht verfügbar. Es gab zu wenige Messwerte in den ersten 24 Stunden der Polytraumapatientenaufenthalte für diesen Parameter.

³ Parameterwerte wurden mit dem SIRS-Algorithmus berechnet (Abschnitt 2.4.2).

⁴ Zusammenstellungen der angegebenen SIRS-Kriterien wurden als Variable definiert. Diese Variablen haben keine Anwendung im Prognoseansatz gefunden.

Viele der in Tabelle 2-51 aufgeführten Parameter wurden anhand der zugehörigen InterventionID (Abschnitt 2.1.3.1) aus der Datenbasis selektiert. Einige wenige Parameter wurden anhand von Definitionen selbst gebildet. Diese Parameter sind:

pO₂ arteriell/(FiO₂ x Peep):

Dieser Parameter ist definiert als der Quotient des arteriellen pO₂ und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) multipliziert mit dem Quotienten 1/positiv-endexpiratorischer Druck (Peep). Der Quotient aus arterieller pO₂ und FiO₂ ist in den Daten als Horowitz-Quotient verfügbar. Der Horowitz-Quotient wurde mit dem Quotienten 1/positiv-endexpiratorischer Druck, mit der Berücksichtigung von maximal einer Stunde Zeitunterschied, multipliziert. Dabei wurden Werte miteinander multipliziert, die zeitlich am nächsten lagen.

pCO₂ x AMV expiratorisch:

Dieser Parameter ist die Multiplikation aus dem arteriell gemessenen pCO₂ und AMV expiratorisch Gesamt. Dabei dürfen die Werte nicht weiter als eine Stunde auseinander liegen. Die Werte die am zeitnahsten lagen, wurden miteinander multipliziert.

Aspirationsvolumen (Reflux):

Der Parameter Aspirationsvolumen dient zur Messung einer Refluxkrankheit. Um diesen Parameter zu bestimmen wird das gemessene Aspirationsvolumen, dem mehrere AttributIDs (Abschnitt 2.1.3.1) hinterlegt sind, herangezogen.

Gabe von Erythrozytenkonzentraten:

Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurde in der Patientenanamnese dokumentiert. Zusätzlich gab es Einträge als Messwert zu einer hinterlegten InterventionID (Abschnitt 2.1.3.1). Für einzelne Patienten wurde die Gabe von Erythrozytenkonzentraten nur in der Patientenanamnese oder nur als Messwert mit InterventionID dokumentiert. Beide Quellen wurden genutzt um die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zu bestätigen bzw. widerlegen.

SOFA Score:

Der SOFA-Score wurde anhand des SOFA-Score Punktesystems berechnet. Für die einzelnen Komponenten wurde eine zeitliche Zugehörigkeit definiert, die maximal eine Stunde betrug. Parameter mit der geringsten Zeitdifferenz zueinander wurden in der Kalkulation berücksichtigt. Die Komponenten des Scores setzten sich zusammen aus dem Quotienten pO_2 arteriell / FiO_2 , dem mittleren arteriellen Blutdruck (oder Einsatz von Vasopressoren), dem Billirubin und den Thrombozyten. Die Punkte wurden analog der Definition des SOFA-Scores vergeben. Je nach Messwert wurden Punkte zwischen 0 (normale Funktion) und 4 (massiv eingeschränkte Funktion) vergeben. Die Punktevergabe unterschied sich bezüglich des Patientengewichtes, wenn Vasopressoren zum Einsatz kamen. Da dieser jedoch nicht dokumentiert wurde, wurde ein vom System ideal berechneter Gewichtswert in die Berechnung einbezogen.

Vorerkrankung Herz-Kreislauf:

Patienten mit einer oder mehrerer folgender ICD10-Codierungen

- I25 (Chronische ischämische Herzkrankheit),
- I26 - I28 (Pulmonale Herzkrankheit und Krankheiten des Lungenkreislaufes),
- I30 (Akute Perikarditis),
- I32 (Perikarditis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten),
- I34 (Nicht rheumatische Mitralklappenkrankheiten),
- I35 (Nicht rheumatische Aortenklappenkrankheiten),
- I36 (Nicht rheumatische Trikuspidalklappenkrankheiten),
- I37 (Pulmonalklappenkrankheiten),
- I38 (Endokarditis, Herzklappe nicht näher bezeichnet),
- I39 (Endokarditis und Herzklappenkrankheiten bei anderenorts klassifizierten Krankheiten),
- I40 (Akute Myokarditis),
- I41 (Myokarditis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten),
- I42 (Kardiomyopathie),
- I43 (Kardiomyopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten),
- I44 (Atrioventrikulärer Block und Linksschenkelblock),
- I45 (Sonstige kardiale Erregungsleitungsstörungen),
- I50 (Herzinsuffizienz),
- I51 (Komplikationen einer Herzkrankheit und ungenau beschriebene Herzkrankheit),
- I65 (Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt) und
- I70 (Atherosklerose)

galten als Patienten, die eine Vorerkrankung im Herz-Kreislaufsystem haben.

Vorerkrankung Diabetes Mellitus:

Patienten zu denen die ICD10-Codes E10 (Diabetes mellitus, Typ 1) und E11 (Diabetes mellitus, Typ 2) codiert wurden, galten als Patienten mit der Vorerkrankung Diabetes Mellitus.

Vorerkrankung Atemwegserkrankung:

Patienten zu denen die ICD10-Codes J40 - J47 (Chronische Krankheiten der unteren Atemwege) codiert wurden, galten als Patienten mit der Vorerkrankung Atemwegserkrankung.

Vorerkrankung Chronischer Alkoholabusus:

Patienten zu denen die ICD10-Codes F10 (Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol) codiert wurden, galten als Patienten mit der Vorerkrankung Chronischer Alkoholabusus.

2.5.3 Outcome Sepsis

Der Zeitpunkt des Sepsiseintritts als Outcome wurde von dem Intensivmediziner als der Zeitpunkt definiert, an dem die Sepsis von den Klinikern erkannt wurde, da eine Antibiotikatherapie begonnen wurde. Dabei spielte es keine Rolle, an welchem Tag des Aufenthaltes der Patient die Sepsis entwickelt hatte.

2.5.4 Statistische Methoden

Alle eingeschlossenen Parameter wurden zunächst auf ihre wesentlichen Eigenschaften untersucht. Es wurden Häufigkeitsverteilungen für jede Patientengruppe bestimmt.

Ferner wurde für jeden potentiellen Einflussparameter eine univariable, logistische Regression durchgeführt für die binäre Zielgröße „Sepsis entsteht“ (mit den Ausprägungen „ja“ und „nein“).

Mithilfe der multiplen logistischen Regression (Lemeshow and Hosmer, 1982; Schlittgen, 2009) wurden Wahrscheinlichkeiten P für das Auftreten der Sepsis Y in Abhängigkeit von mehreren Parametern modelliert.

$$P(Y = Sepsis|X_i = x_i) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n)}$$

Wobei X_i die Variablen der Regression und β_i die Koeffizienten der Regression darstellen.

Insgesamt wurden 11 Modelle mit der multivariablen Analyse mit jeweils zwei unterschiedlichen Selektionsmethoden (Forward und Stepwise) der SAS-Procedure PROC LOGISTIC konstruiert (Tabelle 2-52). Je nach Modellierungsansatz sind unterschiedliche Parameter eingeschlossen worden.

Parameter, die aufgrund fehlender Werte nicht auswertbar waren, wurden in dem Prognoseansatz ausgeschlossen.

Tabelle 2-52: 11 Ansätze zur multivariablen Modellierung im prognostischen Modellierungsansatz – Eingeschlossene Parameter für den jeweiligen Ansatz sind dem Anhang zu entnehmen, Parameterdefinitionen sind der Tabelle 2-51 zu entnehmen

Nr.	Multivariable Analyse	# potenzielle Parameter im Modell*
1	Alle Parameter	59
2	Alle Parameter - SIRS zwingend ins Modell aufnehmen (SIRS dargestellt als Gruppeneinteilung (Tabelle 2-51))	59
3	SIRS zwingend ins Modell aufnehmen (SIRS- dargestellt als SIRS-Zeit (Tabelle 2-51))	59
4	Alle Parameter ohne PCT- und CRP	57
5	Alle Parameter die signifikant in der univariablen Analyse sind	30
6	Jeweils der signifikanteste Parameter je Bereich	15
7	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,1^{**}$)	16
8	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,3^{**}$)	16
9	Kreislauf- & Atemfunktionsparameter	26
10	Exotische Parameter ^{***}	21
11	Parameter mit der häufigsten Auswahl	14

* Parameter, die in den Modellen eingeschlossen sind, sind im Anhang (Abschnitt 8.1) dargestellt

** Signifikanzniveau wurde anhand von internen Diskussionen gesetzt

*** Die Parameter des Modells ‚Exotische Parameter‘ wurden anhand interner Diskussionen zusammengesetzt

2.6 Eingebettete Fall-Kontroll-Studie

2.6.1 Identifikation der Polytraumaaufnahmen

Für die Analyse der Differentialdiagnose Sepsis vs. steriles SIRS wurde das Patientenkollektiv des Kohortenansatzes (Kapitel 2.5.1) herangezogen. Mithilfe einer eingebetteten Fall-Kontroll-Ansatzes wurde der Zeitpunkt der Sepsis als Index gesetzt. Die Vergleichsgruppe (Kontrollen) wurde für jeden Fall (Septiker) mit der gleichen Inzidenzdichte ausgewählt. Die Stichprobe der Kontrollen ist bis zum Zeitpunkt des Indexes frei von Sepsis oder ist bis zu diesem Zeitpunkt nicht mit Sepsis diagnostiziert worden. Sowohl der Septiker als auch die Kontrollen zu dem jeweiligen Septiker haben die gleiche Liegedauer bis zum definierten Indexzeitpunkt. Insgesamt wurden mit diesem Ansatz 85 Septiker (Fälle) und 10.995 Kontrollen definiert, wobei die Kontrollen je nach Septiker variieren. Die Bildung der Kontrollpatienten wird in Abschnitt 2.6.3 näher erläutert.

2.6.2 Parameter im Modell

Im differentialdiagnostischen Modell wurden die gleichen Parameter wie im prognostischen Modell verwendet, mit dem Unterschied, dass der Parameter ‚ph kapillar‘ im differentialdiagnostischen Ansatz aufgrund der Messwertdichte Anwendung gefunden hat (im

Prognoseansatz wurde dieser ausgeschlossen). Zusätzlich entsprechen bei den Parametern pH venös und Bilirubin die Verteilungen nicht dem des Prognoseansatzes. Der Parameter pH venös wurde in diesem Ansatz nach ihrer Verteilung hin unterteilt (im Prognoseansatz wurde in Normkategorien unterteilt) und der Parameter Bilirubin wurde in Kategorien unterteilt die den Normwerten entspricht. Alle anderen Parameter entsprechen den gleichen Unterteilungen des Prognoseansatzes (Abschnitt 2.5.2). Die Parameter wurden für das differentialdiagnostische Modell innerhalb 24 Stunden vor der Sepsisdiagnose erhoben. Dabei wurde der zeitnahste Wert zu der Sepsisdiagnose herangezogen. Parameter, die nur zu Beginn der Aufnahme erhoben wurden, wurden ebenfalls in die Analysen mit eingeschlossen. Diese sind die demographischen Daten, der GCS-Score, die Vorerkrankungen und alle Parameter der Verletzungsschwere bis auf den SOFA Score, der anhand von gemessenen Werten des Patientenaufenthaltes berechnet wurde.

2.6.3 Statistische Methoden

Mithilfe des Designs einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie (Nested Case Control Study) (Gordis, 2001; Strom, 2000; Weiß, 2013) wurde die Stichprobe der Patienten mit einem Polytrauma hinsichtlich des Sepsisvorkommens als eine retrospektiv monozentrische Studie untersucht. Durch den Vergleich von Polytraumaaufnahmen, die an einer Sepsis erkrankt sind (Fälle) mit Polytraumaaufnahmen, die zum Zeitpunkt des Sepsisvorkommens nicht an Sepsis erkrankt sind (Kontrollen), wurden retrospektiv Risikofaktoren für eine Sepsis ermittelt. Der Zeitpunkt der Sepsisdiagnostik wurde als Index Zeit genommen. Die Vergleichsgruppe für jeden Fall wurde mit Inzidenzdichten Stichprobe ausgewählt: Alle Patienten ohne Sepsis oder sepsisfrei gemessen zur Index Zeit (z.B. Patient hat die gleiche Liegedauer bis zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose bei dem entsprechenden Fall) wurden als Kontrollen definiert.

Anhand des Konzepts der Differentialdiagnose wird der letzte (sepsisfreie) Wert, der innerhalb der 24 Stunden vor der Sepsis bei Septikern gemessen wurde, zur Analyse herangezogen. Bei den Kontrollpatienten wird der Wert, der zeitlich äquivalent zu den Septikern steht, für die Analyse herangezogen.

Alle Parameter wurden zunächst in der univariablen Analyse mithilfe der logistischen Regression (Lemeshow and Hosmer, 1982; Schlittgen, 2009) auf die Sepsis überprüft.

Für die multivariablen Analysen ist die bedingte logistische Regression (conditional logistic Regression), die in dieser Studie äquivalent zu einer proportionalen Hazard-Funktion ist, herangezogen. Proportionale Hazard Modelle untersuchen den Effekt einer oder mehrerer Einflussgrößen auf die zensierte Zielvariable Sepsis. Die Einflussvariablen setzten sich aus der Auswahl der erhobenen Parameter zusammen (Abschnitt 2.5.2).

Für die Hazard Funktion gilt:

$$H(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{p(t \leq T^* < (t + \Delta t) | T^* \geq t)}{\Delta t} \right\}$$

wobei gilt:

T^* = Zeitpunkt des Ereignisses (Diagnose Sepsis)

t = aktueller Zeitpunkt

Δt = Dauer eines Zeitintervalls

p = Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis T^* im Intervall t bis $(t + \Delta t)$ eintritt

Das Hazard Ratio (HR) ist das deskriptive Maß (relative Ausfallrate), das die zensierte Zielvariable zwischen den beiden Gruppen Fälle und Kontrollen zum Zeitpunkt t vergleicht. Für die Berechnung gilt:

$$HR(t) = \frac{H_{Fälle}(t)}{H_{Kontrollen}(t)}$$

Die Bewertung der Modellgüte erfolgt anhand des Akaike-Kriteriums (englisch: Akaike Information Criterion *AIC*).

$$AIC = -2\text{LogLikelihood} + 2(p + 1)$$

wobei p die Anzahl der Parameter des Modells quantifiziert.

Mithilfe des Akaike-Kriteriums ist es möglich, die Güte des Modells anhand des Log-Likelihood und dem Einfluss der Parameteranzahl zu bewerten. Niedrigere Akaike-Werte stehen für bessere Modelle.

Es wurden unterschiedliche Modelle entwickelt, um die Anpassungsgüte der Modelle zu optimieren. Modellansätze, die für die multivariablen Analysen konstruiert wurden, sind in Tabelle 2-53 aufgeführt. Die Modelle wurden mit der SAS Prozedur PROC PHREG und den Selektionsmethoden Backward, Forward und Stepwise konzipiert. Es kamen alle drei Selektionsmethoden für alle Modelle zum Einsatz. Mithilfe der Selektionsmethoden war es möglich Parameter, die keine Auswirkung auf die Zielvariable haben, automatisch auszuschließen. Zusätzlich konnte durch die Anwendung der unterschiedlichen Selektionsmethoden, mehrere Modelle entwickelt werden, die anhand der Anpassungsgüte vergleichbar waren und somit das ‚beste‘ Modell ausgewählt werden konnte. Je nach Auswahl der Selektionsmethode ist die Auswahl der Parameter gestartet worden, dies birgt jedoch die Gefahr, dass Kombinationen aufgrund von festen Selektionsregeln nicht erkannt werden konnten.

Insgesamt wurden 24 Modellansätze entwickelt und ausgewertet, die klinischen und datentechnischen Aspekten genügen (Tabelle 2-53). Parameter, die in die einzelnen Modelle bezogen wurden, sind dem Anhang (Abschnitt 8.2) zu entnehmen.

Tabelle 2-53: Ansätze zur multivariablen Modellierung für die Differentialdiagnose der Sepsis – Eingeschlossene Parameter für den jeweiligen Ansatz sind dem Anhang zu entnehmen, Parameterdefinitionen sind der Tabelle 2-51 zu entnehmen

Nr.	Multivariable Analyse (bezogene Parameter)	# potenzielle Parameter im Modell*
1	Alle Parameter	60
2	Alle Parameter - SIRS dargestellt als SIRS-Zeit mit mindestens 3 erfüllten Kriterien	60
3	Alle Parameter - SIRS dargestellt als SIRS-Zeit mit mindestens 4 erfüllten Kriterien	60
4	Alle Parameter - SIRS zwingend ins Modell aufnehmen (SIRS dargestellt als Gruppeneinteilung)	60
5	Alle Parameter - SIRS zwingend ins Modell aufnehmen (SIRS-dargestellt als SIRS-Zeit)	60
6	Alle Parameter - SIRS dargestellt als SIRS-Niveau	60
7	Alle Parameter, außer CRP und PCT - SIRS dargestellt als SIRS-Niveau	58
8	Alle Parameter - SIRS dargestellt als SIRS-Niveau berechnet in 4 Stunden Intervallen	65

Nr.	Multivariable Analyse (bezogene Parameter)	# potenzielle Parameter im Modell*
9	Alle Parameter – SIRS dargestellt als SIRS-Niveau berechnet aus 8-4 Stunden vor der Sepsis	60
10	Alle Parameter, außer CRP und PCT - SIRS dargestellt als SIRS-Niveau berechnet aus 8-4 Stunden vor der Sepsis	58
11	Alle Parameter, außer CRP, PCT, venöse und kapillare Messungen – SIRS dargestellt als SIRS-Niveau berechnet aus 8-4 Stunden vor der Sepsis	52
12	Alle Parameter – SIRS dargestellt als SIRS-Kriterien differenziert nach Kriterien Kombinationen	65
13	Alle Parameter, außer CRP und PCT - SIRS dargestellt als SIRS-Kriterien differenziert nach Kriterien Kombinationen	63
14	Alle Parameter, außer CRP, PCT, venöse und kapillare Messungen - SIRS dargestellt als SIRS-Kriterien differenziert nach Kriterien Kombinationen	57
15	Alle Parameter die signifikant in der univariablen Analyse sind	37
16	Je Bereich der signifikanteste Parameter	15
17	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,10^{**}$)	18
18	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,30^{**}$)	18
19	Exotische Parameter	21
20	Kreislauf Parameter	27
21	Alle Parameter - außer CRP und PCT	58
22	Alle Parameter - außer venöse und kapillare Messungen	54
23	Alle Parameter (ohne Selektion)	60
24	Am häufigsten selektierte Parameter	14

* Parameter, die in den Modellen eingeschlossen sind, sind im Anhang (Abschnitt 8.2) dargestellt

** Signifikanzniveau wurde anhand von internen Diskussionen gesetzt

2.7 Vergleich der finalen Prognose- und Differentialdiagnosemodelle

Für das Differentialdiagnosemodell wurden bedingte logistische Regressionen durchgeführt, die stratifizierte Analysen ermöglicht. Bei diesem statistischen Modell wird für jedes Stratum ein individueller Wert für die AUC ermittelt, die Angabe einer globalen AUC für das gesamte Patientenkollektiv ist aber nicht möglich (Reid and Tibshirani, 2014).

Um Vergleiche bezüglich der AUCs (Prognose- und Differentialdiagnosemodell) zu ermöglichen, wurde für das Differentialdiagnosemodell auch eine gewichtete logistische Regression durchgeführt, bei der jeder Patient entsprechend der Anzahl der relevanten Kontrollen gewichtet wurde.

Der Vergleich der final ausgewählten Prognose- und Differentialdiagnosemodelle erfolgt anhand des Youden-Index.

$$\text{Youden - Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Ein Youden-Index von 1 besagt, dass das Modell in jedem Einzelfall einen korrekten Befund liefert. Ein Youden-Index von 0 steht für ein unbrauchbares Modell.

3 ERGEBNISSE

3.1 Auswertungen mit allen Intensivpatienten der Datenbank

3.1.1 Allgemeine Beschreibung der Intensivpatienten

Die ICIP-Datenbank der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin Mannheim umfasst für den Zeitraum 04. April 2006 bis 10. Oktober 2011 insgesamt 13.821 Patientenaufnahmen. Von diesen Aufnahmen haben sich 273 (2,0%) als versehentliche Aufnahmen, Aufnahmen zu Trainingszwecken oder als Teil eines anderen Klinikaufenthalts herausgestellt (siehe Kapitel 2.2), so dass 13.548 als gültige Aufnahmen betrachtet werden.

56% dieser Aufnahmen sind männliche und 43% weibliche Patienten, in 1,0% der Aufnahmen ist das Geschlecht nicht dokumentiert. Die Mortalität aller Intensivpatienten liegt bei 8,2%. Die Mortalität der männlichen Patienten beträgt 8,4% und die der weiblichen Patienten 7,9%. Das Alter des gesamten Patientenkollektives liegt im Mittel bei 63,5 Jahren mit einer Standardabweichung von 16,7, einem Minimum von 6,7 und einem Maximum von 109,1 Jahren. Bei 103 Aufnahmen gab es keine Dokumentationen zu dem Alter des Patienten.

Der arterielle Hypertonus, gefolgt von der Akuten Blutungsanämie und der Hypokaliämie sind die am häufigsten vergebenen ICD 10-GM Diagnosen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: 10 häufigste vergebene ICD10-Diagnosen – bei 13.548 Aufnahmen

Anzahl Aufnahmen	% Aufnahmen	ICD10-Code	ICD10-Codelabel
5.486	40,5%	I10.00	Arterielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
3.736	27,6%	D62	Akute Blutungsanämie
3.312	24,4%	E87.6	Hypokaliämie
1.944	14,3%	T81.0	Intraoperativer Blutverlust
1.635	12,1%	J96.0	Respiratorische Insuffizienz
1.568	11,6%	D68.4	Mangel an Gerinnungsfaktoren
1.300	9,6%	E11.90	Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]
1.220	9,0%	F17.1	Nikotinabusus
1.185	8,7%	I10.01	Arterielle Hypertonie: Mit Angabe einer hypertensiven Krise
964	7,1%	Z96.6	Vorhandensein Hüftkopf-/ Schaftprothese

3.1.2 Antibiotikatherapie

Insgesamt wurden 13.420 Aufnahmen mit 57.129 Patiententagen analysiert. 4.153 Aufnahmen (31,1%) haben während ihres Aufenthaltes mindestens ein Antibiotikum erhalten. Es gab insgesamt 33.085 Behandlungstage zu den 4.153 Aufnahmen. 7.609 (56,7%) der 13.420 Aufnahmen und 2.657 der 4.153 Aufnahmen mit Antibiotikatherapie waren männliche Patienten (64,0%).

Ein Geschlechtervergleich hat gezeigt, dass weibliche Patienten seltener mit Antibiotika behandelt werden (Prävalenz: 47,5 pro 100 Patiententage) als männliche Patienten (Prävalenz: 64,9 pro 100 Patiententage) mit einem p-Wert von <0,0001. Im gesamten Patientenkollektiv ist ein signifikanter jährlicher Anstieg für alle Antibiotika (Behandlungstage/

100 Patiententage) zu sehen (Tabelle 3-2, Abb. 3-1). Es wurde beobachtet, dass das Risiko mit Antibiotika behandelt zu werden im Jahre 2011 um 1,31 (95% CI: 1,15-1,50) höher war als im Jahr 2006 (Tabelle 3-2: Adjustiertes Rate Ratio 2011 vs. 2006).

Tabelle 3-2: Antibiotikabehandlungsprävalenz und Trends für ICU Patienten

Patienten- gruppen	Prävalenz (Anzahl Behandlungs- tage/ 100 Patiententage)	Adjustierter* linearer Zeittrend	Adjustierte* Rate Ratio 2011 vs. 2006	p- Wert*** 2011 vs. 2006
Alle	57,8 (55,6 - 60,0)	7,9% (5,6% - 10,2%)	1,31 (1,15 - 1,50)	<0,0001
Männlich	64,9 (62,1 - 67,8)	8,8% (6,1% - 11,6%)	1,41 (1,19 - 1,65)	<0,0001
Weiblich	47,5 (44,7 - 50,6)	6,2% (2,3% - 10,2%)	1,18 (0,94 - 1,48)	0,1535

*nach Monat adjustiert

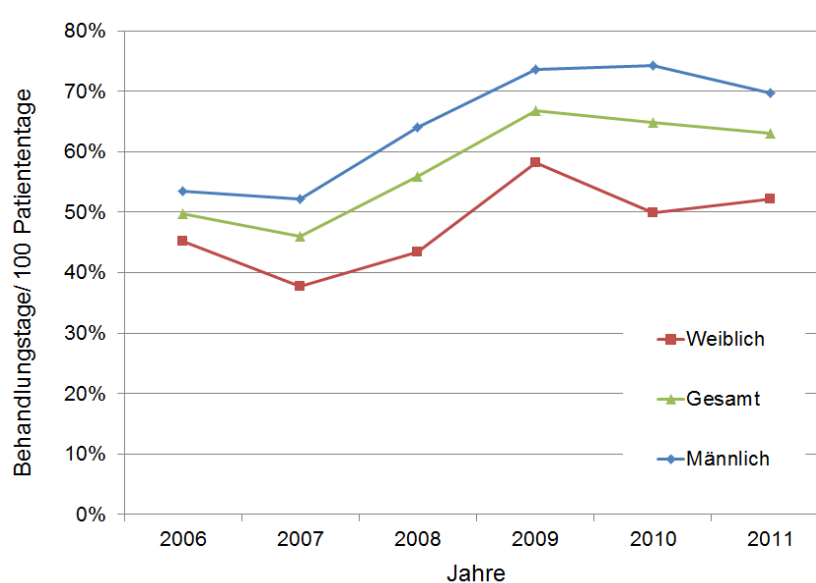


Abb. 3-1: Zeittrend für alle Antibiotikagaben auf der Intensivstation im Zeitraum 2006-2011

Ein Vergleich der verschiedenen Altersgruppen zeigt eine höhere Prävalenz in den jüngeren Altersgruppen und ebenfalls einen signifikanten Anstieg über die Jahre (Tabelle 3-3, Abb. 3-4), wobei es keinen saisonalen Trend in den einzelnen Monaten gibt.

Tabelle 3-3: Prävalenz der Antibiotikatherapie und Zeittrend für Altersgruppen

Alters- gruppen (Jahre)	% Auf- nahmen	Adjustierte** Rate Ratio Altersgruppen vs. '<60 Gruppe'	Prävalenz *	Adjustierter** linearer Zeittrend	Adjustierte*** Rate Ratio 2011 vs. 2006	p- Wert*** 2011 vs. 2006
<60	35,5%	1 (Referenz)	61,7 (58,4 - 65,2)	8,5% (4,6% - 12,5%)	1,38 (1,10 - 1,73)	0,0056
60-69	25,2%	0,99 (0,92 - 1,08)	62,3 (57,9 - 67,0)	8,5% (3,6% - 13,7%)	1,31 (0,97 - 1,78)	0,0763
70-79	27,0%	0,88 (0,81 - 0,96)	54,5 (50,3 - 59,0)	7,0% (2,6% - 11,7%)	1,21 (0,92 - 1,59)	0,1695
≥80	12,3%	0,68 (0,60 - 0,78)	40,2 (35,2 - 45,8)	4,5% (-1,8% - 11,1%)	1,22 (0,81 - 1,84)	0,3475

* Anzahl Behandlungstage/100 Patiententage

** adjustiert nach Jahr, Monat und Geschlecht

***adjustiert nach Monat und Geschlecht

In den Antibiotikaklassen Quinolone und Makrolide sind statistisch signifikante Anstiege der Behandlungstage pro 100 Patiententage zu erkennen (Tabelle 3-4). Der Vergleich 2011 versus 2006 zeigt ebenfalls, dass es einen signifikanten Anstieg für Quinolone und Makrolide in 2011 gegeben hat. Weiter ist eine Abnahme bei den Cephalosporinen zu sehen (Adjustierter linearer Zeittrend: -5,2 und Adjustierter Rate Ratio 2011 vs. 2006: 0,65) (Tabelle 3-4, Abb. 3-2).

Tabelle 3-4: Antibakterielle Behandlungsprävalenz und Trend der Altersgruppen

Antibiotika-klassen	Anzahl Behandlungs-tage	Prävalenz*	Adjustierter** linearer Zeittrend	Adjustierte*** Rate Ratio 2011 vs. 2006	p-Wert*** 2011 vs. 2006
Makrolide	8.149	14,3 (13,4 - 15,2)	15,0% (11,0% - 19,1%)	1,73 (1,38 - 2,18)	<0,0001
Quinolone	6.359	11,1 (10,3 - 12,0)	22,3% (17,0% - 27,9%)	2,15 (1,65 - 2,81)	<0,0001
Cephalosporine	5.294	9,3 (8,7 - 9,8)	-5,2% (-8,6% - -1,6%)	0,65 (0,51 - 0,83)	0,0036
Penicilline	4.549	8,0 (7,5 - 8,5)	1,8% (-2,2% - 6,0%)	0,96 (0,74 - 1,23)	0,7394
Carbapeneme	4.499	7,9 (7,3 - 8,5)	4,1% (0,7% - 9,1%)	1,34 (0,96 - 1,79)	0,0876
Linezolid	2.514	4,4 (4,0 - 4,9)	0,1% (-5,8% - 6,4%)	0,80 (0,54 - 1,19)	0,5270
Andere****	1.399	2,5 (2,2 - 2,7)	6,7% (-0,3% - 14,3%)	1,69 (1,02 - 2,81)	0,0048
Aminoglycoside	241	0,4 (0,4 - 0,5)	13,6% (1,6% - 27,0%)	1,51 (0,74 - 3,11)	0,8549

* Anzahl Behandlungstage/100 Patiententage

** adjustiert nach Jahr, Monat und Geschlecht

*** adjustiert nach Monat und Geschlecht

****Vancomycin, Teicoplanin, Clindamycin, Rifampicin, Fosfomycin, Quinupristin/Dalfopristin

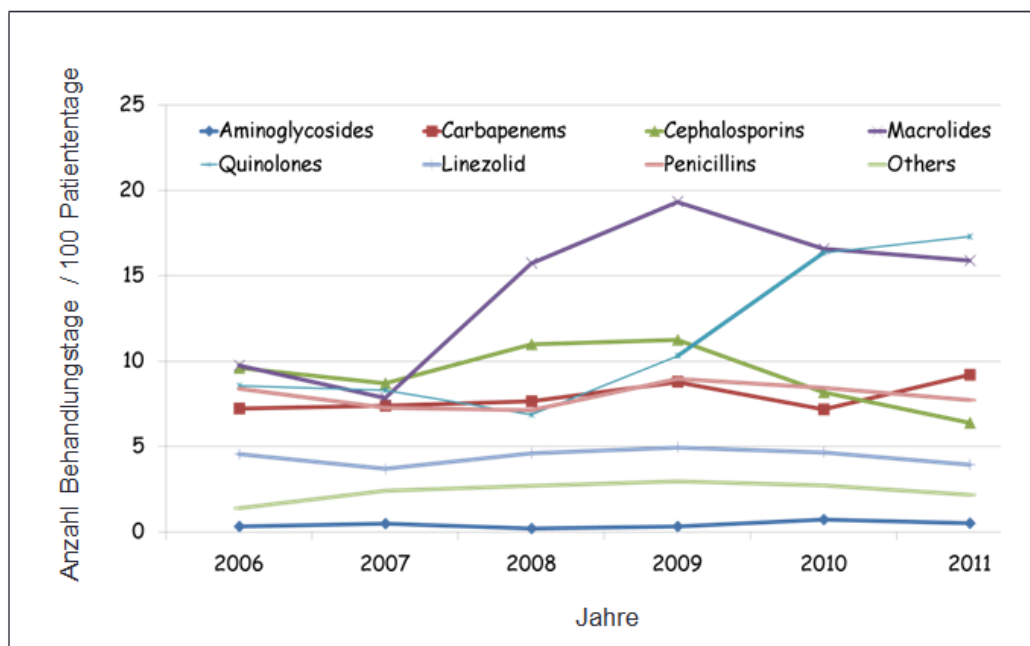


Abb. 3-2: Zeittrend für Antibiotikaklassen auf der Intensivstation im Zeitraum 2006-2011

3.1.3 Automatisierte Sepsisidentifikation

13.548 Aufnahmen wurden für die Evaluation verschiedener Strategien zur Sepsisidentifikation ausgewertet.

Bei lediglich 902 (6,7%) lag nach Definition des Goldstandards eine Sepsis vor. Während 4.210 Aufnahmen (31,1%) mindestens einmal ein Antibiotikum von der Liste der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. verabreicht bekommen haben, erfüllten nur 1.649 Aufnahmen (12,2%) gleichzeitig auch die drei SIRS-Kriterien. 2.061 Aufnahmen (15,2%) haben Antibiotika von der lokalen Sepsistherapie-Liste, 901 (6,6%) Aufnahmen haben sowohl Antibiotika dieser lokalen Liste erhalten als auch die SIRS-Kriterien erfüllt.

Blutkulturen wurden von 1.543 (11,4%) Aufnahmen entnommen, 972 (7,2%) und 662 Aufnahmen (4,9%) hatten zusätzlich SIRS und gleichzeitig Antibiotika aus der PEG bzw. lokalen Liste.

Keines der Kriterien oder Kriterien-Kombinationen hatte eine zufriedenstellend hohe Sensitivität und Spezifität (Tabelle 3-5). Die positiv prädiktiven Werte für die einzelnen Kriterien sind niedrig. Die Kriterien und deren Kombinationen eignen sich eher für das Ausschließen einer Gruppe von Patienten, die keine Sepsis haben (zu sehen anhand der negativ prädiktiven Werte in Tabelle 3-5). Die Likelihood Ratios spiegeln die begrenzte Sensitivität oder Spezifität der Kriterien und Kriterien-Kombinationen wieder.

Hinzufügen der SIRS-Kriterien und Blutkulturen, unabhängig davon wie das Testergebnis ausgefallen ist, zu einer Antibiotikalistete steigerte die Spezifität, jedoch nahm die Sensitivität ab. Kappawerte zeigen, dass der Grad der Übereinstimmung zwischen Goldstandard und Antibiotikagabe aus der Liste der PEG schlecht und aus der lokalen Liste mäßig ist. Für alle anderen Vergleiche zwischen klinischen Kriterien und Goldstandard war die Übereinstimmung ebenfalls mäßig (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-5: Diagnostische Tests zur Bewertung der Identifikation der Sepsis mithilfe klinischer Kriterien im Vergleich zum Goldstandard (Sepsiscodierung und Freitexteintrag)

	PEG ¹ Liste	PEG Liste + SIRS ²	Lokale Liste	Lokale Liste + SIRS	Blut- kulturen	Blutkulturen + PEG Liste + SIRS	Blutkulturen + Lokale Liste + SIRS
Sensitivität	96,6%	72,0%	83,1%	52,4%	64,2%	54,4%	42,8%
Spezifität	73,6%	92,1%	89,6%	96,6%	92,4%	96,2%	97,8%
PPV ³	20,7%	39,4%	36,4%	52,5%	37,5%	50,5%	58,3%
NPV ⁴	99,7%	97,9%	98,7%	96,6%	97,3%	96,7%	96,0%
LR+ ⁵	3,60	9,10	8,02	15,50	8,42	14,32	19,62
LR- ⁶	0,05	0,30	0,19	0,49	0,39	0,47	0,58
DOR ⁷	79,2	30,0	42,4	31,3	21,8	30,2	33,3

¹ PEG: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

² SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

³ PPV: Positiv Prädiktiver Wert

⁴ NPV: Negativ Prädiktiver Wert

⁵ LR+: Positiver Likelihood Ratio

⁶ LR-: Negativer Likelihood Ratio

⁷ DOR: Diagnostisches Odds Ratio

Tabelle 3-6: Kappa Werte – Übereinstimmung des Goldstandards mit den klinischen Kriterien zur Identifikation der Sepsispatienten

Klinische Sepsis Kriterien	Kappa	Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls
PEG ¹ Liste	0,26	(0,24-0,27)
PEG Liste + SIRS ²	0,46	(0,44-0,49)
Lokale Liste	0,46	(0,43-0,48)
Lokale Liste + SIRS	0,49	(0,46-0,52)
Blutkulturen	0,43	(0,40-0,45)
Blutkulturen + PEG Liste + SIRS	0,49	(0,46-0,52)
Blutkulturen + Lokale Liste + SIRS	0,46	(0,43-0,49)

¹ PEG: Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e. V.

² SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

3.2 Beschreibung der Polytraumakohorte

Die Suche nach Polytraumaaufnahmen in der Datenbank ist nach dem Ansatz einer Freitextsuche, einer Mindestaufenthaltsdauer und einer Validierung durch einen Facharzt erfolgt (Kapitel 2.5.1).

Die Freitextsuche in den Akten der Patienten beinhaltete die Wörter oder Wortteile „sturz“ (1.212 Aufnahmen), „stürz“ (547 Aufnahmen), „Fraktur“ (3.053 Aufnahmen), „Unfall“ (1.767 Aufnahmen) und „Trauma“ (3.573 Aufnahmen). Eine Mindestaufenthaltsdauer von zwei Tagen reduzierte die Anzahl der Aufnahmen von 5.553 (nur Suchwörter) auf 1.728 (Suchwörter + Mindestaufenthaltsdauer von zwei Tagen). Eine manuelle Validierung der 1.728 potenziellen Polytraumaaufnahmen zeigte, dass von diesen 1.728 Aufnahmen 256 Polytraumaaufnahmen die Einschlusskriterien erfüllen (ISS \geq 16). Von diesen waren 75,4% (n= 193) männlich und 24,6% (n= 63) weiblich. 10,5% (n= 27) der Polytraumaaufnahmen sind verstorben, wobei alle Verstorbenen männlich waren. Die Patienten mit Polytrauma waren im Durchschnitt 48,2 (\pm 19,95) Jahre alt (Min: 14,56 Jahre, Max: 90,07 Jahre). Die männlichen Polytraumaaufnahmen (n= 193) sind im Durchschnitt 47,43 (\pm 19,74) Jahre alt gewesen. Mittelwert der weiblichen Polytraumaaufnahmen (n= 63) ist 50,56 (\pm 20,58). Die jüngste Patientin war 14,56 Jahre und die älteste 90,07 Jahre. Der jüngste Patient war 14,68 Jahre und der älteste 88,59 Jahre alt.

Die häufigste vergebene ICD 10-GM Diagnose war die Akute Blutungsanämie (D62) mit 151 Aufnahmen, gefolgt von der Hypokaliämie mit 131 Aufnahmen. Lediglich bei 63 Patienten (24,6%) wurde ein Polytrauma codiert (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 10 häufigste vergebene ICD10-Diagnosen – Polytraumaaufnahmen

Anzahl Aufnahmen	% Aufnahmen	ICD10-Code	ICD10-Codelabel
151	59,0%	D62	Akute Blutungsanämie
131	51,2%	E87.6	Hypokaliämie
107	41,8%	D68.4	Erworbener Mangel an Gerinnungsfaktoren
101	39,5%	S27.31	Lungenkontusion
73	28,5%	S22.44	Rippenserienfraktur mit Beteiligung von vier und mehr Rippen
73	28,5%	T81.0	Perioperativer Blutverlust
68	26,6%	S06.6	Traumatische subarachnoidale Blutung
63	24,6%	J96.0	Akute respiratorische Insuffizienz
63	24,6%	T07	Polytrauma
52	20,3%	D69.58	Thrombozytopenie

3.3 Anwendung des SIRS-Algorithmus

SIRS wurde in Anlehnung an Bone (Bone et al., 1992) und intensivmedizinischen Aspekten in Rücksprache mit Ärzten der Intensivstation in einen Algorithmus umgewandelt, der es ermöglicht, für jede Minute des Patientenaufenthaltes das Vorhandensein oder nicht Vorhandensein eines SIRS-Kriteriums aus der Datenbank zu erfassen (Abschnitt 2.4.2).

3.3.1 Prävalenz

Die Prävalenz der SIRS-Kriterien während des Aufenthaltes für alle 13.548 Aufnahmen, Aufnahmen mit mindestens zwei Tagen Aufenthalt (3.633 Aufnahmen) und Aufenthalten mit einem Polytrauma (256 Aufnahmen) werden in Abb. 3-3 verdeutlicht.

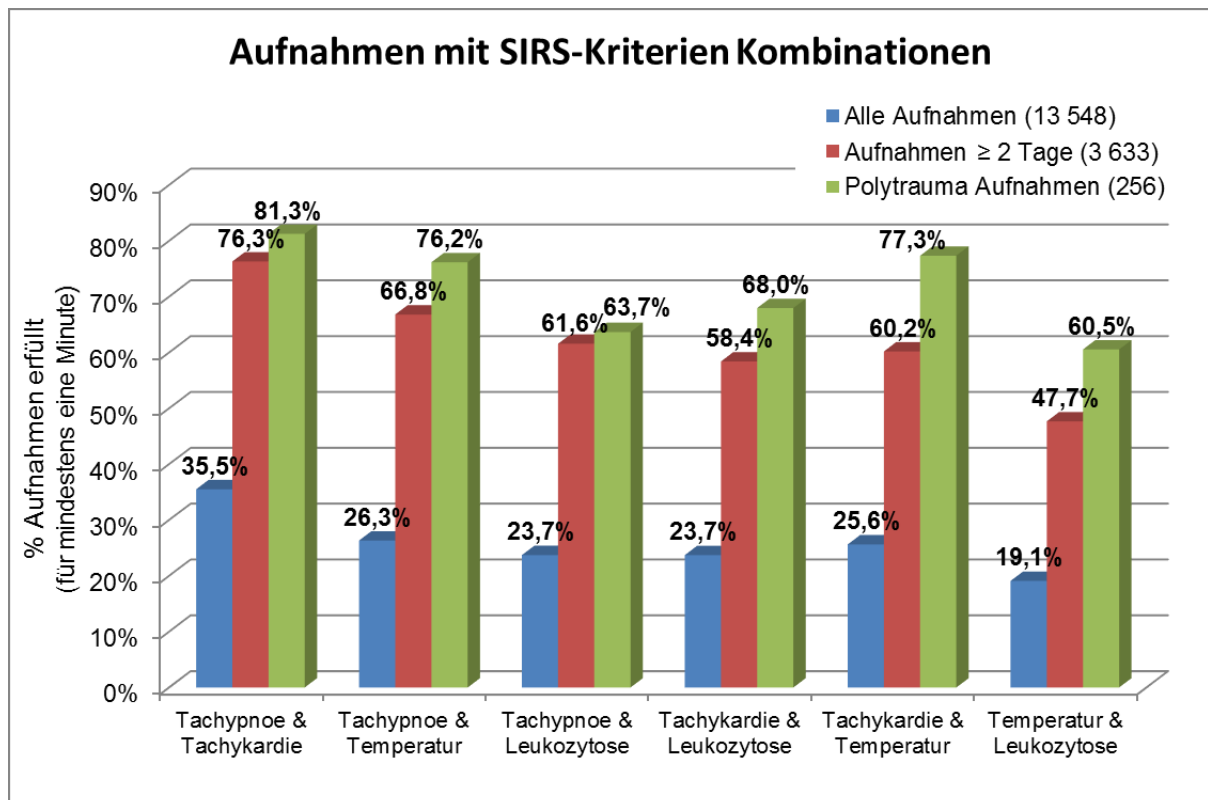


Abb. 3-3: SIRS Prävalenz auf der Intensivstation in den Jahren 2006-2011 in allen möglichen SIRS-Kombinationen für die Patientengruppen: alle Aufnahmen, Aufnahmen mit einer Mindestaufenthaltsdauer von 2 Tagen und Aufnahmen mit einem Polytrauma

Insgesamt wurden 61.699.367 Minuten Patientenaufenthalte (Produkt aus 13.548 Aufnahmen und durchschnittliche Aufenthaltsdauer in Minuten) auf das Eintreten der SIRS-Kriterien untersucht. Es ergab sich, dass das gleichzeitige Erfüllen von mindestens zwei SIRS-Kriterien bei allen in der selben Minute auf der Intensivstation behandelten Patienten im Durchschnitt bei 43,3% mit einem Median von 43,5% und einer Standardabweichung von 11,9% lag. Anhand Abb. 3-4 ist die Verteilung der SIRS Prävalenzen auf der Intensivstation verdeutlicht. Die am häufigsten beobachtete SIRS-Prävalenz zur selben Zeit ist zwischen >40% und 50%. Dies macht 34,4% der SIRS Prävalenz aus, die bei Patienten zur selben Zeit gemessen wurden.

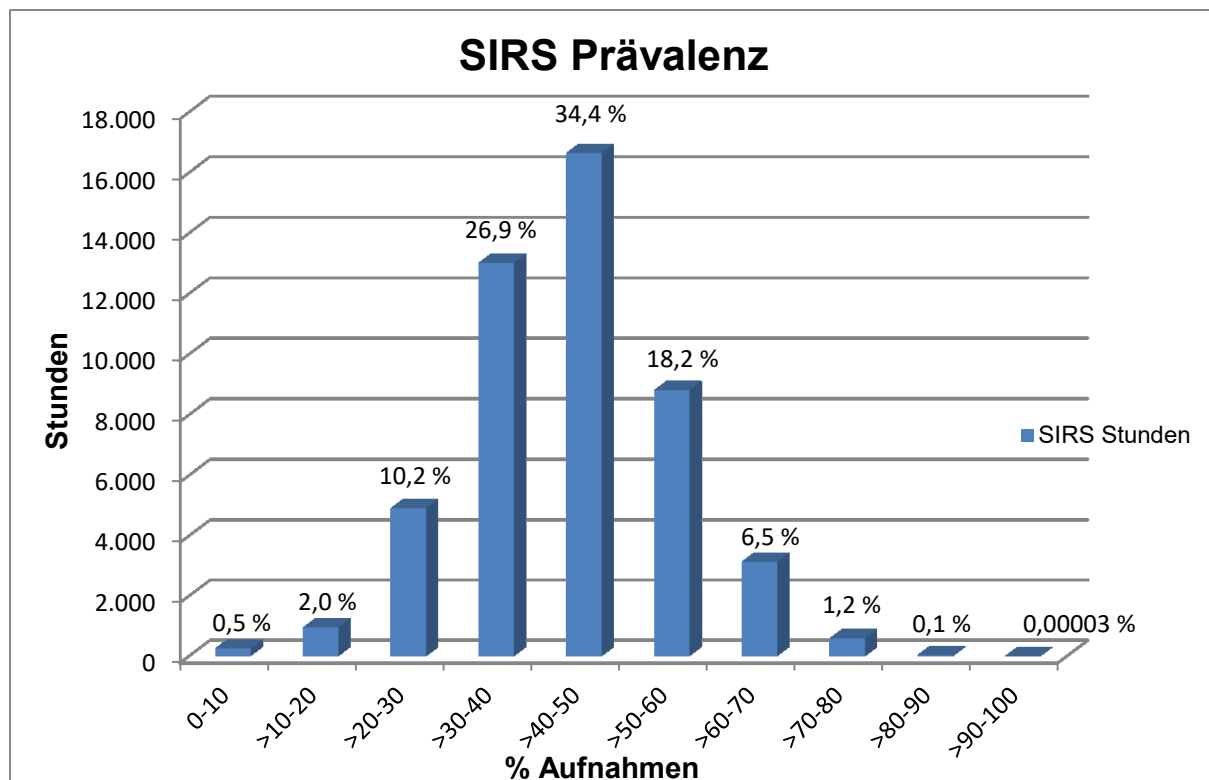


Abb. 3-4: Gleichzeitiges Auftreten des SIRS auf der Intensivstation in den Jahren 2006-2011. Die Prozentangaben der Balken stellen den Anteil der beobachteten Zeit, entsprechend der SIRS Prävalenz Stunden, dar.

3.3.2 SIRS-Analysen

Um den Unterschied zwischen Patienten mit Sepsis und Patienten ohne Sepsis hinsichtlich der SIRS zu quantifizieren, wurde sowohl für den Prognoseansatz als auch für den Differentialdiagnoseansatz Analysen zum durchschnittlichen Niveau λ , zu Anzahl Veränderungen C und zum Trend Δ für die Patientengruppe Polytrauma (Abschnitt 2.5.1) durchgeführt (Definition der Parameter in Abschnitt 2.4.3).

3.3.2.1 SIRS-Analysen im Prognoseansatz

Die Ergebnisse des Prognoseansatzes zeigen für alle drei Parameter (durchschnittliches Niveau λ , Anzahl Veränderungen C und Trend Δ) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Septiker und Kontrollen (Tabelle 3-8). Sechs Kontrollen (3,5%) und ein Septiker (1,2%) erfüllten kein einziges SIRS-Kriterium. Dieser prozentuale Anteil unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ($p=0,4304$ - Fishers exakter Test).

Tabelle 3-8: Durchschnittliches Niveau λ , Anzahl Veränderungen C, Trend Δ - Minute – Prognoseansatz (Septiker n=85, Nichtseptiker n=171)

Parameter		Prognose $\bar{x} \pm SD$	t-Test p-Wert
Durchschnittliches Niveau λ	Sepsis	1,63 \pm 0,70	0,0001
	keine Sepsis	1,21 \pm 0,75	
Anzahl Veränderungen C	Sepsis	7,00 \pm 2,84	0,0136
	keine Sepsis	6,01 \pm 3,07	
Trend Δ	Sepsis	1,05 \pm 1,03	0,0147
	keine Sepsis	0,73 \pm 0,96	

In dem Prognoseansatz gibt es Korrelationen zwischen den Maßzahlen C und λ für alle Polytraumaaufnahmen, Polytraumaaufnahmen mit Sepsis (Septiker) und Polytraumaaufnahmen ohne Sepsis (Kontrollen). Eine Korrelation zwischen den Maßzahlen C und Δ gibt es für alle Polytraumaaufnahmen und es gibt eine Korrelation für die Maßzahlen λ und Δ für alle Polytraumaaufnahmen, die Septiker und den Kontrollen mit jeweils $p < 0,0001$ (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Pearsonsche Korrelationskoeffizienten für alle Patienten (n=256), Patienten mit Sepsis (n=85) und Patienten ohne Sepsis (n=171) - Prognoseansatz

Korrelation zwischen...	r^1 Alle	p - Wert Alle	r^1 Septiker	p - Wert Septiker	r^1 Kontrollen	p-Wert Kontrollen
C und λ	0,46286	< 0,0001	0,42318	< 0,0001	0,45171	< 0,0001
C und Δ	0,17738	0,0044	0,17831	0,1025	0,14805	0,0533
λ und Δ	0,49804	< 0,0001	0,44671	< 0,0001	0,49860	< 0,0001

¹ Korrelationskoeffizient nach Pearson

Weiterführende Analysen mit den drei Parametern durchschnittliches Niveau λ , Anzahl Veränderungen C und Trend Δ haben mithilfe der multiplen logistischen Regressionsanalyse in dem Prognoseansatz gezeigt, dass das mittlere Niveau λ der einzige Parameter ist, der eine prognostische Relevanz hat ($p = 0,0051$) (Tabelle 3-10). Allerdings ist ein solches Modell mit AUC= 0,665 nicht sehr gut.

Tabelle 3-10: Statistiken der multiplen Regressionsanalysen im Prognoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Trend und Anzahl Veränderungen zum Outcome Sepsis

Parameter	Intercept	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	p - Wert
Durchschnittliches Niveau λ	-1,9451	0,6491	1,91 (1,22 - 3,02)	0,0051
Anzahl Veränderungen C		0,0396	1,04 (0,94 - 1,15)	0,4353
Trend Δ		0,0722	1,08 (0,79 - 1,46)	0,6443

Eine univariable Regressionsanalyse mit dem Parameter durchschnittliches Niveau λ zeigte, dass dieser Parameter hochsignifikant mit einem p-Wert < 0,0001 (Tabelle 3-11) ist, jedoch auch hier die AUC mit 0,660 kein gutes Modell abbildet.

Tabelle 3-11: Statistiken der Regressionsanalyse im Prognoseansatz mit dem Parameter durchschnittliches Niveau zum Outcome Sepsis

Parameter	Intercept	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	p - Wert
Durchschnittliches Niveau λ	-1,7796	0,7602	2,14 (1,48 - 3,10)	< 0,0001

Der „optimale“ Cut-off-Wert wäre bei 1,72 – damit würde man eine Sensitivität von etwa 51% und eine Spezifität von 77% erreichen (Abb. 3-5, Tabelle 3-12).

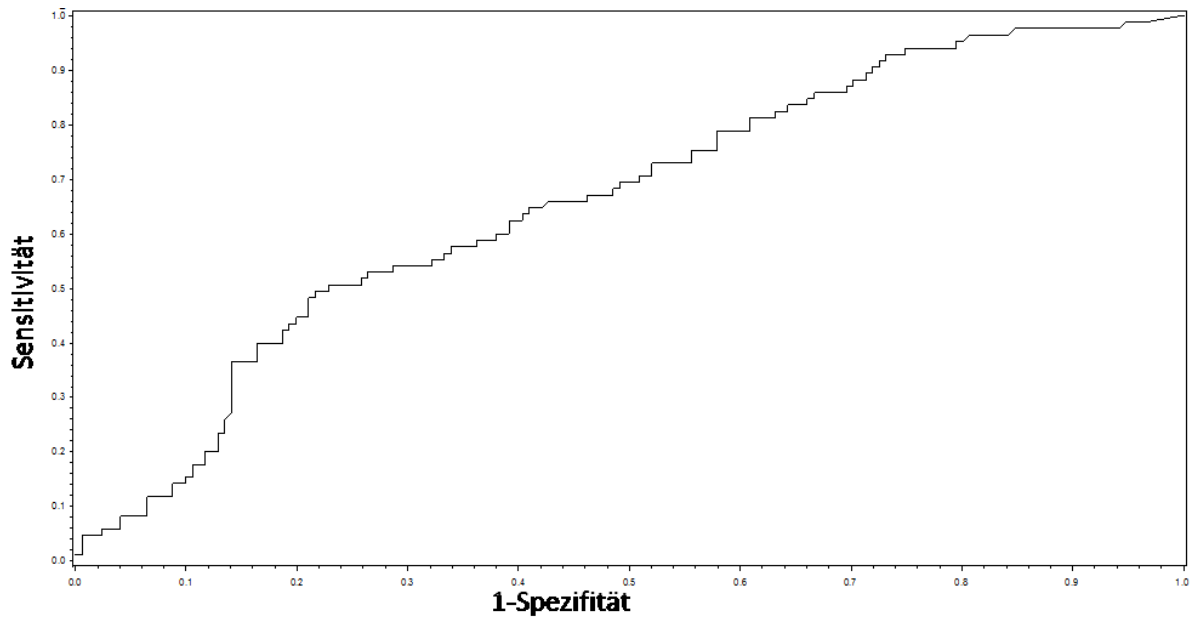


Abb. 3-5: ROC Kurve – Durchschnittliches Niveau λ nach Aufnahme in der Polytraumakohorte

Tabelle 3-12: Diskriminierende Performance der SIRS-Deskriptoren bei Polytraumapatienten (n = 256) – Septiker = 85, Nichtseptiker = 171

	n über Cutoff-Wert	Sensitivität (%) (95% CI**)	Spezifität (%) (95% CI)	Diagnostisches OR*** (95% CI)	Richtigkeit	AUC****
Konventioneller SIRS* ≥ 1 Minute	77 Septiker 139 Nichtseptiker	91 (82 - 96)	19 (13 - 25)	2,22 (0,97 - 5,05)	0,43	-
Durchschnittliches Niveau $\lambda \geq 2$	29 Septiker 24 Nichtseptiker	34 (24 - 45)	86 (80 - 91)	3,17 (1,70 - 5,91)	0,69	-
Durchschnittliches Niveau $\lambda \geq 1,72$, Cutoff Wert von der univariablen logistischen Regression	43 Septiker 39 Nichtseptiker	51 (40 - 62)	77 (70 - 83)	3,47 (1,99 - 6,04)	0,68	0,66

* Konventionelle SIRS wird definiert als erfüllen von mindestens zwei SIRS Kriterien für mindestens eine Minute

** CI=Konfidenzintervall

*** OR=odds ratio

**** AUC der ROC-Kurve (AUC=area under curve, ROC=receiver operating characteristics)

Aus der zeitlichen Verlaufsanalyse für den Prognoseansatz geht anhand der p-Werte hervor, dass es bezüglich des durchschnittlichen Niveaus und Anzahl der Veränderungen Gruppenunterschiede gibt. Unterschiede im Zeitverlauf sind für alle Parameter erkennbar. Bei „Anzahl der Veränderungen“ ist die Interaktion „Gruppe und Zeit“ ebenfalls signifikant unterschiedlich zwischen den Septikern und Nichtseptikern (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Statistiken zu der zeitlichen Verlaufsanalyse (24 Stunden Beobachtungszeit) für jeweils einen Deskriptor im Prognoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für alle Polytraumapatienten

Parameter		n	Zeit (in Stunden)	Gruppe p-Wert	Zeit p-Wert	Interaktion p-Wert
Durchschnittliches Niveau	λ	256	24	0,0127	0,0426	0,1320
Anzahl Veränderungen	C	256	24	0,0007	< 0,0001	0,0141
Trend	Δ	256	24	0,1319	< 0,0001	0,3357

Separate Regressionsanalysen für beide Gruppen zeigen anhand der Prüfgröße F, dass bei den Kontrollen sich das durchschnittliche Niveau und bei den Septikern sich Anzahl der Veränderungen (Tabelle 3-14, Tabelle 3-15) am stärksten ändert.

Tabelle 3-14: Statistiken zu den zeitlichen Verlaufsanalysen (24 Stunden Beobachtungszeit) für jeweils einen Deskriptor im Prognoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für alle Kontrollen der Polytraumakohorte

Parameter		n	Zeit (in Stunden)	Intercept	Regressions- koeffizient	p-Wert	F
Durchschnittliches Niveau	λ	171	24	1,4730	-0,02074	< 0,0001	229,27
Anzahl Veränderungen	C	171	24	0,8245	-0,02588	< 0,0001	136,51
Trend	Δ	171	24	0,1776	-0,01179	< 0,0001	102,08

Tabelle 3-15: Statistiken zu den zeitlichen Verlaufsanalysen (24 Stunden Beobachtungszeit) für jeweils einen Deskriptor im Prognoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für alle Septiker der Polytraumakohorte

Parameter		n	Zeit (in Stunden)	Intercept	Regressions- koeffizient	p-Wert	F
Durchschnittliches Niveau	λ	85	24	1,7937	-0,01300	< 0,0001	38,71
Anzahl Veränderungen	C	85	24	1,0374	-0,03633	< 0,0001	112,74
Trend	Δ	85	24	0,2094	-0,01326	< 0,0001	52,47

3.3.2.2 SIRS-Analysen im Differentialdiagnoseansatz

Die Ergebnisse des Differentialdiagnoseansatzes zeigen für alle drei Parameter (durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend) hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen Septiker und Kontrollen (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Statistiken der multiplen Regressionsanalyse im Differentialdiagnoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Trend und Anzahl Veränderungen zum Outcome Sepsis (Septiker n=85, Nichtseptiker n=10.995 (gewichtet zu 85 Kontrollgruppen))

Parameter		Differentialdiagnose $\bar{x} \pm SD$	t-Test p-Wert
Durchschnittliches Niveau	λ	Sepsis	2,1033 \pm 0,7892
		keine Sepsis	1,1808 \pm 0,0755
Anzahl Veränderungen	C	Sepsis	5,5765 \pm 3,0604
		keine Sepsis	4,7652 \pm 0,3055
Trend	Δ	Sepsis	0,4706 \pm 1,1296
		keine Sepsis	-0,0040 \pm 0,0841

Korrelationen nach Pearson sind zwischen den Parametern C & λ und zwischen λ & Δ für alle Patienten und für die Kontrollen erkennbar. Für die Septiker sind keine signifikanten Korrelationen erkennbar (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Pearsonsche Korrelationskoeffizienten für alle Polytraumapatienten (n=11.080), Septiker (n=85) und Kontrollen (n=10.995 (gewichtet zu 85 Kontrollgruppen)) - Differentialdiagnoseansatz

Korrelation zwischen...	r^1 Alle	p-Wert Alle	r^1 Septiker	p-Wert Septiker	r^1 Kontrollen	p-Wert Kontrollen
C und λ	0,28290	< 0,0001	-0,15582	0,1544	0,28483	< 0,0001
C und Δ	-0,00891	0,3482	-0,01053	0,9238	-0,00998	0,2956
λ und Δ	0,03827	< 0,0001	-0,18640	0,0876	0,03620	0,0001

¹ Korrelationskoeffizient nach Pearson

Mithilfe einer multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde im differentialdiagnostischen Ansatz ein Modell mit drei Parametern (durchschnittliches Niveau λ , Anzahl Veränderungen C, Trend Δ) entwickelt. Anhand der Statistiken (Tabelle 3-18) ist jedoch ersichtlich, dass nur die Einflussgrößen durchschnittliches Niveau ($p < 0,0001$) und Trend ($p = 0,0002$) einen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable haben. Die Anzahl der Veränderungen zeigt keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome Sepsis. Je höher die Werte der Parameter durchschnittliches Niveau und Trend sind, desto wahrscheinlicher ist die Differentialdiagnose Sepsis.

Tabelle 3-18: Statistiken der multiplen Regressionsanalyse im Differentialdiagnoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Trend und Anzahl Veränderungen zum Outcome Sepsis

Parameter	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	p – Wert
Durchschnittliches Niveau λ	1,16160	3,20 (2,46 - 4,14)	< 0,0001
Anzahl Veränderungen C	0,00492	1,01 (0,94 - 1,07)	0,8820
Trend Δ	0,39280	1,48 (1,21 - 1,82)	0,0002

Eine weitere multiple Regressionsanalyse mit den im vorherigen Modell signifikanten Parametern durchschnittliches Niveau und Trend verdeutlicht noch einmal, dass der Parameter Anzahl Veränderungen keinen Einfluss auf die Zielvariable und auf die Statistiken der zwei anderen Parameter hatte (Niveau p-Wert <0,0001, Trend p-Wert 0,0002) (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Statistiken der multiplen Regressionsanalysen im Differentialdiagnoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Trend zum Outcome Sepsis

Parameter	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	p – Wert
Durchschnittliches Niveau λ	1,1627	3,20 (2,47 - 4,14)	< 0,0001
Trend Δ	0,3947	1,48 (1,21 - 1,82)	0,0002

Ein Modell mit den Parametern durchschnittliches Niveau und Trend hätte mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von $\geq 49\%$ für das Eintreten einer Sepsis einen AUC von 0,81 (Tabelle 3-20, Abb. 3-6).

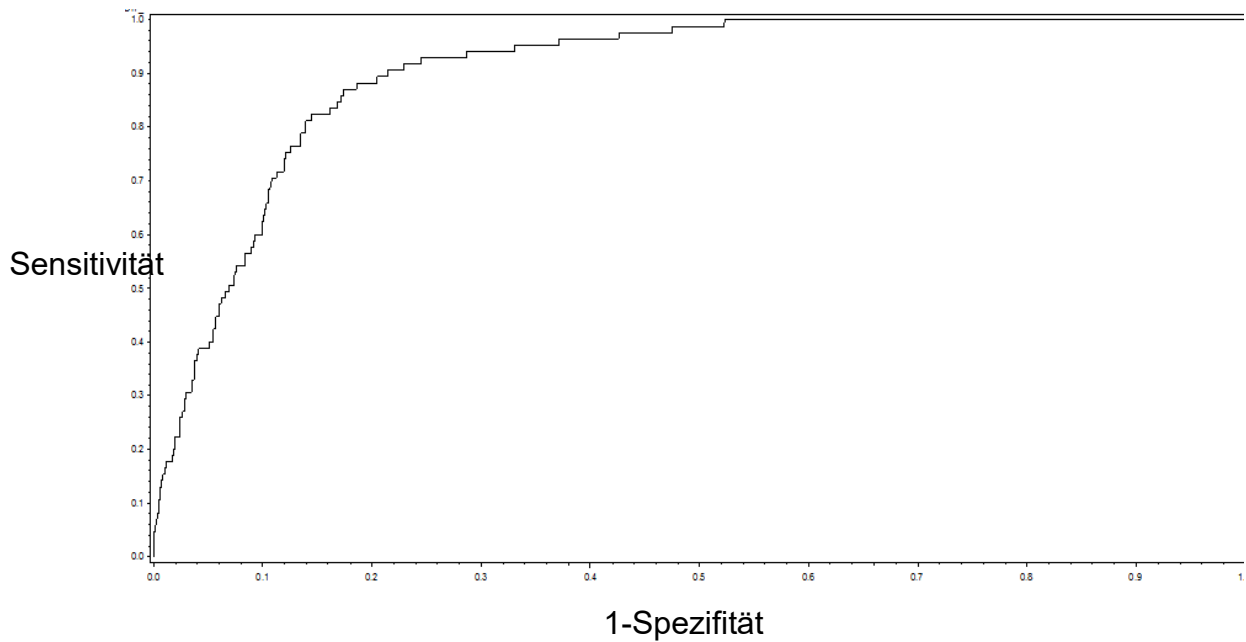
**Abb. 3-6: ROC Kurve – Durchschnittliches Niveau λ + Trend Δ im Differentialdiagnostischen Ansatz (AUC=0,81)**

Tabelle 3-20: Diagnostische Tests zur Vorhersage der Sepsis mit einem Cutoff-Wert von $\geq 49\%$ im Differentialdiagnoseansatz

Ansatz	n mit Cutoff Wert	Sensitivität (%) (95% CI)**	Spezifität (%) (95% CI)	Diagnostische OR*** (95% CI)	Richtig-keit	AUC****
Konventionelle SIRS* ≥ 1 Minute	84 Septiker 58,35 Kontrollen*	99 (94 - 100)	31 (22 - 42)	38,37 (5,07 - 290,42)	0,65	-
Durchschnittliches Niveau $\lambda \geq 2$	43 Septiker 17,19 Kontrollen	51 (40 - 61)	80 (70 - 87)	4,04 (2,05 - 7,96)	0,65	-
Durchschnittliches Niveau $\lambda \geq 1,34$, Cutoff Wert von der univariablen logistischen Regression	72 Septiker 33,58 Kontrollen	85 (76 - 91)	60 (50 - 70)	8,48 (4,07 - 17,66)	0,73	0,79
Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit (Cutoff $\geq 49\%$) in der multivariablen Regressionsanalyse (Parameter: durchschnittliches Niveau, Trend)	70 Septiker 24,87 Kontrollen	82 (73 - 89)	71 (60 - 79)	11,28 (5,45 - 23,36)	0,77	0,81

* Konventionelle SIRS wird definiert als Erfüllen von mindestens zwei SIRS Kriterien für mindestens eine Minute

** CI=Konfidenzintervall

*** OR=odds ratio

**** AUC der ROC-Kurve (AUC=area under curve, ROC=receiver operating characteristics)

Mithilfe der zeitlichen Verlaufsanalyse im differentialdiagnostischen Ansatz ist anhand der p-Werte ersichtlich, dass es bezüglich der Gruppe, Zeit und Interaktion zwischen Gruppe und Zeit für den Parameter durchschnittliches Niveau signifikante Unterschiede gibt. Für Anzahl der Veränderungen ist hinsichtlich der Gruppe eine Signifikanz zu verzeichnen (Tabelle 3-21, Tabelle 3-22).

Tabelle 3-21: Statistiken zur univariablen zeitlichen Verlaufsanalyse im Differentialdiagnoseansatz - Parameter: Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für alle Polytraumapatienten - je Septiker wurde eine Kontrolle zufällig ausgewählt (85 Septiker + 85 Kontrollen = 170 Polytraumapatienten)

Parameter	n	Zeit (in Stunden)	Gruppe p-Wert	Zeit p-Wert	Interaktion p-Wert
Durchschnittliches Niveau λ	170	24	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Anzahl Veränderungen C	170	24	0,2666	0,3624	0,7783
Trend Δ	170	24	0,6718	0,5130	0,2401

Tabelle 3-22: Statistiken zur univariablen zeitlichen Verlaufsanalyse im Differentialdiagnoseansatz - Parameter: Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für alle Polytraumapatienten - je Septiker wurde eine Kontrolle zufällig ausgewählt (85 Septiker + 85 Kontrollen = 170 Polytraumapatienten) - Analysen ohne Interaktion

Parameter	n	Zeit (in Stunden)	Gruppe p-Wert	Zeit p-Wert
Durchschnittliches Niveau	λ 170	24	< 0,0001	< 0,0001
Anzahl Veränderungen	C 170	24	0,0392	0,3623
Trend	Δ 170	24	0,2167	0,5132

In Tabelle 3-21 und Tabelle 3-23 hat sich gezeigt, dass das durchschnittliche Niveau in der univariablen zeitlichen Verlaufsanalyse der einzige Parameter ist, der im Verlauf einen signifikanten Einfluss auf die Vorhersage Sepsis hat. Getrennte zeitliche Verlaufsanalysen für Septiker und Kontrollen im differentialdiagnostischen Ansatz zeigt anhand des F-Wertes, dass sowohl für die Septiker als auch für die Kontrollen der Parameter Niveau sich am stärksten ändert (Tabelle 3-23 und Tabelle 3-28).

Tabelle 3-23: Statistiken zu der zeitlichen Verlaufsanalyse für den Differentialdiagnoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für alle Septiker der Polytraumakohorte

Parameter	n	Zeit (in Stunden)	Intercept	Regressions- koeffizient	p-Wert	F
Durchschnittliches Niveau	λ 85	24	1,78230	0,02570	< 0,0001	136,29
Anzahl Veränderungen	C 85	24	0,23910	-0,000540	0,7163	0,13
Trend	Δ 85	24	-0,00469	0,001944	0,2043	1,61

Tabelle 3-24: Statistiken zu der zeitlichen Verlaufsanalyse für den Differentialdiagnoseansatz mit den Parametern durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für eine zufällig ausgewählte Kontrolle der Polytraumakohorte

Parameter	n	Zeit (in Stunden)	Intercept	Regressions- koeffizient	p-Wert	F
Durchschnittliches Niveau	λ	24	1,16540	0,001025	< 0,0001	46,22
Anzahl Veränderungen	C	24	0,19390	0,000114	0,3290	0,95
Trend	Δ	24	-0,00255	0,000190	0,1285	2,31

3.3.2.3 Anwendungsbeispiele zu SIRS-Analysen

3.3.2.3.1 Anwendungsbeispiel - Prognoseansatz

Anhand eines Beispielpatienten werden durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend für den Prognoseansatz ermittelt. Mithilfe der Daten aus Tabelle 3-25 lassen sich die Werte für die drei Parameter wie folgt ermitteln:

durchschnittliches Niveau: $\lambda = 2,77$
 Anzahl Veränderungen: $C = 7$
 Trend: $\Delta = +3$

Tabelle 3-25: Beispieldatensatz 5 x 5 Tafel – SIRS-Übergänge Vorher/ Nachher - Prognoseansatz

Häufigkeit Vorher/Nachher	0	1	2	3	4	Summe
0	0	1	0	0	0	1
1	0	2	1	0	0	3
2	0	0	321	3	0	324
3	0	0	2	1.109	0	1.111
4	0	0	0	0	0	0
Summe	0	3	324	1.112	0	1.439

Mit der logistischen Regression lassen sich Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der Sepsis bei diesem Patienten berechnen. Die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient an einer Sepsis erkrankt, liegt bei 58,7%, wenn alle drei Faktoren (durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen, Trend) in der logistischen Regression berücksichtigt werden (statistische Werte zu diesem Modell in Tabelle 3-10). Mit einer logistischen Regression, worin nur ein Parameter eingeschlossen wird, erhalten wir eine Wahrscheinlichkeit von 58,1% für den Faktor durchschnittliches Niveau (statistische Werte in Tabelle 3-11), 34,4% für Anzahl der Veränderungen und 50,2% für den Faktor Trend.

3.3.2.3.2 Anwendungsbeispiel - Differentialdiagnoseansatz

Ein Beispielpatient des differentialdiagnostischen Ansatzes liefert mit den Übergängen der SIRS-Kriterien in Tabelle 2-31 die folgenden Werte

durchschnittliches Niveau: $\lambda = 2,25$

Anzahl Veränderungen: $C = 9$

Trend: $\Delta = +1$

Tabelle 3-26: Beispieldatensatz 5 x 5 Tafel – SIRS-Übergänge Vorher/ Nachher - Differentialdiagnoseansatz

Häufigkeit Vorher/Nachher	0	1	2	3	4	Summe
0	0	0	0	0	0	0
1	0	152	2	0	0	154
2	0	1	860	2	0	863
3	0	0	2	328	1	331
4	0	0	0	1	90	91
Summe	0	153	864	331	91	1.439

Anhand der berechneten Faktoren durchschnittliches Niveau, Anzahl Veränderungen und Trend (Def. Abschnitt 2.4.3) ist es möglich, mithilfe der logistischen Regressionsanalyse eine Wahrscheinlichkeit für die Differentialdiagnose der Sepsis zu bestimmen. Die Regressionsanalyse mit allen drei Parametern (statistische Werte in Tabelle 3-18) liefert eine Wahrscheinlichkeit von 79,0%, an einer Sepsis zu erkranken. Eine logistische Regressionsanalyse mit jeweils einem Faktor liefert für Anzahl der Veränderungen eine Wahrscheinlichkeit von 57,2%, für den Trend eine Wahrscheinlichkeit von 58,4% und für das durchschnittliche Niveau eine Wahrscheinlichkeit von 68,8% an der Sepsis zu erkranken.

3.4 Prognose- und Differentialdiagnosemodelle

Die Prognose und die Differentialdiagnose der Sepsis wurde mithilfe zweier Ansätze analysiert (Kapitel 2.5 und Kapitel 2.6). Ergebnisse dieser Analysen werden in den nachfolgenden Kapiteln dargelegt.

3.4.1 Prognosemodell

Das Konzept der Prognose basiert auf der Vorhersage der Sepsis mit dem ersten Messwert, der innerhalb der ersten 24 Stunden erhoben wurde. War kein Messwert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme dokumentiert, so galt der Messwert für diesen Parameter als fehlend. Die Parameter, die in die Modelle eingeschlossen wurden, wurden in statistische und/ oder klinische Messbereiche eingeteilt. In den folgenden Tabellen (Tabelle 3-27 - Tabelle 3-43) werden alle Parameter, wie sie in die Modelle eingeschlossen sind, dargestellt.

Tabelle 3-27: Parameterverteilung der Demographischen Daten bei Aufnahme

Parameter	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Alter (in Jahren)	<40, n (%)	27 (31,8)	66 (38,6)	0,2147
	40 – 60, n (%)	25 (29,4)	57 (33,3)	
	>60, n (%)	33 (38,8)	48 (28,1)	
	$\bar{x} \pm SD$	50,2 \pm 20,9	47,2 \pm 19,5	
Geschlecht	Männlich, n (%)	69 (81,2)	124 (72,5)	0,1297
	Weiblich, n (%)	16 (18,8)	47 (27,5)	

Tabelle 3-28: Parameterverteilung der Atemfunktion bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
pO ₂ arteriell (mmHg)	20,6 – 118,0, n (%)	30 (35,3)	46 (26,9)	0,0531
	> 118,0 – 204,0, n (%)	21 (24,7)	55 (32,2)	
	> 204,0 – 537,0, n (%)	30 (35,3)	47 (27,5)	
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	23 (13,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	185,1 \pm 105,1	176,6 \pm 98,8	
pO ₂ kapillar (mmHg)	28,0 – 93,5, n (%)	1 (1,2)	19 (11,1)	0,0076
	> 93,5 – 150,0, n (%)	4 (4,7)	15 (8,8)	
	Kein Messwert, n (%)	80 (94,1)	137 (80,1)	
	$\bar{x} \pm SD$	100,9 \pm 14,3	94,4 \pm 27,0	
pO ₂ venös (mmHg)	30,20 – 41,55, n (%)	12 (14,1)	20 (11,7)	0,8459
	> 41,55 – 189,00, n (%)	10 (11,8)	22 (12,9)	
	Kein Messwert, n (%)	63 (74,1)	129 (75,4)	
	$\bar{x} \pm SD$	42,6 \pm 7,8	51,4 \pm 27,6	
(pO ₂ arteriell)/ (FiO ₂ x Peep) (mmHg/(dimensionslos x mbar))	0,40 – 1,70, n (%)	20 (23,5)	18 (10,5)	0,0343
	> 1,70 – 2,45, n (%)	10 (11,8)	27 (15,8)	
	> 2,45 – 4,97, n (%)	14 (16,5)	24 (14,0)	
	Kein Messwert, n (%)	41 (48,2)	102 (59,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,94 \pm 0,77	2,19 \pm 0,77	
AMV x pCO ₂ (ml x mmHg)	0 – 275,00, n (%)	23 (27,1)	37 (21,6)	0,0093
	> 275,00 – 364,82, n (%)	25 (29,4)	34 (19,9)	
	> 364,82 – 770,00, n (%)	23 (27,1)	37 (21,6)	
	Kein Messwert, n (%)	14 (16,5)	63 (36,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	341,5 \pm 128,6	338,3 \pm 122,0	

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
pCO ₂ arteriell* (mmHg)	Männlich: 34-44, n (%)	35 (41,2)	59 (34,5)	0,0844
	Weiblich: 31-42, n (%)			
	Männlich: >44, n (%)	39 (45,9)	82 (48,0)	
	Weiblich: >42, n (%)			
	Männlich: <34, n (%)	7 (8,2)	7 (4,1)	
Weiblich: <31, n (%)				
Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	23 (13,5)		
$\bar{x} \pm SD$		44,7 ± 10,1	45,1 ± 8,2	0,6788
pCO ₂ kapillar (mmHg)	22,10 – 40,00, n (%)	1 (1,2)	19 (11,1)	0,0076
	> 40,00 – 68,70, n (%)	4 (4,7)	15 (8,8)	
	Kein Messwert, n (%)	80 (94,1)	137 (80,1)	
	$\bar{x} \pm SD$	47,6 ± 13,3	40,0 ± 7,0	
pCO ₂ venös (mmHg)	24,20 – 47,40, n (%)	10 (11,8)	23 (13,5)	0,6965
	> 47,40 – 65,30, n (%)	13 (15,3)	20 (11,7)	
	Kein Messwert, n (%)	62 (72,9)	128 (74,9)	
	$\bar{x} \pm SD$	49,3 ± 7,7	46,6 ± 7,7	
COHb (%)	0,2 – 1,4, n (%)	34 (40,0)	66 (38,6)	0,9792
	> 1,4 – 1,9, n (%)	22 (25,9)	47 (27,5)	
	> 1,9 – 14,0, n (%)	27 (31,8)	55 (32,2)	
	Kein Messwert, n (%)	2 (2,4)	3 (1,8)	
$\bar{x} \pm SD$	1,74 ± 0,73	1,83 ± 1,23	0,8605	
AMV exp. Gesamt (ml)	0 – 6,15, n (%)	21 (24,7)	40 (23,4)	0,0075
	> 6,15 – 8,20, n (%)	30 (35,3)	34 (19,9)	
	> 8,20 – 15,4, n (%)	20 (23,5)	38 (22,2)	
	Kein Messwert, n (%)	14 (16,5)	59 (34,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,48 ± 2,1	7,05 ± 2,6	
pH arteriell*	7,36-7,44, n (%)	29 (34,1)	53 (31,0)	0,0121
	>7,44, n (%)	12 (14,1)	8 (4,7)	
	<7,36, n (%)	40 (47,1)	87 (50,9)	
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	23 (13,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,34 ± 0,08	7,34 ± 0,06	
pH kapillar	7,200– 7,421, n (%)	5 (5,9)	16 (9,4)	0,0039
	> 7,421– 7,570, n (%)	0 (0)	18 (10,5)	
	Kein Messwert, n (%)	80 (94,1)	137 (80,1)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,35 ± 0,05	7,57 ± 0,06	
pH venös	7,20 – 7,34, n (%)	8 (9,4)	14 (8,2)	0,9700
	> 7,34 – 7,38, n (%)	8 (9,4)	14 (8,2)	
	> 7,38 – 7,48, n (%)	7 (8,2)	15 (8,8)	
	Kein Messwert, n (%)	62 (72,9)	128 (74,9)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,35 ± 0,06	7,36 ± 0,05	
FiO ₂ (dimensionslos)	0,210 – 0,486, n (%)	19 (22,4)	32 (18,7)	0,1730
	> 0,486 – 0,600, n (%)	22 (25,9)	33 (19,3)	
	> 0,600 – 1,000, n (%)	18 (21,2)	29 (17,0)	
	Kein Messwert, n (%)	26 (30,6)	77 (45,0)	
	$\bar{x} \pm SD$	0,58 ± 0,19	0,58 ± 0,20	

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Laktat*	0,5-2,2, n (%)	47 (55,3)	89 (52,0)	0,0716
(mmol/l)	>2,2, n (%)	34 (40,0)	55 (32,2)	
	<0,5, n (%)	1 (1,2)	4 (2,3)	
	Kein Messwert, n (%)	3 (3,5)	23 (13,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	2,3 \pm 1,74	1,9 \pm 1,20	0,1510

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-29: Parameterverteilung der Gerinnung bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
INR*	0,90 – 1,15, n (%)	50 (58,8)	125 (73,1)	
(dimensionslos)	> 1,15, n (%)	31 (36,5)	38 (22,2)	0,1131
	< 0,90, n (%)	1 (1,2)	2 (1,2)	
	Kein Messwert, n (%)	3 (3,5)	6 (3,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,17 \pm 0,25	1,12 \pm 0,23	0,1077
aPTT	20,4 – 25,6, n (%)	18 (21,2)	65 (38,0)	0,0031
(Sekunden)	> 25,6 – 28,6, n (%)	25 (29,4)	57 (33,3)	
	> 28,6 – 76,6, n (%)	40 (47,1)	43 (25,2)	
	Kein Messwert, n (%)	2 (2,4)	6 (3,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	30,4 \pm 8,5	26,9 \pm 3,5	< 0,0001

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-30: Verteilung der Hämatologischen Parameter bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert		
Hb (g/dl)	3,80 – 9,30, n (%)	41 (48,2)	44 (25,7)	0,0001		
	> 9,30 – 11,30, n (%)	30 (35,3)	60 (35,1)			
	> 11,30 – 17,70, n (%)	13 (15,3)	67 (39,2)			
	Kein Messwert, n (%)	1 (1,2)	0 (0)			
	$\bar{x} \pm SD$	9,6 \pm 2,3	10,8 \pm 2,2		< 0,0001	
Hkt (%)	15 – 26, n (%)	47 (55,3)	47 (27,5)	0,0003		
	> 26 – 31, n (%)	16 (18,8)	54 (31,6)			
	> 31 – 50, n (%)	18 (21,1)	57 (33,3)			
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	13 (7,6)			
	$\bar{x} \pm SD$	26,9 \pm 6,4	30,0 \pm 5,3		< 0,0001	
Leukozyten* (Tsd./mikrol)	4-12, n (%)	57 (67,1)	106 (62,0)	0,0097		
	>12, n (%)	14 (16,5)	47 (27,5)			
	<4, n (%)	10 (11,8)	5 (2,9)			
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	13 (7,6)			
	$\bar{x} \pm SD$	8,7 \pm 3,9	10,2 \pm 4,8		0,0233	
Thrombozyten** (Tsd./ μ l)	Männlich (Alter:12-18): \geq 165 Männlich (Alter: >18-130): \geq 145 Weiblich (Alter 12-18): \geq 185 Weiblich (Alter >18-130): \geq 165	19 (22,4)	87 (50,9)	<0,0001		
	Männlich (Alter:12-18): <165 Männlich (Alter: >18-130): <145Weiblich (Alter: 12-18): <185 Weiblich (Alter: >18-130): <165					
	Kein Messwert	4 (4,7)	13 (7,6)			
	$\bar{x} \pm SD$	122,5 \pm 40,7	160,5 \pm 63,2		< 0,0001	
	MetHb (% (vom Gesamt Hämoglobin))	0,2 – 0,6, n (%)	33 (38,8)		72 (42,1)	0,9314
		> 0,6 – 0,9, n (%)	23 (27,1)		47 (27,5)	
> 0,9 – 1,7, n (%)		27 (31,8)	49 (28,7)			
Kein Messwert, n (%)		2 (2,4)	3 (1,8)			
$\bar{x} \pm SD$		0,79 \pm 0,33	0,71 \pm 0,46	0,2792		
Erythrozyten (Mio./mikrol)	1,70 – 3,03, n (%)	40 (47,1)	41 (24,0)	0,0008		
	> 3,03 – 3,58, n (%)	25 (29,4)	53 (31,0)			
	> 3,58 – 5,83, n (%)	16 (18,8)	64 (37,4)			
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	13 (7,6)			
	$\bar{x} \pm SD$	3,10 \pm 0,70	3,47 \pm 0,61		< 0,0001	

*Normbereiche abgeleitet aus den SIRS-Kriterien

**Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-31: Parameterverteilung der Herz-Kreislauf-Funktion bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Herzfrequenz* (bpm)	60-90, n (%)	40 (47,1)	83 (48,5)	0,5644
	>90, n (%)	40 (47,1)	80 (46,8)	
	>60, n (%)	4 (4,7)	8 (4,7)	
	Kein Messwert, n (%)	1 (1,2)	0 (0)	
	$\bar{x} \pm SD$	90,8 \pm 21,6	89,2 \pm 18,9	
Blutdruck invasiv diastolisch** (mmHg)	50-90, n (%)	69 (81,2)	126 (73,7)	0,0291
	>90, n (%)	5 (5,9)	6 (3,5)	
	<50, n (%)	7 (8,2)	9 (5,3)	
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	30 (17,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	68,3 \pm 14,3	69,3 \pm 13,7	
Blutdruck invasiv Mitteldruck** (mmHg)	65-100, n (%)	52 (61,2)	93 (54,4)	0,0234
	>100, n (%)	19 (22,4)	37 (21,6)	
	<65, n (%)	10 (11,8)	11 (6,4)	
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	30 (17,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	86,2 \pm 20,7	89,1 \pm 19,2	
Blutdruck invasiv systolisch** (mmHg)	90-140, n (%)	49 (57,7)	95 (55,6)	0,0067
	>140, n (%)	25 (29,4)	42 (24,6)	
	<90, n (%)	7 (8,2)	4 (2,3)	
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	30 (17,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	124,4 \pm 26,6	128,1 \pm 22,7	
Blutdruck nicht invasiv diastolisch** (mmHg)	50-90, n (%)	11 (12,9)	50 (29,2)	0,0143
	>90, n (%)	2 (2,4)	8 (4,7)	
	<50, n (%)	2 (2,3)	6 (3,5)	
	Kein Messwert, n (%)	70 (82,4)	107 (62,6)	
	$\bar{x} \pm SD$	66,5 \pm 17,2	73,1 \pm 14,4	
Blutdruck nicht invasiv Mitteldruck** (mmHg)	65-100, n (%)	8 (9,4)	47 (27,5)	0,0048
	>100, n (%)	3 (3,5)	11 (6,4)	
	<65, n (%)	4 (4,7)	6 (3,5)	
	Kein Messwert, n (%)	70 (82,4)	107 (62,6)	
	$\bar{x} \pm SD$	78,3 \pm 20,5	86,2 \pm 15,3	
Blutdruck nicht invasiv systolisch** (mmHg)	90-140, n (%)	8 (9,4)	40 (23,4)	0,0062
	>140, n (%)	4 (4,7)	20 (11,7)	
	<90, n (%)	3 (3,5)	4 (2,3)	
	Kein Messwert, n (%)	70 (82,4)	107 (62,6)	
	$\bar{x} \pm SD$	114,7 \pm 33,8	129,0 \pm 23,9	
Katecholamingabe	Erhalten, n (%)	40 (47,1)	36 (21,1)	<0,0001
	Nicht Erhalten, n (%)	45 (52,9)	135 (79,0)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,89 \pm 7,27	8,80 \pm 14,79	

*Normbereich aus den SIRS-Kriterien abgeleitet

**Normbereich anhand internen Diskussionen gesetzt

Tabelle 3-32: Parameterverteilung der Körpertemperatur bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Temperatur* (°C)	36-38, n (%)	35 (41,2)	102 (59,7)	0,0211
	>38, n (%)	4 (4,7)	8 (4,7)	
	<36, n (%)	45 (52,9)	61 (35,7)	
	Kein Messwert, n (%)	1 (1,2)	0 (0,0)	
	$\bar{x} \pm SD$	35,8 \pm 1,5	36,3 \pm 1,2	0,0064

*Normbereich aus den SIRS-Kriterien abgeleitet

Tabelle 3-33: Parameterverteilung der Sepsis-Biomarker bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
PCT (μ l/l)	Erhoben, n (%)	18 (21,2)	14 (8,2)	0,0031
	Nicht erhoben, n (%)	67 (78,8)	157 (91,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	2,42 \pm 2,73	1,69 \pm 1,76	0,6898
CRP (mg/l)	Erhoben, n (%)	10 (11,8)	14 (8,2)	0,3550
	Nicht erhoben, n (%)	75 (88,2)	157 (91,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	51,0 \pm 44,1	56,0 \pm 44,4	0,7891

Tabelle 3-34: Parameterverteilung der Leber- und Magendarmfunktion bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
ChE* (U/l)	Alter (0-14): >5850, n (%)	14 (16,5)	15 (8,8)	0,0268
	Alter (>14): >7000, n (%)			
	Alter (0-14): \leq 5850, n (%)	6 (7,1)	4 (2,3)	
	Alter (>14): \leq 7000, n (%)	65 (76,5)	152 (88,9)	
	Kein Messwert, n (%)			
$\bar{x} \pm SD$	8,617 \pm 2375	8747 \pm 2431	0,9221	
Aspirationsvolumen (ml)	0, n (%)	23 (27,1)	21 (12,3)	0,0007
	> 0 – 20, n (%)	7 (8,2)	6 (3,5)	
	> 20 – 540, n (%)	12 (14,1)	14 (8,2)	
	Kein Messwert, n (%)	43 (50,6)	130 (76,0)	
	$\bar{x} \pm SD$	47,3 \pm 107,3	46,6 \pm 98,3	
Billirubin (mg/dl)	0 – 0,6, n (%)	13 (15,3)	42 (24,6)	0,0082
	> 0,6 – 0,9, n (%)	16 (18,8)	18 (10,5)	
	> 0,9 – 9,0, n (%)	22 (25,9)	23 (13,5)	
	Kein Messwert, n (%)	34 (40,0)	88 (51,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,23 \pm 1,57	0,74 \pm 0,46	
ALAT* (U/l)	Alle (Alter: 13-16): 0-30, n (%)	33 (38,8)	32 (18,7)	0,0012
	Männlich (Alter: 16-20): 0-40, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): 0-50, n (%)			
	Weiblich (Alter: 16-20): 0-30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): 0-35, n (%)			
	Alle (Alter: 13-16): >30, n (%)	19 (22,4)	38 (22,2)	
	Männlich (Alter: 16-20): >40, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): >50, n (%)			
	Weiblich (Alter: 16-20): >30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): >35, n (%)			
Alle <0, n (%)	0 (0)	0 (0)		
Kein Messwert, n (%)	33 (38,8)	101 (59,1)		

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
ALAT* (U/l)	$\bar{x} \pm SD$	76,3 ± 134,8	89,4 ± 135,6	0,0295
ASAT* (U/l)	Alle (Alter: 13-16): 0-30, n (%)			
	Männlich (Alter: 16-20): 0-35, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): 0-50, n (%)	15 (17,7)	16 (9,4)	0,0066
	Weiblich (Alter: 16-20): 0-30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): 0-35, n (%)			
	Alle (Alter: 13-16): >30, n (%)			
	Männlich (Alter: 16-20): >35, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): >50, n (%)	29 (34,1)	38 (22,2)	
	Weiblich (Alter: 16-20): >30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): >35, n (%)			
Alle <0, n (%)	0 (0)	0 (0)		
Kein Messwert, n (%)	41 (48,2)	117 (68,4)		
$\bar{x} \pm SD$		69,5 ± 44,7	80,6 ± 45,9	0,1521

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-35: Parameterverteilung des Neurologischen Status bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Ramsay-Skala (Punkte)	0 – 3, n (%)	5 (5,9)	23 (13,5)	0,0006
	> 3 – 4, n (%)	17 (20,0)	12 (7,0)	
	> 4 – 6, n (%)	8 (9,4)	5 (2,9)	
	Kein Messwert, n (%)	55 (64,7)	131 (76,6)	
	$\bar{x} \pm SD$	3,8 ± 1,45	2,4 ± 2,01	0,0015
GCS (Punkte)	0 - 3, n (%)	39 (45,9)	48 (28,1)	0,0106
	> 3 - 8, n (%)	40 (47,1)	98 (57,3)	
	> 8 - 15, n (%)	6 (7,1)	25 (14,6)	
	$\bar{x} \pm SD$	9,8 ± 5,0	11,4 ± 4,4	0,0111

Tabelle 3-36: Parameterverteilung der Nierenfunktion bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Harnstoff* (mg/dl)	20-35, n (%)	46 (54,1)	104 (60,8)	0,0198
	> 35, n (%)	10 (11,8)	4 (2,3)	
	< 20, n (%)	12 (14,1)	24 (14,0)	
	Kein Messwert, n (%)	17 (20,0)	39 (22,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	34,4 ± 21,3	28,2 ± 12,6	0,0286
Kreatinin* (mg/dl)	Männlich: 0,6-1,7, n (%)	39 (45,9)	88 (51,5)	0,1350
	Weiblich: 0,5-1,5, n (%)			
	Männlich: >1,7, n (%)	10 (11,8)	8 (4,7)	
	Weiblich: >1,5, n (%)			
	Männlich: <0,6, n (%)	28 (32,9)	51 (29,8)	
	Weiblich: <0,5, n (%)			
Kein Messwert, n (%)	8 (9,4)	24 (14,0)		
$\bar{x} \pm SD$		0,97 ± 0,38	0,87 ± 0,26	0,1001

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-37: Parameterverteilung der SIRS bei der Aufnahme - Alle Patienten n=256, Septiker n= 85, Nichtseptiker n=171 - \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung

Parameter	Alle Patienten $\bar{x} \pm SD$	Septiker $\bar{x} \pm SD$	Nichtseptiker $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
SIRS \geq 2 Kriterien (in Minuten)	617,75 \pm 498,63	805,42 \pm 494,58	524,47 \pm 475,09	< 0,0001
SIRS \geq 3 Kriterien (in Minuten)	193,76 \pm 306,43	276,84 \pm 342,12	152,46 \pm 279,01	0,0024
SIRS \geq 4 Kriterien (in Minuten)	24,07 \pm 86,11	26,87 \pm 91,44	22,68 \pm 83,58	0,7145

Tabelle 3-38: Parameterverteilung SIRS- Gruppen bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
SIRS Gruppe (Stunden)	0, n (%)	8 (9,4)	32 (18,7)	0,0007
	> 0 - 6, n (%)	16 (18,8)	53 (31,0)	
	> 6 - 12, n (%)	12 (14,1)	30 (17,5)	
	> 12 - 18, n (%)	14 (16,5)	26 (15,2)	
	> 18 - 24, n (%)	35 (41,2)	30 (17,5)	
SIRS Gruppe (Stunden)	0, n (%)	8 (9,4)	32 (18,7)	0,0006
	> 0 - 12, n (%)	28 (32,9)	83 (48,5)	
	> 12 - 24, n (%)	49 (57,6)	56 (32,7)	
SIRS	Ja, n (%)	77 (90,6)	139 (81,3)	0,0536
	Nein, n (%)	8 (9,4)	32 (18,7)	

Tabelle 3-39: Parameterverteilung der Therapie bei der Aufnahme

Parameter	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Erythrozytenkonzentrate	Erhalten, n (%)	43 (50,6)	45 (26,3)	0,0001
	Nicht Erhalten, n (%)	42 (49,4)	126 (73,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	4,39 \pm 6,94	1,92 \pm 4,35	

Tabelle 3-40: Parameterverteilung der Scores bei der Aufnahme (Teil 1) - Alle Patienten n= 256, Septiker n= 85, Nichtseptiker n=171 - \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung

Parameter (in Punkten)	Alle Patienten $\bar{x} \pm SD$	Septiker $\bar{x} \pm SD$	Nichtseptiker $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
ISS	36,27 \pm 7,23	38,86 \pm 6,71	34,98 \pm 7,15	<0,0001
SAPSII	36,78 \pm 15,05	43,79 \pm 14,24	33,30 \pm 14,23	<0,0001
AIS Abdomen	1,61 \pm 1,77	1,95 \pm 1,88	1,43 \pm 1,70	0,0269
AIS Weichteile	2,11 \pm 0,87	2,26 \pm 0,80	2,04 \pm 0,90	0,0595
AIS Extremitäten	2,60 \pm 1,48	2,69 \pm 1,43	2,55 \pm 1,50	0,4629
AIS Thorax	3,06 \pm 1,31	3,22 \pm 1,34	2,98 \pm 1,29	0,1647
AIS Gesicht	1,39 \pm 1,53	1,41 \pm 1,51	1,39 \pm 1,55	0,8994
AIS Schädel	1,96 \pm 1,86	2,09 \pm 1,91	1,89 \pm 1,84	0,4074

Tabelle 3-41: Parameterverteilung der Scores bei der Aufnahme (Teil 2)

Parameter (in Punkten)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
SOFA	0 - 5, n (%)	13 (15,3)	32 (18,7)	0,0571
	> 5 - 14, n (%)	19 (22,4)	19 (11,1)	
	Kein Messwert, n (%)	53 (62,4)	120 (70,2)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,2 \pm 4,0	4,4 \pm 3,3	

Tabelle 3-42: Parameterverteilung der Vorerkrankungen

Parameter	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Vorerkrankung Alkoholabusus	Ja, n (%)	12 (14,1)	17 (9,9)	0,3208
	Nein, n (%)	73 (85,9)	154 (90,1)	
Vorerkrankung Atemwege	Ja, n (%)	7 (8,2)	7 (4,1)	0,1699
	Nein, n (%)	78 (91,8)	164 (95,9)	
Vorerkrankung Diabetes	Ja, n (%)	10 (11,8)	6 (3,5)	0,0102
	Nein, n (%)	75 (88,2)	165 (96,5)	
Vorerkrankung Herz- Kreislauf	Ja, n (%)	17 (20,0)	17 (9,9)	0,0246
	Nein, n (%)	68 (80,0)	154 (90,1)	

Tabelle 3-43: Parameterverteilung des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei der Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Blutzucker* (mg/dl)	Alter (0-18): 60-100, n (%)	15 (17,7)	27 (15,8)	0,8352
	Alter (>18): 74-109, n (%)			
	Alter (0-18): >100, n (%)	65 (76,5)	131 (76,6)	
	Alter (>18): >109, n (%)			
	Alter (0-18): <60, n (%)	4 (4,7)	12 (7,0)	
	Alter (>18): <74, n (%)			
Kein Messwert, n (%)	1 (1,2)	1 (0,6)		
$\bar{x} \pm SD$	144,7 \pm 44,1	136,1 \pm 36,7	0,2669	
Nettobilanz** (ml)	\leq 2000, n (%)	12 (14,1)	46 (26,9)	0,0705
	> 2000, n (%)	64 (75,3)	109 (63,7)	
	Kein Messwert, n (%)	9 (10,6)	16 (9,4)	
	$\bar{x} \pm SD$	4253,5 \pm 2520,3	3473,5 \pm 2637,3	
ABE (mmol/l)	-14,3 - -2,3, n (%)	30 (35,3)	53 (31,0)	0,8559
	> -2,3 - -0,2, n (%)	26 (30,6)	60 (35,1)	
	> -0,2 - 5,9, n (%)	27 (31,8)	55 (32,2)	
	Kein Messwert, n (%)	2 (2,4)	3 (1,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	-1,67 \pm 3,32	-1,33 \pm 2,98	

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Ionisiertes Calcium (mmol/l)	0,58 – 1,15, n (%)	37 (43,5)	50 (29,2)	0,1016
	> 1,15 – 1,20, n (%)	21 (24,7)	59 (34,5)	
	> 1,20 – 1,53, n (%)	25 (29,4)	60 (35,1)	
	Kein Messwert, n (%)	2 (2,4)	2 (1,2)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,16 \pm 0,11	1,18 \pm 0,07	

* Normbereiche aus dem Labor der UMM

** Werte der Nettobilanz können tatsächlich gemessene Werte sein oder Werte die aus einer Division resultieren (Gemessener Wert wird auf die Stunde runtergerechnet)

3.4.1.1 Univariable Analysen – Prognosemodell

In univariablen Analysen wurde der Einfluss jedes einzelnen Parameters auf das Outcome mittels logistischer Regression analysiert.

Univariable Analysen der demographischen Daten haben ergeben, dass weder das Alter noch das Geschlecht der Polytraumapatienten Einfluss auf die Entwicklung einer Sepsis haben (Abb. 3-7).

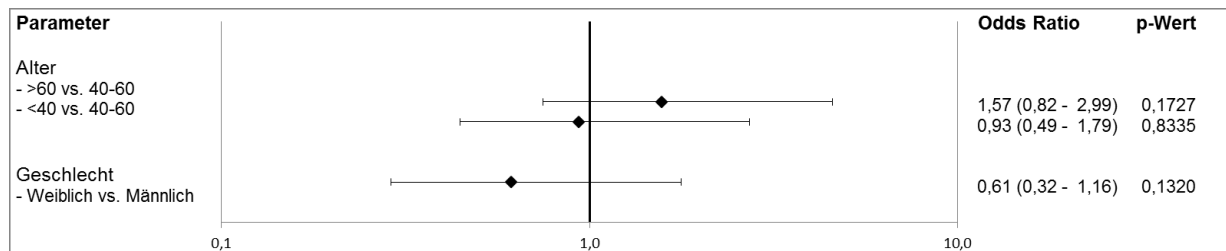


Abb. 3-7: Univariable Analysen der demographischen Daten bei der Aufnahme

Analysen im Bereich der Atemfunktion haben ergeben, dass bei fehlenden Werten das Risiko für das Entstehen einer Sepsis signifikant höher oder niedriger ist (im Vergleich zur Referenzklasse). Jedoch sind die Umstände, die zu einem nicht gemessenen Wert geführt haben, unbekannt.

Des Weiteren ist zu beobachten, dass ein hoher pH (arterieller Wert) außerhalb des Normbereiches das Entstehen einer Sepsis begünstigt. Auch die Berechnung 'pO₂ arteriell/ (FiO₂ x Peep)' zeigt, dass hohe Werte versus niedrigere Werte (2. Terzil vs. 1. Terzil) einen Einfluss auf das Entstehen einer Sepsis haben können (Abb. 3-8, Abb. 3-9).

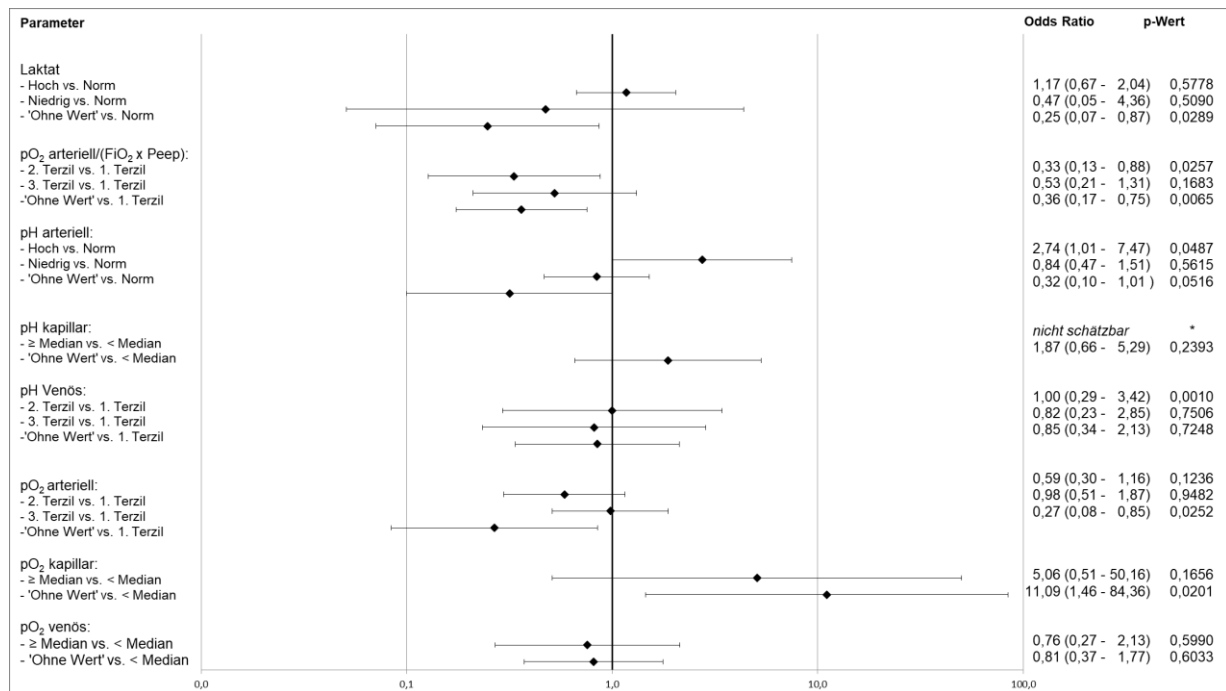


Abb. 3-8: Univariable Analysen der Atemfunktion Variablen Teil I bei der Aufnahme

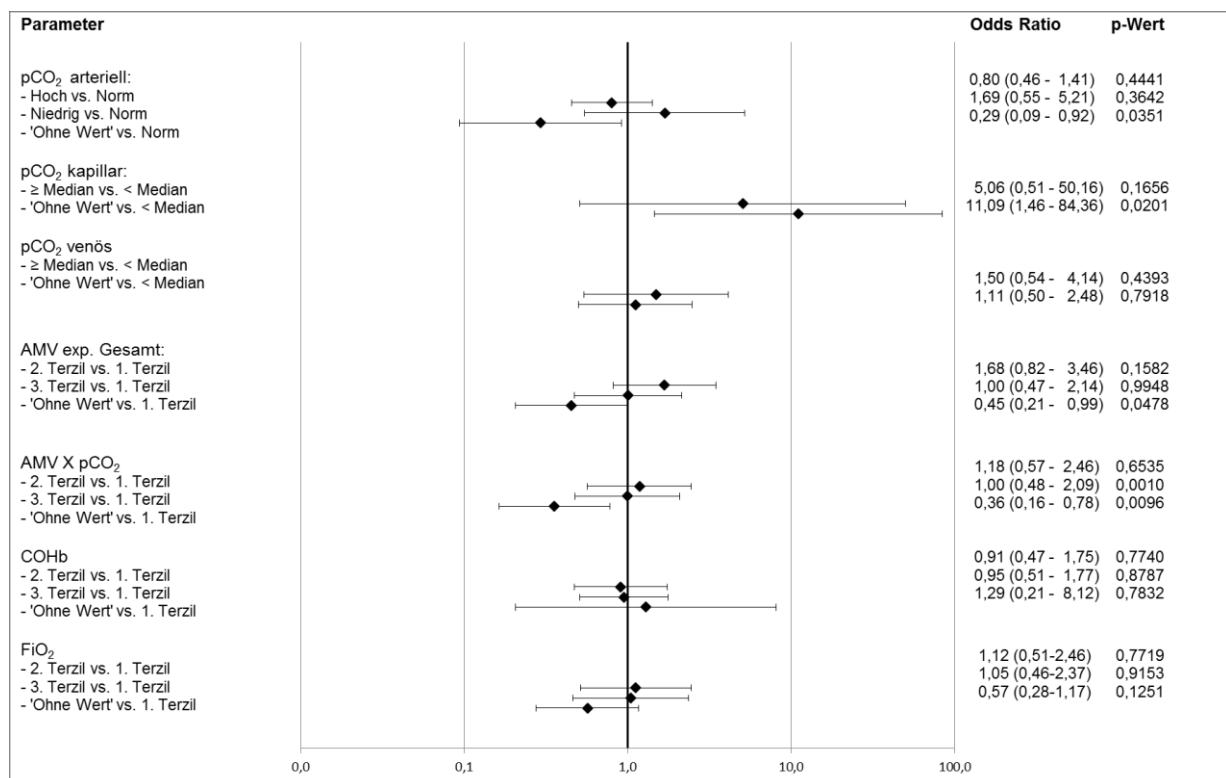


Abb. 3-9: Univariable Analysen der Atemfunktion Variablen Teil II bei der Aufnahme

Univariable Analysen zeigen, dass hohe Messwerte des Gerinnungsparameters INR, der die Relation der Gerinnungszeit in Relation zu einem Normalplasma setzt, Einfluss auf die Vorhersage der Sepsis haben kann. Die Verteilung der aPTT, die die Zeit von der Calciumgabe bis zur Fibrinpolymerisation nach intrinsischer Aktivierung beschreibt, zeigt dass Werte, die im 3. Terzil liegen, verglichen mit dem 1. Terzil, einen signifikanten Einfluss auf die Sepsis Diagnose haben können (Abb. 3-10).

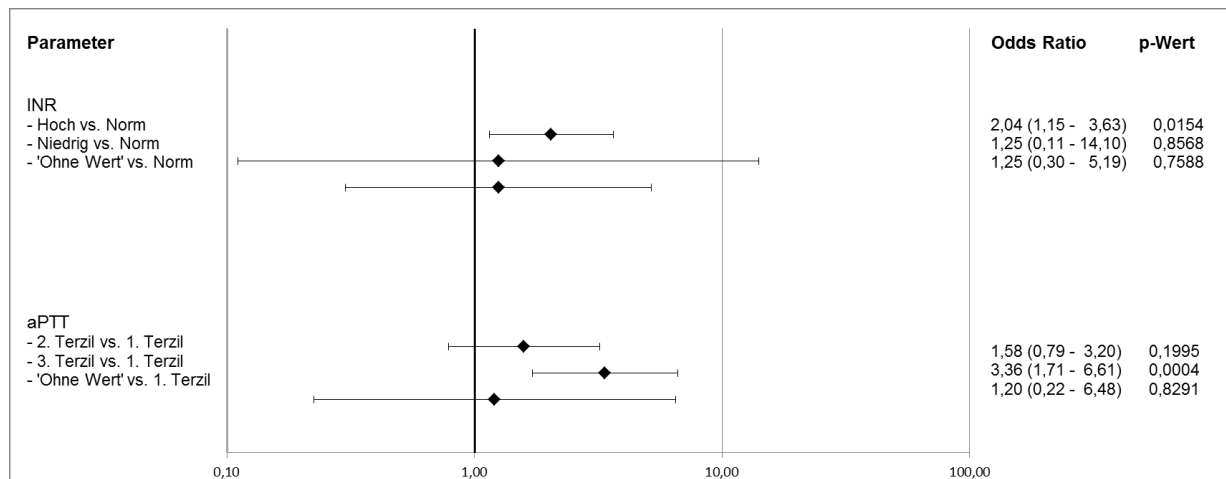


Abb. 3-10: Univariable Analysen der Parameter für Gerinnung bei der Aufnahme

Die Parameter Erythrozyten, Hb, Hkt, Leukozyten und Thrombozyten des hämatologischen Bereiches zeigen, dass niedrigere Werte Risikofaktoren für eine Sepsis sind (Abb. 3-11).

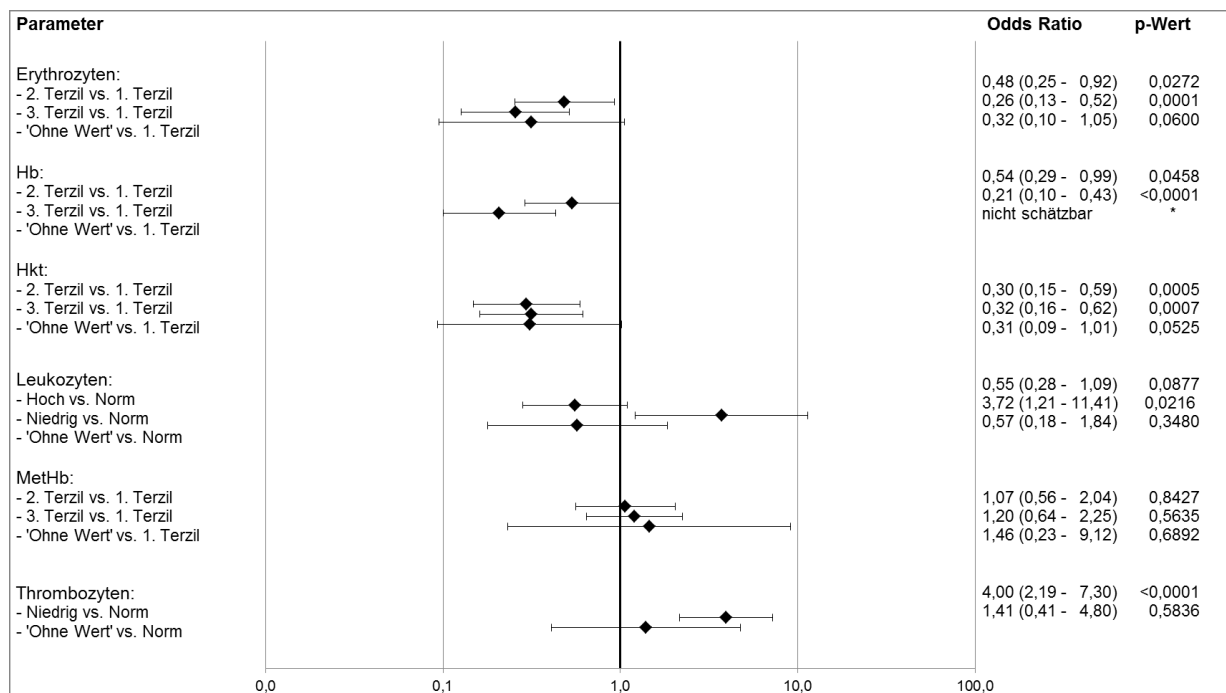


Abb. 3-11: : Univariable Analysen der Hämatologischen Parameter bei der Aufnahme

Die Katecholamingabe, die einen Parameter der Herz-Kreislauf-Funktion darstellt, hat einen signifikanten Einfluss für die Prognose der Sepsis. Ein Patient, der bei Aufnahme Katecholamine erhalten hat, hat ein 3,33 fach höheres Risiko, Sepsis während seines Aufenthaltes zu entwickeln, als einer der keine Katecholamine erhalten hat (Abb. 3-12). Fehlende invasive Messwerte, die ebenfalls einen signifikanten Einfluss aufzeigen, stellen einen schützenden Einfluss auf die Zielvariable, wobei fehlende nichtinvasive Messwerte einen Risikofaktor für den Patienten darstellen.

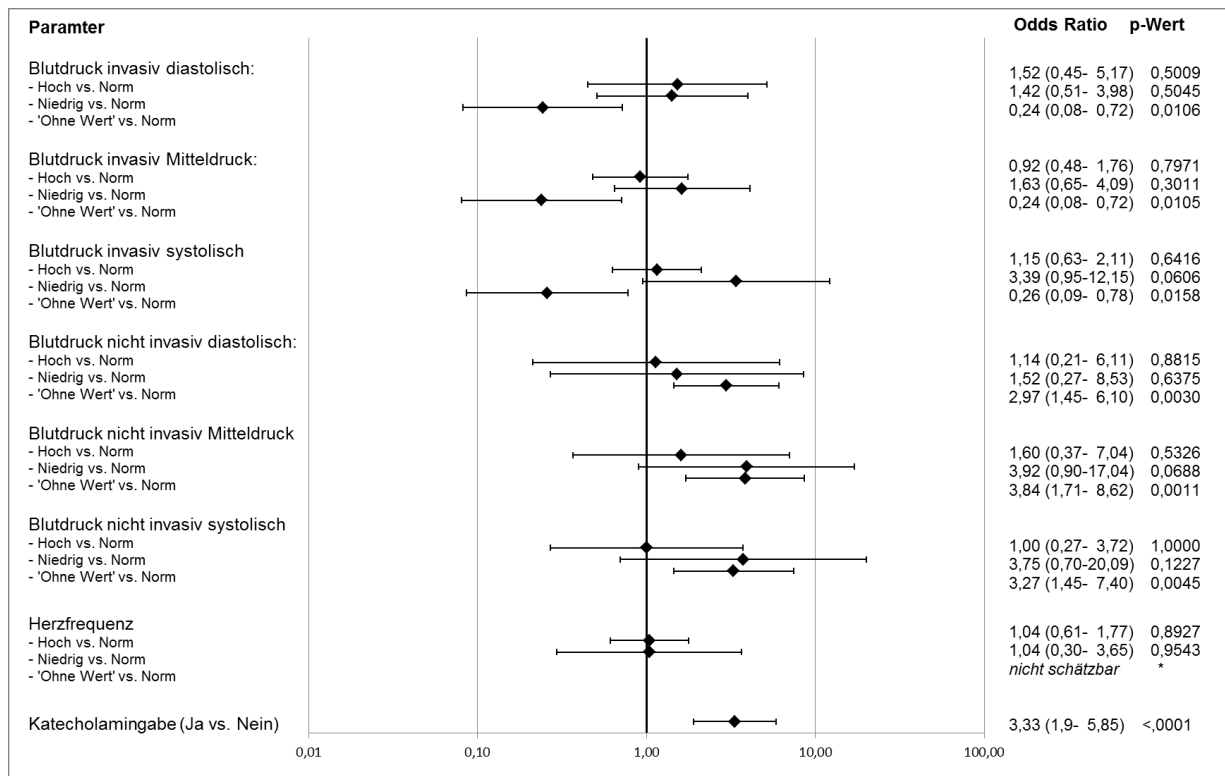


Abb. 3-12: Univariable Analysen der Herz-Kreislauf-Funktion bei der Aufnahme

Eine zu niedrige Körpertemperatur zeigt in der univariablen Analyse einen signifikanten Einfluss für die Zielgröße Sepsis (Abb. 3-13).

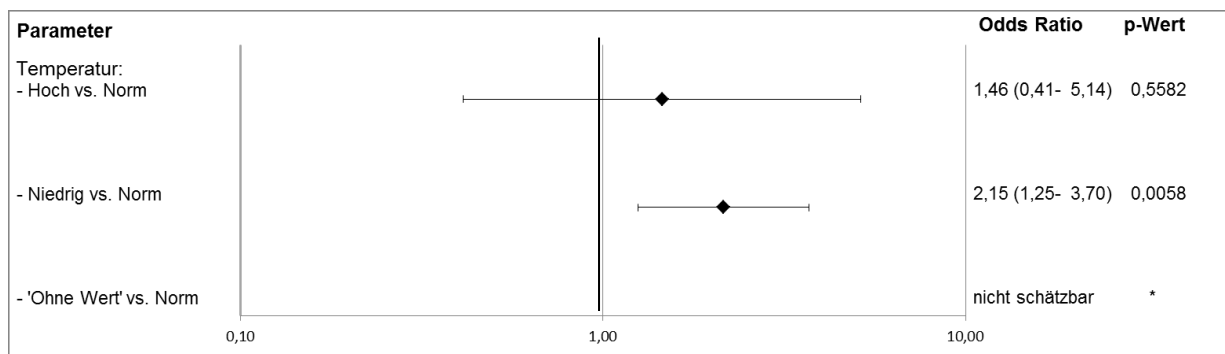


Abb. 3-13: Univariable Analysen der Körpertemperatur bei der Aufnahme

Analysen zu den Sepsis-Biomarkern haben gezeigt, dass die PCT-Messung eine signifikante Einflussgröße zur Identifizierung der Patienten mit Sepsis darstellt (Abb. 3-14). Jedoch ist hier zu beachten, dass die Sepsis-Biomarker nur bei Verdacht auf eine Sepsis erhoben werden.

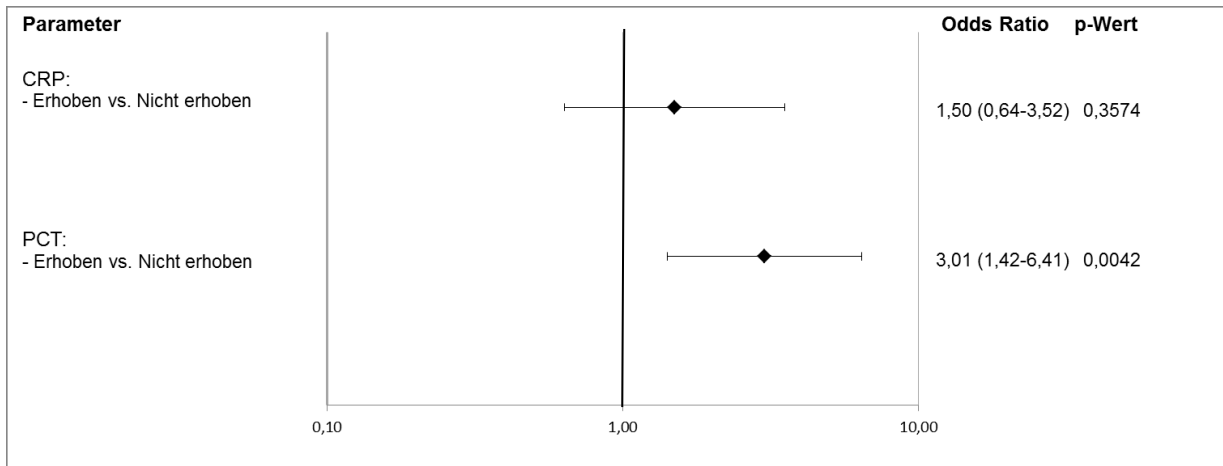


Abb. 3-14: Univariable Analysen der Sepsis-Biomarker bei der Aufnahme

Im Bereich der Leber- und Magen-Darmfunktion sind hohe Messwerte des Billirubinwertes bei der Aufnahme signifikant mit einem höheren Risiko assoziiert (Abb. 3-15).

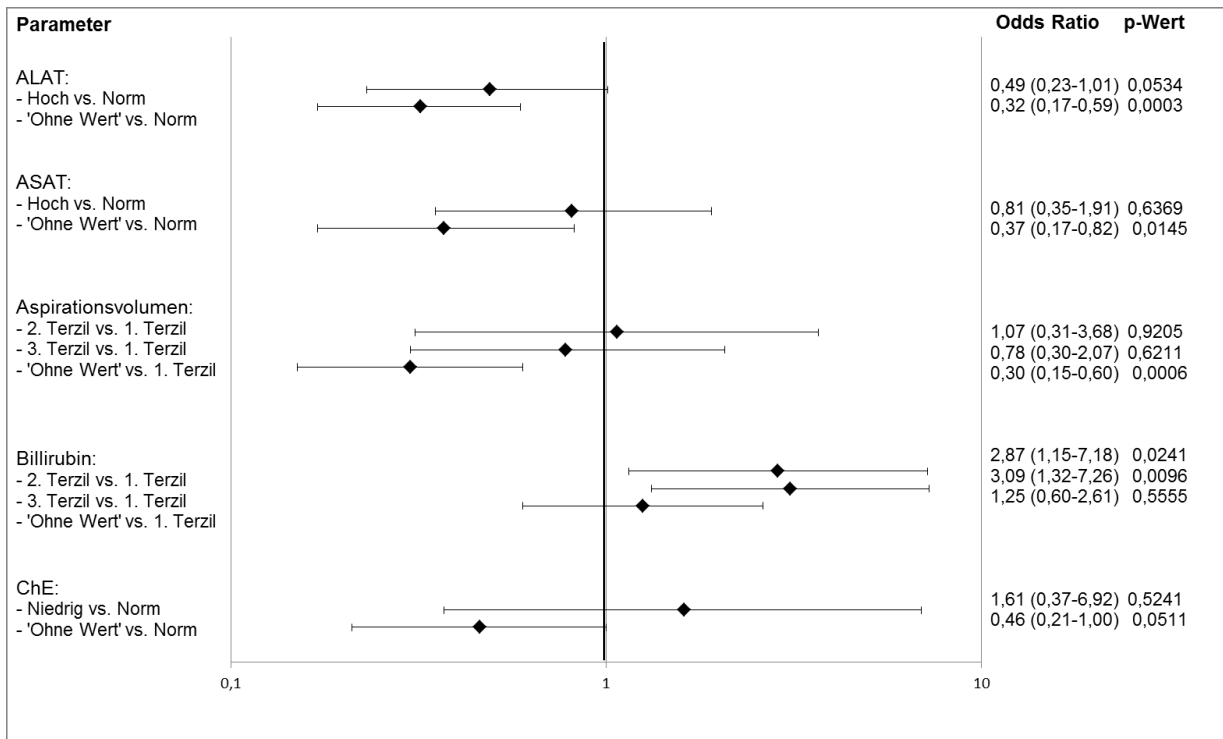


Abb. 3-15: Univariable Analysen für die Parameter der Leber- und Magendarmfunktion bei der Aufnahme

Der Neurologische Status ist ein signifikanter Parameter zur Vorhersage der Sepsis (Abb. 3-16).

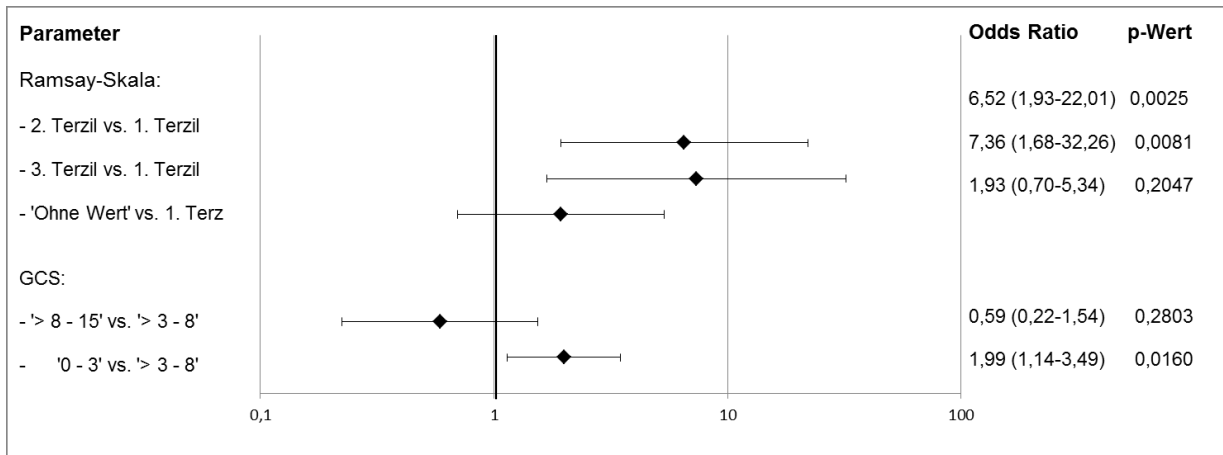


Abb. 3-16: Univariable Analysen des Neurologischen Status bei der Aufnahme

Hohe Messwerte der Parameter im Bereich der Nierenfunktion zeigen Signifikanzen zur Vorhersage der Sepsis auf (Abb. 3-17).

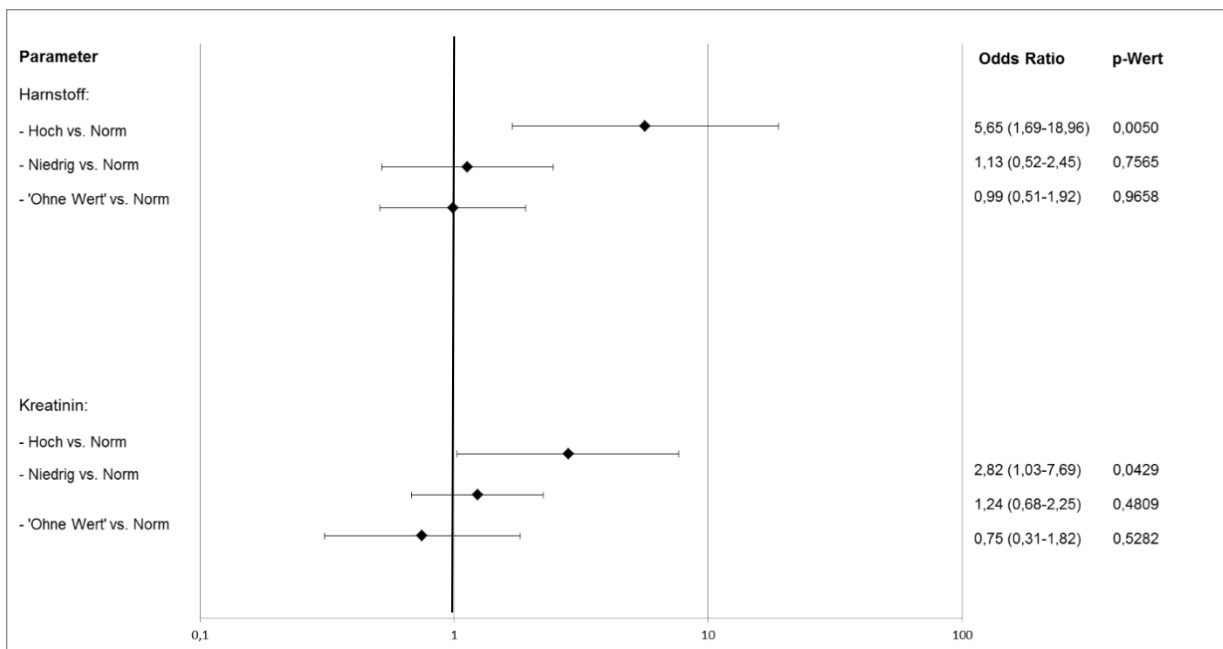


Abb. 3-17: Univariable Analysen für die Parameter der Nierenfunktion bei der Aufnahme

Univariable Analysen für den SIRS-Algorithmus bei Aufnahme zeigen, dass je länger ein SIRS andauert, desto höher ist das Risiko eine Sepsis während des Aufenthaltes zu entwickeln (Abb. 3-18).

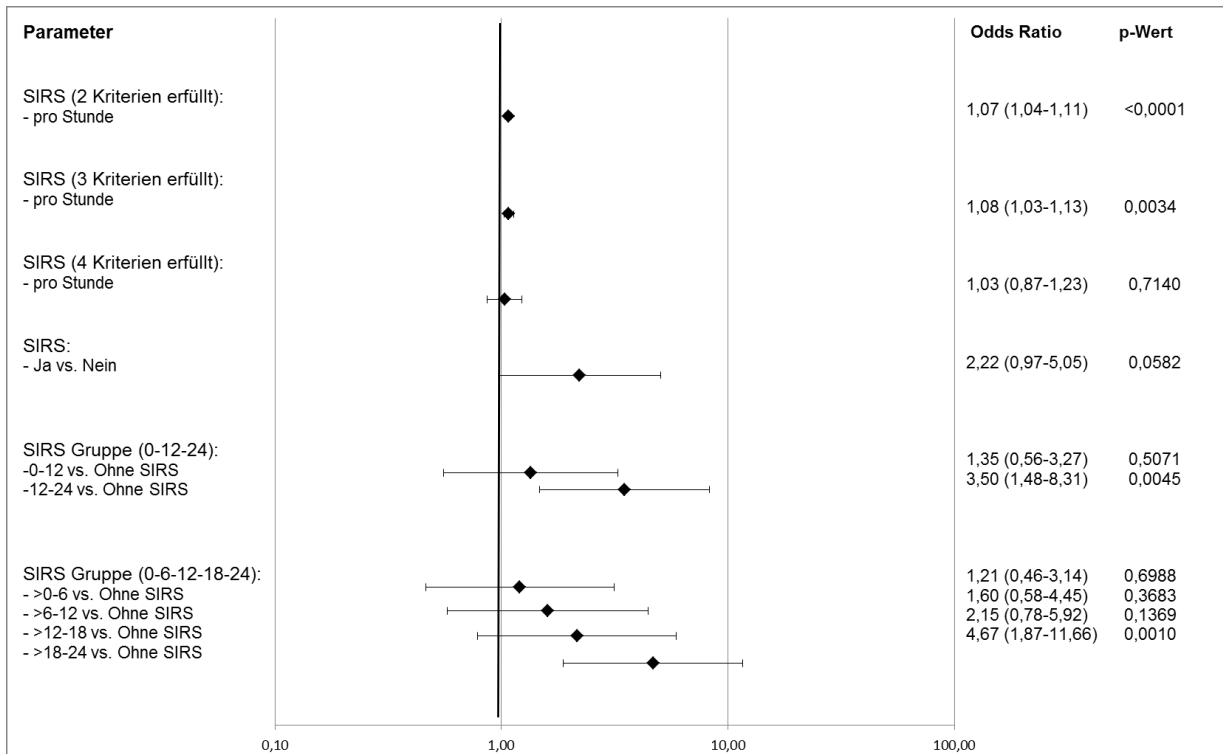


Abb. 3-18: Univariable Analysen für die Parameter der SIRS bei der Aufnahme

Eine Therapie mit Erythrozytenkonzentraten bei Aufnahme steht statistisch im Zusammenhang mit einer späteren Sepsis (Abb. 3-19).

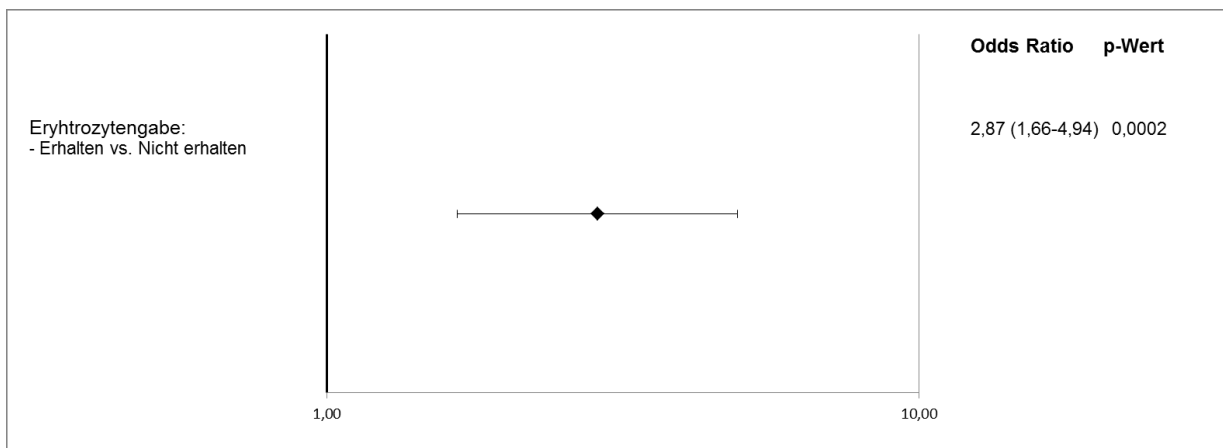


Abb. 3-19: Univariable Analyse der Therapie bei der Aufnahme

Die Verletzungsschwere, die mithilfe von Scores abgebildet wird, zeigt dass eine Verletzung im Bereich des Abdomens, höhere ISS-, höhere SAPSII-Werte signifikant für die Vorhersage einer Sepsis sind (Abb. 3-20).

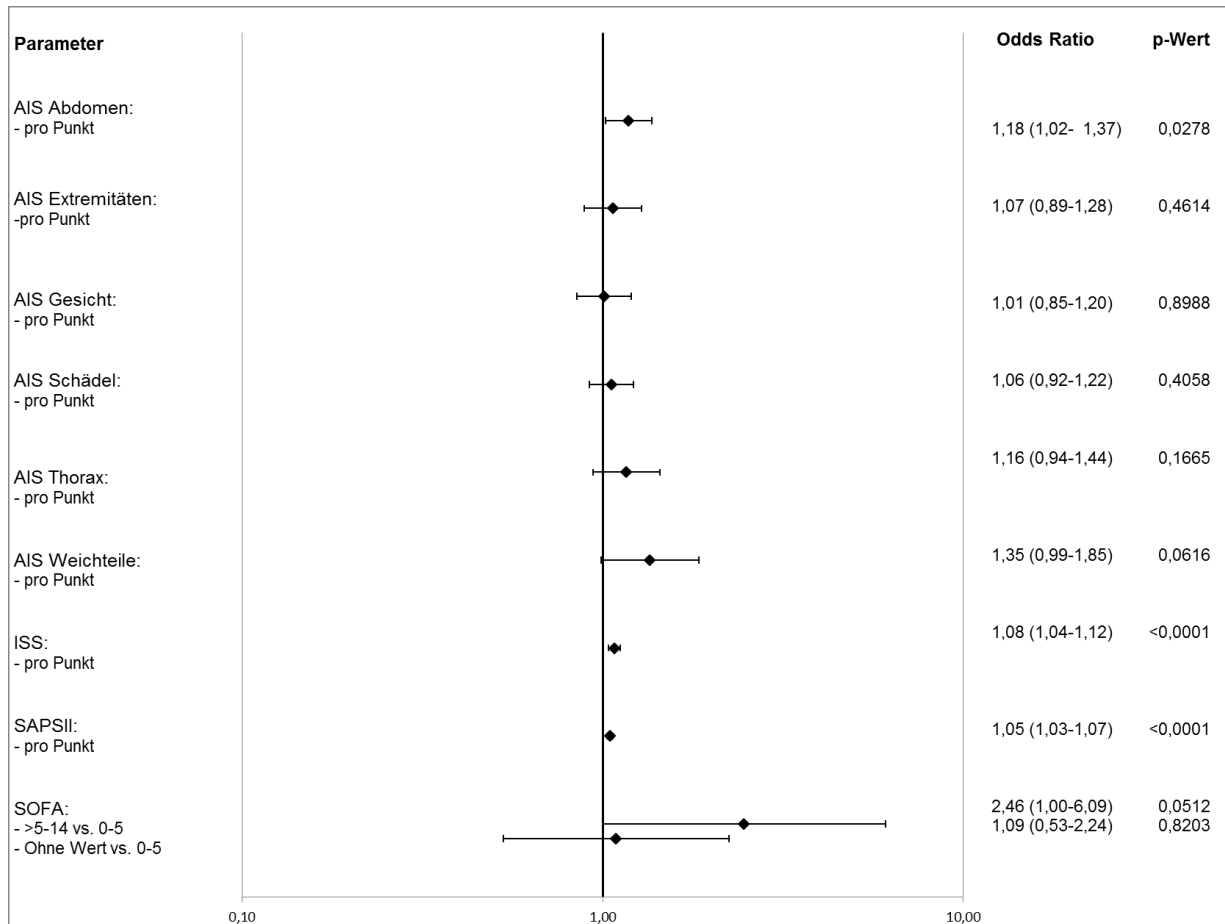


Abb. 3-20: Univariable Analysen für die Parameter der Verletzungsschwere bei der Aufnahme (logistische Regression)

Die Vorerkrankungen Herz-Kreislauf und Diabetes zeigen einen signifikanten Einfluss zur Vorhersage der Sepsis (Abb. 3-21).

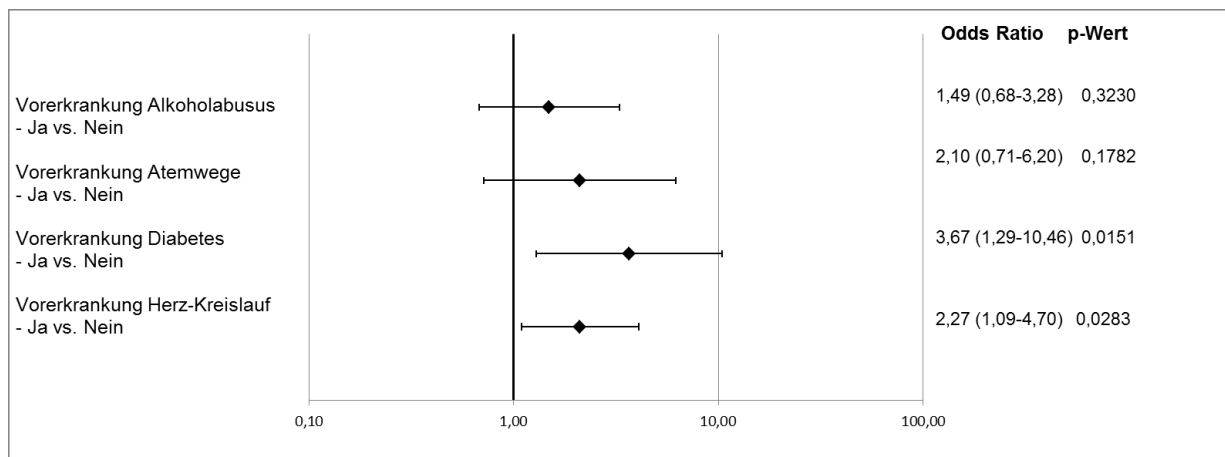


Abb. 3-21: Univariable Analysen für die Parameter der Vorerkrankung - Prognosemodell

Im Bereich des Wasser- und Elektrolythaushaltes der Patienten zeigen die Parameter Ionisiertes Calcium und Nettobilanz signifikante Einflüsse auf die Vorhersage einer Sepsis (Abb. 3-22).

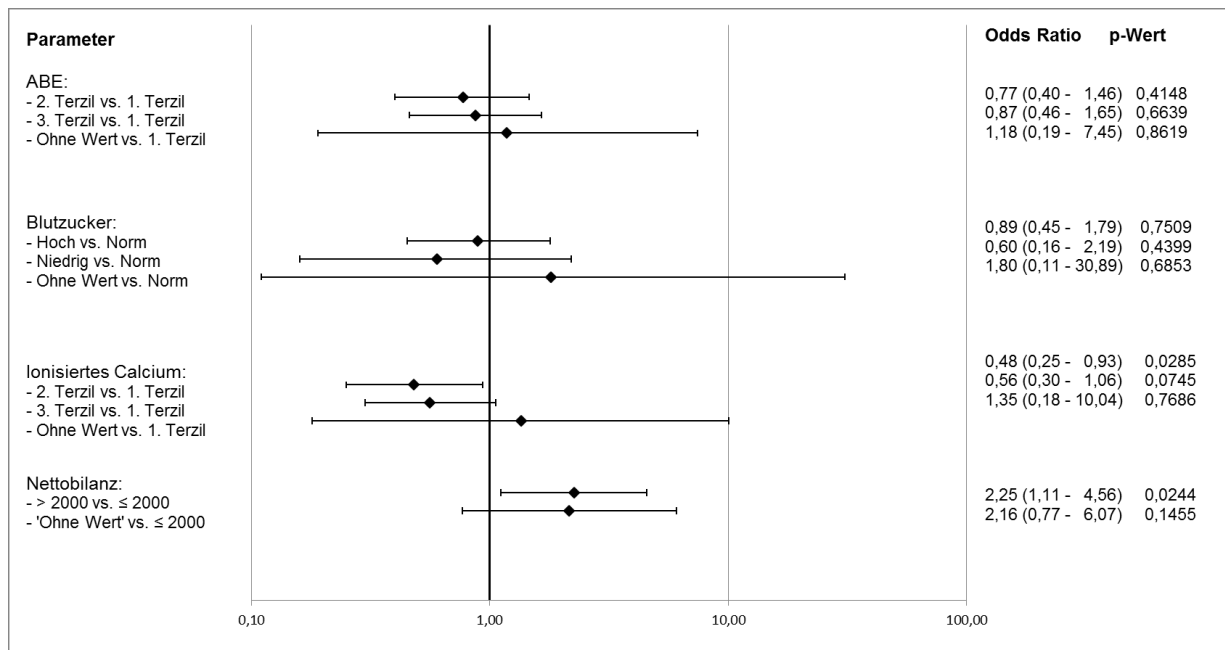


Abb. 3-22: Univariable Analysen für die Parameter der Wasser- & Elektrolythaushalt bei der Aufnahme

In den univariablen Analysen des Prognoseansatzes hat sich gezeigt, dass vor allem die Verletzungsschwere, die sich in den Scores widerspiegeln, als auch der Blutverlust, der sich im Bereich der hämatologischen Parameter wiederfindet, das Entstehen einer Sepsis begünstigt. Des Weiteren zeigt sich schon in den ersten 24 Stunden, dass das andauernde Erfüllen von SIRS-Kriterien Einfluss auf eine spätere Sepsis haben kann.

3.4.1.2 Multivariable Analysen – Prognosemodell

Mithilfe von Parametern, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben wurden, wurden Ansätze zur multivariablen Analyse konstruiert (Kapitel 2.5). Es wurden insgesamt 11 Analysen mit jeweils zwei unterschiedlichen Selektionsmethoden (Forward und Stepwise) der logistischen Regression durchgeführt. Je nach Modellierungsansatz sind verschiedene Einflussvariablen eingeschlossen worden (Kapitel 2.5.4).

Für die Analysen werden je nach Parameter kategoriale oder stetige Werte zugrunde gelegt (Tabelle 2-51). Die daraus resultierenden statistischen Kenngrößen sind der Tabelle 3-44 zu entnehmen:

Tabelle 3-44: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Ansätze, Selektionsmethoden (F=Forward, S=Stepwise), Parameter im Modell und Kennzahlen zur Anpassungsgüte für die Modelle (Zur besseren Übersichtlichkeit werden einzelne Ergebnisse dieser Tabelle nachfolgend noch einmal aufgeführt)

Nr.	Ansätze der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Parameter ausgewählt/ # Parameter im Modell	-2Log L	AIC	AUC
1	Alle Parameter	S	3/ 59	272,137	282,137	0,776
1	Alle Parameter	F	11/ 59	228,789	264,789	0,853
2	SIRS ins Modell zwingen (SIRS-Gruppe 0-6-12-18-24)	S	3/ 59	271,509	287,509	0,773
2	SIRS ins Modell zwingen (SIRS-Gruppe 0-6-12-18-24)	F	14/ 59	216,833	266,833	0,872
3	SIRS ins Modell zwingen (SIRS stetig)	S	3/ 59	272,966	282,966	0,768
3	SIRS ins Modell zwingen (SIRS stetig)	F	11/ 59	228,789	264,789	0,853
4	Alle ohne PCT und CRP	S	3/ 57	272,966	282,966	0,768
4	Alle ohne PCT und CRP	F	11/ 57	225,618	265,618	0,856
5	Signifikant in der univariablen Analyse	S	3/ 30	272,137	282,137	0,776
5	Signifikant in der univariablen Analyse	F	9/ 30	234,474	266,474	0,846
6	Je Gruppe signifikanteste	S	3/ 15	272,137	282,137	0,776
6	Je Gruppe signifikanteste	F	7/ 15	250,359	276,359	0,821
7	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,1$)	S	5/ 16	274,898	286,898	0,765
7	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,1$)	F	6/ 16	274,898	286,898	0,765
8	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,3$)	S	11/ 16	259,101	289,101	0,793
8	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,3$)	F	11/ 16	259,101	289,101	0,793
9	Kreislauf- & Oxygenierungsparameter	S	3/ 26	284,706	296,706	0,735
9	Kreislauf- & Oxygenierungsparameter	F	5/ 26	266,968	290,968	0,775
10	Exotische Parameter	S	5/ 21	272,137	282,137	0,776
10	Exotische Parameter	F	9/ 21	238,511	268,511	0,835
11	Parameter mit der häufigsten Auswahl	ohne Selektion	10/ 10	231,627	265,627	0,848

Gemessen an dem niedrigsten AIC ist aus der Tabelle 3-44 zu entnehmen, dass die Modellansätze 1 und 3 mit jeweils der Analysemethode „Forward“ die statistisch besten Modelle sind. Beide Modellansätze führen zu den gleichen Ergebnissen (Tabelle 3-44).

Ergebnisse aus Tabelle 3-44: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Modell 1 und 3 mit jeweils der Selektionsmethode Forward

Nr.	Ansätze der Multivariablen Analyse	Selektionsmethode	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	AUC
1	Alle Parameter	Forward	59	11	228,789	264,789	0,853
3	SIRS zwingend ins Modell aufnehmen (SIRS stetig)	Forward	59	11	228,789	264,789	0,853

Mithilfe der Selektionsmethode „Forward“ wurde in der logistischen Regression bei den Modellen 1 und 3 alle Parameter, die bei der Selektion ein Signifikanzniveau von $\alpha=0,10$ hatten, in das Modell mitaufgenommen. Aus der Tabelle 3-45 geht hervor, dass die Parameter SAPSII, Thrombozyten, SIRS-Zeit, PCT, Ramsay-Skala, ISS, Hkt, Hb und die Vorerkrankungen Atemwege, Diabetes und Herz-Kreislauf einen eigenen Beitrag zur Prognose der Sepsis bei Patienten mit einem Polytrauma leisten. Der hohe Wert des Gütekriteriums (AUC=0,853) bestätigt eine gute Anpassungsgüte des Modells zur Vorhersage der Sepsis.

Tabelle 3-45: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Statistiken der Modelle 1 und 3, jeweils mit der Forward-Selektionsmethode

Parameter	Effekt	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	p-Wert
SAPSII	pro Punkt	0,0177	1,02 (0,99- 1,04)	0,1702
Thrombozyten	niedrig vs. normal ,kein Wert' vs. normal	1,2466 0	3,48 (1,56- 7,78) *	0,0024
SIRS-Zeit	pro Stunde	0,0385	1,04 (1,00- 1,09)	0,0858
PCT	erhoben' vs. 'nicht erhoben'	0,9032	2,47 (0,94- 6,45)	0,0656
Ramsay-Skala	2. Terzil vs. 1. Terzil 3. Terzil vs. 1. Terzil ,kein Wert' vs. 1. Terzil	1,6445 1,6494 0,3511	5,18 (1,24-21,58) 5,20 (0,89-30,31) 1,42 (0,44- 4,62)	0,0192
ISS	pro Punkt	0,0498	1,05 (1,00- 1,11)	0,0501
Hkt	2. Terzil vs. 1. Terzil 3. Terzil vs. 1. Terzil ,kein Wert' vs. 1. Terzil	-0,8612 0,5459 -0,4399	0,42 (0,17- 1,06) 1,73 (0,38- 7,80) 0,64 (0,12- 3,51)	0,1222
Hb	2. Terzil vs. 1. Terzil 3. Terzil vs. 1. Terzil ,kein Wert' vs. 1. Terzil	-0,2678 -1,2176 17,0367	0,77 (0,32- 1,81) 0,30 (0,06- 1,46) *	0,5240
Vorerkrankung Atemwege	Ja vs. Nein	1,2270	3,41 (0,82-14,17)	0,0912
Vorerkrankung Diabetes	Ja vs. Nein	1,2125	3,36 (0,93-12,19)	0,0651
Vorerkrankung Herz-Kreislauf	Ja vs. Nein	1,2724	3,57 (1,37- 9,29)	0,0091
Konstante		-4,9151		

Parameter die in der Fachliteratur als prognostische Parameter für das Aufkommen der Sepsis akzeptiert wurden, werden in dem Modellansatz 7 analysiert. Tabelle 3-44 ist zu entnehmen, dass aus den 16 Parametern, die zur Auswahl standen, 6 Parameter ausgewählt wurden die einen signifikanten Einfluss zur Vorhersage der Sepsis zeigen. Mit einem AUC von 0,765 ist dieser Modellansatz nicht so gut wie der Modellansatz 1 und 3 mit der Selektionsmethode „Forward“.

Ergebnisse aus Tabelle 3-44: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Modell 7 mit der Selektionsmethode Stepwise

Nr.	Ansatz der Multivariablen Analyse	Selektionsmethode	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	AUC
7	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,10$)	Stepwise	16	6	274,898	286,898	0,765

Mit der Selektionsmethode Stepwise und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,10$ wurde die Verletzungsschere mit den Scores SAPSII und ISS, die Bluttransfusion mithilfe des Parameters Erythrozytengabe, der Infektparameter PCT und die Vorerkrankung Herz-Kreislauf ausgewählt (Tabelle 3-46). Hinsichtlich der zur Auswahl stehenden Parameter stellen diese Parameter einen Beitrag zur Vorhersage der Sepsis dar.

Tabelle 3-46: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Statistiken zu Modell 7 mit der Selektionsmethode Stepwise

Parameter	Effekt	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	p-Wert
SAPSII	pro Punkt	0,0382	1,04 (1,02-1,06)	0,0004
PCT	‚erhoben‘ vs. ‚nicht erhoben‘	0,8258	2,28 (0,99-5,28)	0,0537
EK-Gabe	‚erhalten‘ vs. ‚nicht erhalten‘	0,8466	2,33 (1,29-4,23)	0,0054
ISS	pro Punkt	0,0468	1,05 (1,00-1,10)	0,0353
Vorerkrankung Herz-Kreislauf	Ja vs. Nein	0,8174	2,27 (0,99-5,17)	0,0525
Konstante		-4,4513		

Dargestellt wurden die statistisch besten Modelle (Modell Nr. 1 und 3) und ein Modell, das etablierte Parameter beinhaltet (Modell Nr. 7), jedoch sind in diesen Modellen Parameter miteingeflossen, die aufgrund von subjektiven Entscheidungskriterien des diensthabenden Arztes erhoben wurden. Die Infektparameter PCT und CRP werden nur in dem Zusammenhang erhoben, wenn der diensthabende Arzt mit seiner langjährigen Erfahrung als Arzt zu dem Schluss gekommen ist, der Patient könnte eine Sepsis entwickeln. Um seinen Eindruck zu bestätigen oder zu widerlegen, werden die Parameter PCT und CRP erhoben. Sollten die Parameter PCT und CRP außerhalb des Normbereichs liegen, ist dies ein Indiz dafür, dass der Patient eine Sepsis entwickeln könnte. Somit sind die Parameter PCT und CRP nicht gleichzusetzen mit anderen Parametern, die automatisch erhoben wurden. Nachfolgend werden Modelle gezeigt, in denen die Infektparameter PCT und CRP ausgeschlossen wurden.

Modelle 1 und 5 mit der Selektionsmethode Stepwise und einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,10$ zeigen mit jeweils 0,776 eine akzeptable AUC (Tabelle 3-44). In beiden Modellansätzen wurden drei Parameter ausgewählt (Tabelle 3-47). Die Parameter SAPSII, Thrombozyten und PCT zeigen hochsignifikante p-Werte.

Ergebnisse aus Tabelle 3-44: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Modell 1 und 5, jeweils mit der Selektionsmethode Stepwise

Nr.	Ansätze der Multivariablen Analyse	Selektionsmethode	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	AUC
1	Alle Parameter	Stepwise	59	3	272,137	282,137	0,776
5	Signifikant in der univariaten Analyse	Stepwise	30	3	272,137	282,137	0,776

Tabelle 3-47: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Statistiken der Modelle 1 und 5, jeweils mit der Selektionsmethode Stepwise

Parameter	Effekt	Regressionskoeffizient	Odds Ratio	p-Wert
SAPSII	SAPSII	0,0445	1,05 (1,02-1,07)	< 0,0001
Thrombozyten	niedrig vs. normal	1,3857	4,00 (2,09-7,64)	0,0001
	kein Wert' vs. normal	0,4749	1,61 (0,44-5,90)	
PCT	erhoben' vs. 'nicht erhoben'	1,1337	3,11 (1,32-7,29)	0,0092
Konstante		-3,3916		

Mit der gleichen Selektionsmethode wurde ein Modell generiert, der die PCT und CRP Parameter ausschließt. Dieser Modellansatz (Modell Nr. 4) führt zu dem gleichen Ergebnis des Modells Nr. 3.

Ergebnisse aus Tabelle 3-44: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Modell 3 und 4, jeweils mit der Selektionsmethode Stepwise

Nr.	Ansätze der Multivariablen Analyse	Selektionsmethode	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	AUC
3	SIRS zwingend ins Modell aufnehmen (SIRS stetig)	Stepwise	59	3	272,966	282,966	0,768
4	Alle ohne PCT und CRP	Stepwise	57	3	272,966	282,966	0,768

Für die Analysen wurde die Selektionsmethode Stepwise der logistischen Regression mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,10$ genutzt. Anhand der Tabelle 3-48 ist zu sehen, dass die Auswahl der Parameter ähnlich denen der Modellansätze 1 und 5 aus Tabelle 3-47 und Tabelle 3-44 sind, mit dem Unterschied, dass nun der Parameter PCT ersetzt wird durch den Parameter SIRS. Das Modell im Ganzen ist mit einem AUC von 0,768 vergleichbar mit den AUCs der Modelle 1 und 5 in Tabelle 3-44, die einen AUC von 0,776 haben. Der minimale Unterschied lässt sich auf den kleinen Unterschied des PCT und SIRS-Parameters zurückführen.

Tabelle 3-48: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Statistiken der Modelle 3 und 4, jeweils mit der Selektionsmethode Stepwise

Parameter	Effekt	Regressions- koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
SAPSII	pro Punkt	0,0394	1,04 (1,02-1,06)	0,0003
Thrombozyten	niedrig vs. normal	1,2935	3,65 (1,93-6,90)	< 0,0001
	kein Wert' vs. normal	0,5805	1,79 (0,49-6,50)	
SIRS	pro Stunde	0,0455	1,05 (1,01-1,09)	0,0143
Konstante		-3,5008		

Um einen höheren AUC zu erhalten und gleichzeitig PCT und CRP Erhebungen auszuschließen, wurde ein Modell ausgewählt, das diese zwei Parameter ausschließt und gleichzeitig das zweitbeste statistische Modell liefert. Mit einem AUC von 0,856 (Tabelle 3-44) hat das ausgewählte Modell (Modell Nr. 4) ein leicht besseres AUC wie das statistisch beste Modell, das eine AUC von 0,853 hat (Tabelle 3-45). Auch die Werte des AIC's sind ähnlich (AIC: 264,789 vs. AIC: 265,618).

Ergebnisse aus Tabelle 3-44: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Modell 4 mit der Selektionsmethode Forward

Nr.	Ansatz der Multivariablen Analyse	Selektions- methode	# Para- meter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	AUC
4	Alle ohne PCT und CRP	Forward	57	11	2251,618	265,618	0,856

Für das Modell 4 mit der Selektionsmethode Forward wurden 11 von 57 möglichen Parametern ausgewählt. Alle Parameter, die in dem statistisch besten Modell ausgewählt wurden, wurden auch in diesem Modell ausgewählt (Tabelle 3-49). Der Unterschied zu dem statistisch besten Modell ist die Ausschließung der PCT und CRP Erhebungen und die Hinzunahme von Kreatinin.

Tabelle 3-49: Multivariable Analysen der Prognosemodelle - Statistiken zu Modell 4 mit der Selektionsmethode Forward

Parameter	Effekt	Regressions- koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
SAPSII	pro Punkt	0,0215	1,02 (1,00- 1,05)	0,0977
Thrombozyten	niedrig vs. normal	1,2027	3,33 (1,47- 7,56)	0,0041
	,kein Wert' vs. normal	0	*	
SIRS-Zeit	pro Stunde	0,0621	1,06 (1,02- 1,11)	0,0076
HB	2. Terzil vs. 1. Terzil	-0,2956	0,74 (0,31- 1,78)	0,5167
	3. Terzil vs. 1. Terzil	-1,2398	0,29 (0,06- 1,45)	
	,kein Wert' vs. 1. Terzil	17,1847	*	
HKT	1. Terzil vs. 2. Terzil	0,9924	2,69 (1,06- 6,85)	0,0614
	3. Terzil vs. 2. Terzil	1,4620	4,32 (1,00-18,58)	
	,kein Wert' vs. 2. Terzil	1,6886		
Kreatinin	niedrig vs. normal	-0,0165	0,98 (0,28- 3,52)	0,0996
	hoch vs. normal	0,8525	2,35 (1,08- 5,11)	
	,kein Wert' vs. normal	-0,8286	0,44 (0,08- 2,36)	
ISS	pro Punkt	0,0466	1,05 (1,00- 1,10)	0,0680

Parameter	Effekt	Regressions- koeffizient	Odds Ratio	p-Wert
Ramsay-Skala	2. Terzil vs. 1. Terzil	1,5189	4,57 (1,09-19,06)	0,0307
	3. Terzil vs. 1. Terzil	1,3841	3,99 (0,68-23,33)	
	„kein Wert“ vs. 1. Terzil	0,2350	1,27 (0,39- 4,14)	
Vorerkrankung Atemwege	Ja vs. Nein	1.3439	3,83 (0,90-16,43)	0,0703
Vorerkrankung Diabetes Mellitus	Ja vs. Nein	1.5391	4,66 (1,22-17,78)	0,0243
Vorerkrankung Herz-Kreislauf	Ja vs. Nein	1.4858	4,42 (1,63-11,96)	0,0035
Konstante		-6,1995		

Die Prognosemodelle haben gezeigt, dass bei den Modellen, in denen SAPSII und Thrombozyten als potenzielle Parameter zur Verfügung standen, diese auch jedes Mal zur Prognose herangezogen wurden. Der SIRS-Parameter, der mithilfe des SIRS-Algorithmus umgesetzt wurde, rückt anstelle des PCT-Parameters, wenn der PCT-Parameter in den Analysen ausgeschlossen wurde. Weiter ist zu beobachten, dass die Vorerkrankungen eine starke Rolle hinsichtlich des Outcomes Sepsis spielen. Aufgrund der Tatsache, dass die Polytraumaaufnahmen starke Blutungen haben (Kapitel 3.2), gewinnen die Erythrozytengaben und hämatologischen Parameter ebenfalls stark an Bedeutung.

3.4.2 Differentialdiagnosemodell

Das Konzept der Differentialdiagnose beinhaltet bei den Patienten, die während ihres Aufenthaltes eine Sepsis entwickeln, den letzten gemessenen Messwert, der kurz vor dem Entstehen der Sepsis erhoben wurde. Der Messwert liegt innerhalb der letzten 24 Stunden vor der Sepsis. Bei den Patienten, die als Kontrolle für den septischen Patienten dienen, wird der Messwert, der im zeitlichen Sinne mit dem Messwert des septischen Patienten vereinbar ist, ausgewählt (Abschnitt 2.8.).

Die Darstellung der Parameter in den Modellen ist Abschnitt 2.6.2 zu entnehmen. Die Verteilung der Parameter, wie sie in die Modelle eingeschlossen sind, ist den Tabellen Tabelle 3-50 bis Tabelle 3-67 zu entnehmen.

Tabelle 3-50: Parameterverteilung der Demographischen Daten bei Aufnahme

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Alter (in Jahren)	<40, n (%)	27 (31,8)	3.809 (34,1)	0,7895
	40 - 60, n (%)	25 (29,4)	3.532 (32,2)	
	>60, n (%)	33 (38,8)	3.654 (33,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	50,2 \pm 20,9	49,1 \pm 1,1	
Geschlecht	Männlich, n (%)	69 (81,2)	8.064 (71,5)	0,1371
	Weiblich, n (%)	16 (18,8)	2.931 (28,5)	

Tabelle 3-51: Parameterverteilung der Atemfunktion Teil I - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert	
pO ₂ arteriell (mmHg)	24,60 - 82,00, n (%)	32 (37,7)	2.878 (24,7)	0,0029	
	> 82,00 - 104,00, n (%)	28 (32,9)	2.910 (25,6)		
	> 104,00 - 577,00, n (%)	20 (23,5)	2.917 (23,5)		
	Kein Messwert	5 (5,9)	2.290 (26,2)		
	$\bar{x} \pm SD$	89,7 \pm 30,0	96,1 \pm 3,5		< 0,0001
pO ₂ Venös (mmHg)	30,00 - 40,20, n (%)	10 (11,8)	1.453 (14,3)	0,8365	
	> 40,20 - 142,00, n (%)	11 (12,9)	1.411 (14,4)		
	Kein Messwert, n (%)	64 (75,3)	8.131 (71,4)		
	$\bar{x} \pm SD$	43,0 \pm 8,7	43,8 \pm 2,8		< 0,0001
pO ₂ kapillar (mmHg)	43,00 - 75,10, n (%)	2 (2,4)	1.056 (11,2)	0,0254	
	> 75,10 - 174,00, n (%)	5 (5,9)	1.049 (11,3)		
	Kein Messwert, n (%)	78 (91,8)	8.890 (77,6)		
	$\bar{x} \pm SD$	85,5 \pm 22,7	82,1 \pm 5,6		< 0,0001
(pO ₂ arteriell)/ (FiO ₂ x Peep) (mmHg)/(dimensionslos x mbar)	2,59 - 24,33, n (%)	8 (9,4)	228 (1,7)	0,0984	
	> 24,33 - 40,41, n (%)	2 (2,4)	241 (1,9)		
	> 40,41 - 389,37, n (%)	0 (0)	236 (1,9)		
	Kein Messwert, n (%)	75 (88,2)	10.290 (94,5)		
	$\bar{x} \pm SD$	18,1 \pm 11,0	36,9 \pm 9,6		0,0006
AMV x pCO ₂ (ml x mmHg)	0 - 350,02, n (%)	4 (4,7)	716 (5,0)	0,0002	
	> 350,02 - 447,30, n (%)	9 (10,6)	711 (5,9)		
	> 447,30 - 1088,91, n (%)	26 (30,6)	713 (6,2)		
	Kein Messwert, n (%)	46 (54,1)	8.855 (82,9)		
	$\bar{x} \pm SD$	504,2 \pm 133,2	413,0 \pm 49,7		< 0,0001
pCO ₂ arteriell* (mmHg)	Männlich: 34-44, n (%) Weiblich: 31-42, n (%)	35 (41,2)	4.432 (38,7)	0,0027	
	Männlich: >44, n (%) Weiblich: >42, n (%)	32 (37,6)	3.351 (25,8)		
	Männlich: <34, n (%) Weiblich: <31, n (%)	13 (15,3)	915 (9,3)		
	Kein Messwert, n (%)	5 (5,9)	2.297 (26,2)		
	$\bar{x} \pm SD$	43,3 \pm 10,8	41,7 \pm 2,3		< 0,0001
pCO ₂ kapillar (mmHg)	19,7 - 37,9, n (%)	3 (3,5)	1.078 (11,8)	0,0341	
	> 37,9 - 89,0, n (%)	4 (4,7)	1.027 (10,7)		
	Kein Messwert, n (%)	78 (91,8)	8.890 (77,6)		
	$\bar{x} \pm SD$	41,3 \pm 8,7	38,3 \pm 1,8		< 0,0001

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-52: Parameterverteilung der Atemfunktion II - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
pCO ₂ venös (%)	21,0 - 44,9, n (%)	9 (10,6)	1.550 (17,2)	0,4205
	> 44,9 - 103,0, n (%)	14 (16,5)	1.483 (13,0)	
	Kein Messwert	62 (72,9)	7.962 (69,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	47,7 \pm 10,9	45,1 \pm 2,6	

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
COHb (%)	-0,6 - 1,8, n (%)	36 (42,4)	3.874 (31,7)	0,4268
	> 1,8 - 2,3, n (%)	24 (28,2)	3.445 (30,8)	
	> 2,3 - 6,4, n (%)	24 (28,2)	3.411 (34,3)	
	Kein Messwert, n (%)	1 (1,2)	265 (3,3)	
	$\bar{x} \pm SD$	2,02 \pm 0,57	2,18 \pm 0,18	
AMV exp. Gesamt (ml)	0 - 7,6, n (%)	14 (16,5)	1.834 (13,8)	< 0,0001
	> 7,6 - 10,2, n (%)	13 (15,3)	1.764 (14,2)	
	> 10,2 - 32,7, n (%)	38 (44,7)	1.732 (15,6)	
	Kein Messwert, n (%)	20 (23,5)	5.665 (56,4)	
	$\bar{x} \pm SD$	10,92 \pm 3,57	9,03 \pm 0,81	
pH arteriell*	7,36-7,44, n (%)	36 (42,4)	4.548 (36,3)	0,0029
	> 7,44, n (%)	35 (41,2)	3.558 (32,8)	
	< 7,36, n (%)	9 (10,6)	599 (4,7)	
	Kein Messwert, n (%)	5 (5,9)	2.290 (26,2)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,42 \pm 0,06	7,43 \pm 0,01	
pH kapillar	7,17 - 7,45, n (%)	3 (3,5)	1.057 (10,7)	0,0359
	> 7,45 - 7,58, n (%)	4 (4,7)	1.048 (11,7)	
	Kein Messwert, n (%)	78 (91,8)	8.890 (77,6)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,43 \pm 0,05	7,45 \pm 0,01	
pH venös	7,09 - 7,39, n (%)	8 (9,4)	1.022 (8,5)	0,9306
	> 7,39 - 7,42, n (%)	7 (8,2)	986 (10,1)	
	> 7,42 - 7,52, n (%)	8 (9,4)	1.022 (11,6)	
	Kein Messwert, n (%)	62 (72,9)	7.965 (69,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	7,40 \pm 0,05	7,40 \pm 0,01	
Laktat* (mmol/l)	0,5-2,2, n (%)	73 (85,9)	8.587 (73,3)	<0,0001
	> 2,2, n (%)	8 (9,4)	159 (1,0)	
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	2.249 (25,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,27 \pm 0,82	0,91 \pm 0,08	
FiO ₂ (dimensionslos)	0,210 - 0,397, n (%)	8 (9,4)	1.426 (12,1)	0,0011
	> 0,397 - 0,415, n (%)	12 (14,1)	1.406 (12,3)	
	> 0,415 - 1,000, n (%)	32 (37,6)	1.435 (10,9)	
	Kein Messwert, n (%)	33 (38,8)	6.728 (64,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	0,54 \pm 0,21	0,43 \pm 0,025	

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-53: Parameterverteilung der Gerinnung - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
INR* (dimensionslos)	0,9-1,15, n (%)	71 (83,5)	8.944 (80,3)	0,2072
	> 1,15, n (%)	8 (9,4)	562 (4,7)	
	< 0,90, n (%)	2 (2,4)	327 (2,3)	
	Kein Messwert, n (%)	4 (4,7)	1.162 (12,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,05 \pm 0,11	1,01 \pm 0,03	

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
aPTT (Sekunden)	19,6 - 26,3, n (%)	24 (28,2)	3.292 (35,5)	0,1707
	> 26,3 - 29,3, n (%)	25 (29,4)	3.232 (27,3)	
	> 29,3 -112,2, n (%)	31 (36,5)	3.309 (24,4)	
	Kein Messwert, n (%)	5 (5,9)	1.162 (12,9)	
	$\bar{x} \pm SD$	28,9 \pm 4,7)	27,8 \pm 1,6	

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-54: Verteilung der Hämatologischen Parameter - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert				
Hb (g/dl)	3,1 - 8,7, n (%)	36 (42,4)	3.787 (32,6)	0,3196				
	> 8,7 - 9,7, n (%)	28 (32,9)	3.583 (32,6)					
	> 9,7 - 16,6, n (%)	21 (24,7)	3.512 (33,2)					
	Kein Messwert, n (%)	0 (0)	113 (1,6)					
	$\bar{x} \pm SD$	9,2 \pm 1,2	9,4 \pm 0,1		0,0115			
Hkt (%)	16-26, n (%)	28 (32,9)	4.331 (37,2)	0,1301				
	> 26-28, n (%)	23 (27,1)	2.286 (21,1)					
	> 28-42, n (%)	31 (36,5)	3.198 (29,4)					
	Kein Messwert, n (%)	3 (3,5)	1.180 (12,3)					
	$\bar{x} \pm SD$	27,9 \pm 3,2	27,5 \pm 0,4		< 0,0001			
Leukozyten* (Tsd./mikrol)	4-12, n (%)	39 (45,9)	7.444 (62,3)	0,0037				
	> 12, n (%)	41 (48,2)	2.222 (24,3)					
	< 4, n (%)	2 (2,4)	146 (1,00)					
	Kein Messwert, n (%)	3 (3,5)	1.183 (12,4)					
	$\bar{x} \pm SD$	12,5 \pm 5,6	10,6 \pm 1,8		< 0,0001			
Thrombozyten** (Tsd./ μ l)	Männlich (Alter:12-18): 165-332 , n (%) Männlich (Alter: >18-130): 145-348, n (%) Weiblich (Alter 12-18): 185-335, n (%) Weiblich (Alter >18-130): 165-387, n (%)	41 (48,2)	5.174 (45,3)	0,0736				
	Männlich (Alter:12-18):>332, n (%) Männlich (Alter: >18-130):>348, n (%) Weiblich (Alter: 12-18): >335, n (%) Weiblich (Alter: >18-130):>387, n (%)				15 (17,7)	1.429 (22,1)		
	Männlich (Alter:12-18):<165, n (%) Männlich (Alter: >18-130): <145, n (%) Weiblich (Alter: 12-18): <185, n (%) Weiblich (Alter: >18-130): <165, n (%)						26 (30,6)	3.197 (19,8)
	Kein Messwert, n (%)							
	$\bar{x} \pm SD$	248,2 \pm 131,9	281,5 \pm 122,2	0,5710				
	MetHb (% (vom Gesamt Hämoglobin))	0 - 0,5, n (%)	24 (28,2)	4.231 (38,5)	0,3063			
		>0,5 - 0,8, n (%)	31 (36,5)	3.670 (33,5)				
		>0,8 - 5,7, n (%)	29 (34,1)	2.826 (24,7)				
		Kein Messwert, n (%)	1 (1,2)	268 (3,4)				
		$\bar{x} \pm SD$	0,76 \pm 0,36	0,64 \pm 0,03		0,0017		

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Erythrozytenzahl (Mio./mikrol)	1,62 - 2,90, n (%)	22 (25,9)	3.323 (28,3)	0,1541
	> 2,90 - 3,22, n (%)	33 (38,8)	3.255 (30,2)	
	> 3,22 - 5,00, n (%)	27 (31,8)	3.240 (29,2)	
	Kein Messwert, n (%)	3 (3,5)	1.177 (12,4)	
	$\bar{x} \pm SD$	3,12 \pm 0,40	3,11 \pm 0,04	

*Normbereich wurde aus den SIRS-Kriterien abgeleitet

**Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-55: Parameterverteilung der Herz-Kreislauf-Funktion - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Herzfrequenz* (bpm)	60-90, n (%)	40 (47,1)	6.134 (56,6)	0,1626
	> 90, n (%)	43 (50,6)	4.006 (35,9)	
	> 60, n (%)	2 (2,4)	841 (7,3)	
	Kein Messwert, n (%)	0 (0,0)	14 (0,1)	
	$\bar{x} \pm SD$	92,8 \pm 19,3	84,7 \pm 1,5	
Blutdruck invasiv diastolisch** (mmHg)	50-90, n (%)	60 (70,6)	7.258 (60,6)	0,0006
	> 90, n (%)	3 (3,5)	317 (2,7)	
	< 50, n (%)	16 (18,8)	760 (6,9)	
	Kein Messwert, n (%)	6 (7,1)	2.660 (29,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	62,7 \pm 19,04	64,4 \pm 2,5	
Blutdruck invasiv Mitteldruck** (mmHg)	65-100, n (%)	63 (74,1)	6.558 (54,8)	0,0013
	> 100, n (%)	9 (10,6)	1.367 (11,5)	
	< 65, n (%)	7 (8,2)	410 (3,9)	
	Kein Messwert, n (%)	6 (7,1)	2.660 (29,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	82,7 \pm 21,1	85,8 \pm 3,3	
Blutdruck invasiv systolisch** (mmHg)	90-140, n (%)	58 (68,2)	5.590 (45,9)	0,0007
	> 140, n (%)	17 (20)	2.568 (22,5)	
	< 90, n (%)	4 (4,7)	177 (1,8)	
	Kein Messwert, n (%)	6 (7,1)	2.660 (29,8)	
	$\bar{x} \pm SD$	124,2 \pm 27,5	129,1 \pm 6,0	
Blutdruck nicht invasiv diastolisch** (mmHg)	50-90, n (%)	13 (15,3)	3.066 (33,0)	0,0215
	> 90, n (%)	0 (0,0)	125 (1,7)	
	< 50, n (%)	2 (2,4)	318 (3,7)	
	Kein Messwert, n (%)	70 (82,4)	7.486 (61,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	61,0 \pm 11,4	67,0 \pm 3,1	
Blutdruck nicht invasiv Mitteldruck** (mmHg)	65-100, n (%)	14 (16,5)	2.907 (31,8)	0,0324
	> 100, n (%)	0 (0)	236 (2,2)	
	< 65, n (%)	2 (2,4)	368 (4,3)	
	Kein Messwert, n (%)	69 (81,2)	7.484 (61,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	75,4 \pm 11,4	80,7 \pm 2,7	
Blutdruck nicht invasiv systolisch** (mmHg)	90-140, n (%)	14 (16,5)	2.604 (29,4)	0,0328
	> 140, n (%)	2 (2,4)	828 (8,1)	
	< 90, n (%)	0 (0)	79 (0,9)	
	Kein Messwert, n (%)	69 (81,2)	7.484 (61,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	121,7 \pm 15,2	125,8 \pm 3,7	

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Katecholamingabe	Erhalten, n (%)	45 (52,9)	1.962 (14,2)	< 0,0001
	Nicht Erhalten, n (%)	40 (47,1)	9.033 (85,8)	

*Normbereich wurde aus den SIRS-Kriterien abgeleitet

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-56: Parameterverteilung der Körpertemperatur – Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Temperatur* (°C)	36-38, n (%)	36 (42,4)	9.033 (82,1)	< 0,0001
	> 38, n (%)	48 (56,5)	1.793 (16,7)	
	< 36, n (%)	1 (1,2)	130 (0,9)	
	Kein Messwert, n (%)	0 (0)	39 (0,3)	
	$\bar{x} \pm SD$	38,1 \pm 0,9	37,4 \pm 0,1	

*Normbereich wurde aus den SIRS-Kriterien abgeleitet

Tabelle 3-57: Parameterverteilung der Sepsis-Biomarker - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
CRP (mg/l)	Erhoben, n (%)	16 (18,8)	1.126 (10,3)	0,1149
	Nicht Erhoben, n (%)	69 (81,2)	9.869 (89,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	193,6 \pm 76,2	129,4 \pm 21,1	
PCT (µl/l)	Erhoben, n (%)	48 (56,5)	2.288 (21,0)	< 0,0001
	Nicht Erhoben, n (%)	37 (43,5)	8.707 (79,1)	
	$\bar{x} \pm SD$	3,9 \pm 6,2	1,5 \pm 1,1	

Tabelle 3-58: Parameterverteilung der Leber- und Magen-Darmfunktion - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
ChE* (U/l)	Alter (0-14): >5850, n (%)	2 (2,4)	173 (1,2)	0,8430
	Alter (>14): >7000, n (%)			
	Alter (0-14): ≤ 5850, n (%)	1 (1,2)	141 (1,3)	
	Alter (>14): ≤ 7000, n (%)			
	Kein Messwert, n (%)	82 (96,5)	10.681 (97,6)	
$\bar{x} \pm SD$	7736,7 \pm 2051,2	7018,5 \pm 946,4	0,0035	
Aspirationsvolumen (ml)	0, n (%)	27 (31,8)	2.117 (17,9)	0,0009
	> 0 - 20, n (%)	15 (17,7)	1.388 (12,3)	
	> 20 - 700, n (%)	19 (22,4)	1.394 (11,1)	
	Kein Messwert, n (%)	24 (28,2)	6.096 (58,7)	
	$\bar{x} \pm SD$	46,2 \pm 106,8	31,6 \pm 11,1	
Billirubin (mg/dl)	0 - 0,5, n (%)	9 (10,6)	1.291 (13,1)	0,3341
	> 0,5 - 0,9, n (%)	8 (9,4)	1.201 (9,9)	
	> 0,9 - 10,0, n (%)	17 (20,0)	1.214 (10,0)	
	Kein Messwert, n (%)	51 (60,0)	7.289 (67,0)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,57 \pm 1,70	1,01 \pm 0,20	

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
ALAT* (U/l)	Alle (Alter: 13-16): 0-30, n (%)			
	Männlich (Alter: 16-20): 0-40, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): 0-50, n (%)	10 (11,8)	670 (6,0)	0,3784
	Weiblich (Alter: 16-20): 0-30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): 0-35, n (%)			
	Alle (Alter: 13-16): >30, n (%)			
	Männlich (Alter: 16-20): >40, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): >50, n (%)	4 (4,7)	813 (6,6)	
	Weiblich (Alter: 16-20): >30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): >35, n (%)			
Alle <0, n (%)	0 (0)	0 (0)		
Kein Messwert, n (%)	71 (83,5)	9.512 (87,5)		
$\bar{x} \pm SD$		142,4 ± 280,8	68,0 ± 26,9	< 0,0001
ASAT* (U/l)	Alle (Alter: 13-16): 0-30, n (%)			
	Männlich (Alter: 16-20): 0-35, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): 0-50, n (%)	6 (7,1)	491 (5,3)	0,7772
	Weiblich (Alter: 16-20): 0-30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): 0-35, n (%)			
	Alle (Alter: 13-16): >30, n (%)			
	Männlich (Alter: 16-20): >35, n (%)			
	Männlich (Alter: 20-130): >50, n (%)	7 (8,2)	804 (6,3)	
	Weiblich (Alter: 16-20): >30, n (%)			
	Weiblich (Alter: 20-130): >35, n (%)			
Alle <0, n (%)	0 (0)	0 (0)		
Kein Messwert, n (%)	72 (84,7)	9.700 (88,4)		
$\bar{x} \pm SD$		66,4 ± 42,2	55,5 ± 17,3	< 0,0001

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-59: Parameterverteilung der Neurologischer Status - Differentialdiagnose

Parameter (in Punkten)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Ramsay-Skala	0, n (%)	2 (2,4)	510 (4,5)	0,0573
	> 0 – 4, n (%)	14 (16,5)	580 (4,2)	
	> 4 – 6, n (%)	0 (0)	50 (0,3)	
	Kein Messwert, n (%)	69 (81,2)	9.855 (91,1)	
	$\bar{x} \pm SD$		2,94 ± 1,48	1,53 ± 0,89
GCS (Wert bei Aufnahme)	0 - 3, n (%)	40 (47,1)	5.156 (46,9)	0,3736
	> 3 - 8, n (%)	6 (7,1)	1.462 (13,3)	
	> 8 – 15, n (%)	39 (45,9)	4.377 (39,8)	
	$\bar{x} \pm SD$		9,81 ± 5,02	10,21 ± 0,44

Tabelle 3-60: Parameterverteilung der Nierenfunktion - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert	
Harnstoff * (mg/dl)	20-35, n (%)	29 (34,1)	4.962 (43,8)	0,0174	
	> 35, n (%)	38 (44,7)	2.373 (22,8)		
	< 20, n (%)	2 (2,4)	952 (7,1)		
	Kein Messwert, n (%)	16 (18,8)	2.708 (26,3)		
	$\bar{x} \pm SD$	61,9 \pm 36,6	43,3 \pm 5,3		< 0,0001
Kreatinin* (mg/dl)	Männlich: 0,6-1,7, n (%) Weiblich: 0,5-1,5, n (%)	29 (34,1)	3.337 (28,0)	0,0453	
	Männlich: >1,7, n (%) Weiblich: >1,5, n (%)	17 (20,0)	906 (7,9)		
	Männlich: <0,6, n (%) Weiblich: <0,5, n (%)	30 (35,3)	4.927 (45,4)		
	Kein Messwert, n (%)	9 (10,6)	1.825 (18,8)		
	$\bar{x} \pm SD$	1,07 \pm 0,54	0,84 \pm 0,05		< 0,0001

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

Tabelle 3-61: Parameterverteilung der SIRS in der Differentialdiagnose - Alle Patienten n= 11.080, Septiker n= 85, Nichtseptiker n= 10.995 - \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung

Parameter	Alle Patienten $\bar{x} \pm SD$	Septiker $\bar{x} \pm SD$	Kontrollen $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
SIRS \geq 2 Kriterien (in Stunden)	8,6 \pm 9,0	17,3 \pm 7,0	8,6 \pm 9,0	< 0,0001
SIRS \geq 3 Kriterien (in Stunden)	2,5 \pm 5,3	8,7 \pm 8,3	2,5 \pm 5,3	< 0,0001
SIRS \geq 4 Kriterien (in Stunden)	0,4 \pm 1,6	2,2 \pm 4,5	0,3 \pm 1,8	< 0,0001

Tabelle 3-62: Parameterverteilung SIRS- Gruppen in der Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
SIRS Gruppe (Stunden)	0, n (%)	1 (1,2)	3.422 (31,4)	< 0,0001
	> 0 - 6, n (%)	8 (9,4)	2.377 (21,5)	
	> 6 - 12, n (%)	10 (11,8)	1.433 (12,6)	
	> 12 - 18, n (%)	20 (23,5)	1.175 (10,8)	
	> 18 - 24, n (%)	46 (54,1)	2.588 (23,8)	
SIRS Gruppe (Stunden)	0, n (%)	1 (1,2)	3.422 (31,4)	< 0,0001
	> 0 - 12, n (%)	18 (21,2)	3.810 (34,0)	
	> 12 - 24, n (%)	66 (77,6)	3.763 (34,6)	
SIRS	Ja, n (%)	84 (98,8)	7.573 (68,6)	< 0,0001
	Nein, n (%)	1 (1,2)	3.422 (31,4)	

Tabelle 3-63: Parameterverteilung der Therapie in der Differentialdiagnose

Parameter	Wertebereich	Septiker	Nichtseptiker	p-Wert
Erythrozytenkonzentrate	Erhalten, n (%)	43 (50,6)	4 144 (38,5)	0,1127
	Nicht Erhalten, n (%)	42 (49,4)	6 851 (61,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	4,39 \pm 6,94	2,98 \pm 0,43	0,0313

Tabelle 3-64: Parameterverteilung der Verletzungsschwere – Differentialdiagnose – Teil I - Alle Patienten n=11.080, Septiker n= 85, Nichtseptiker n=10.995 - \bar{x} = Mittelwert, SD= Standardabweichung

Parameter (in Punkten)	Alle Patienten $\bar{x} \pm SD$	Septiker $\bar{x} \pm SD$	Kontrollen $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
ISS	36,33 \pm 7,13	38,86 \pm 6,71	36,31 \pm 7,13	< 0,0001
GCS	10,34 \pm 4,63	9,81 \pm 5,02	10,35 \pm 4,63	< 0,0001
SAPS II	39,18 \pm 14,49	43,79 \pm 14,24	39,15 \pm 14,49	< 0,0001
AIS Abdomen	1,57 \pm 1,76	1,95 \pm 1,88	1,57 \pm 1,76	< 0,0001
AIS Extremitäten	2,66 \pm 1,47	2,69 \pm 1,43	2,66 \pm 1,47	0,4243
AIS Gesicht	1,41 \pm 1,53	1,41 \pm 1,51	1,41 \pm 1,53	0,6417
AIS Schädel	1,88 \pm 1,86	2,09 \pm 1,91	1,88 \pm 1,86	< 0,0001
AIS Thorax	3,04 \pm 1,33	3,22 \pm 1,34	3,04 \pm 1,33	< 0,0001
AIS Weichteile	2,18 \pm 0,89	2,26 \pm 0,8	2,18 \pm 0,89	0,0131

Tabelle 3-65: Parameterverteilung der Verletzungsschwere – Differentialdiagnose Teil II

Parameter (in Punkten)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Sofa-Score	0 - 4, n (%)	7 (8,2)	887 (8,1)	0,2259
	> 4 – 15, n (%)	10 (11,8)	635 (4,6)	
	Kein Messwert, n (%)	68 (80,0)	9.473 (87,4)	
	$\bar{x} \pm SD$	6,5 \pm 3,6	4,0 \pm 1,1	< 0,0001

Tabelle 3-66: Parameterverteilung der Vorerkrankung - Differentialdiagnose

Parameter	Ja/ Nein	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Vorerkrankung Alkoholabusus	Ja, n (%)	12 (14,1)	1.537 (14,4)	0,9611
	Nein, n (%)	73 (85,9)	9.458 (85,6)	
Vorerkrankung Atemwege	Ja, n (%)	7 (8,2)	566 (5,1)	0,4068
	Nein, n (%)	78 (91,8)	10.429 (94,9)	
Vorerkrankung Herz-Kreislauf	Ja, n (%)	17 (20,0)	1.562 (14,0)	0,2973
	Nein, n (%)	68 (80,0)	9.433 (86,0)	
Vorerkrankung Diabetes Mellitus	Ja, n (%)	10 (11,8)	678 (6,4)	0,2188
	Nein, n (%)	75 (88,2)	10.317 (93,7)	

Tabelle 3-67: Parameterverteilung der Wasser- und Elektrolythaushalt - Differentialdiagnose

Parameter (Einheit)	Wertebereich	Septiker	Kontrollen	p-Wert
Blutzucker* (mg/dl)	Alter (0-18): 60-100, n (%)	30 (35,2)	3.854 (35,7)	0,5874
	Alter (>18): 74-109, n (%)			
	Alter (0-18): >100, n (%)	54 (63,5)	6.941 (61,6)	
	Alter (>18): >109, n (%)			
	Alter (0-18): <60, n (%)	1 (1,2)	65 (0,6)	
	Alter (>18): <74, n (%)			
Kein Messwert, n (%)	0 (0)	135 (2,1)		
$\bar{x} \pm SD$		121,9 \pm 27,1	121,5 \pm 4,1	0,8152
Nettobilanz (ml)	≤ 2000 , n (%)	61 (71,8)	7.956 (75,2)	0,3404
	> 2000 , n (%)	13 (15,3)	1.434 (8,4)	
	Kein Messwert	11 (12,9)	1.605 (16,5)	
	$\bar{x} \pm SD$	509,9 \pm 1706,3	163,5 \pm 786,5	
ABE (mmol/l)	-22,5 - 1,6, n (%)	35 (41,2)	3.576 (34,4)	0,6249
	$> 1,6 - 3,8$, n (%)	23 (27,1)	3.638 (32,0)	
	$> 3,8 - 28,0$, n (%)	26 (30,6)	3.515 (30,3)	
	Kein Messwert, n (%)	1 (1,2)	266 (3,4)	
	$\bar{x} \pm SD$	2,67 \pm 3,65	2,84 \pm 0,57	
Ionisiertes Calcium (mmol/l)	0,65 - 1,13, n (%)	37 (43,5)	4.250 (38,2)	0,4084
	$> 1,13 - 1,17$, n (%)	24 (28,2)	3.219 (28,8)	
	1,17 - 1,86, n (%)	24 (28,2)	3.306 (30,0)	
	Kein Messwert, n (%)	0 (0)	220 (3,0)	
	$\bar{x} \pm SD$	1,14 \pm 0,08	1,15 \pm 0,01	

*Normbereiche aus dem Labor der UMM

3.4.2.1 Univariable Analysen – Differentialdiagnosemodell

Die univariablen Analysen der einzelnen Parameter gliedern sich auch bei dem Differentialdiagnoseansatz in 15 Funktionsbereiche mit jeweils 2-15 verschiedenen Parametern je Bereich.

Signifikante Einflüsse der einzelnen Parameter hinsichtlich des Outcomes Sepsis wurden für jeden Parameter einzeln in bestmöglicher Kategorisierung und in stetigen Messwerten, analysiert.

Die Demographischen Daten zeigen keine Signifikanzen zum Outcome Sepsis (Abb. 3-23).

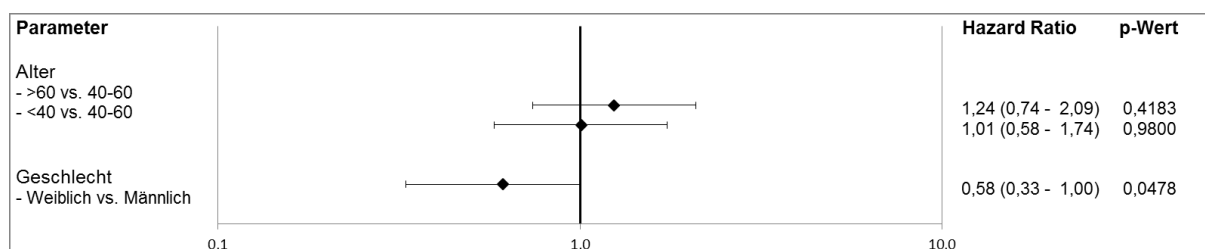


Abb. 3-23: Univariable Analysen der Demographischen Daten - Differentialdiagnose

In dem Bereich Atemfunktion sind die Parameter AMV exp. Gesamt, das Produkt aus AMV exp. Gesamt und pCO₂, FiO₂ und Laktat signifikant für das Auftreten der Sepsis innerhalb der folgenden 24 Stunden (Abb. 3-24, Abb. 3-25).

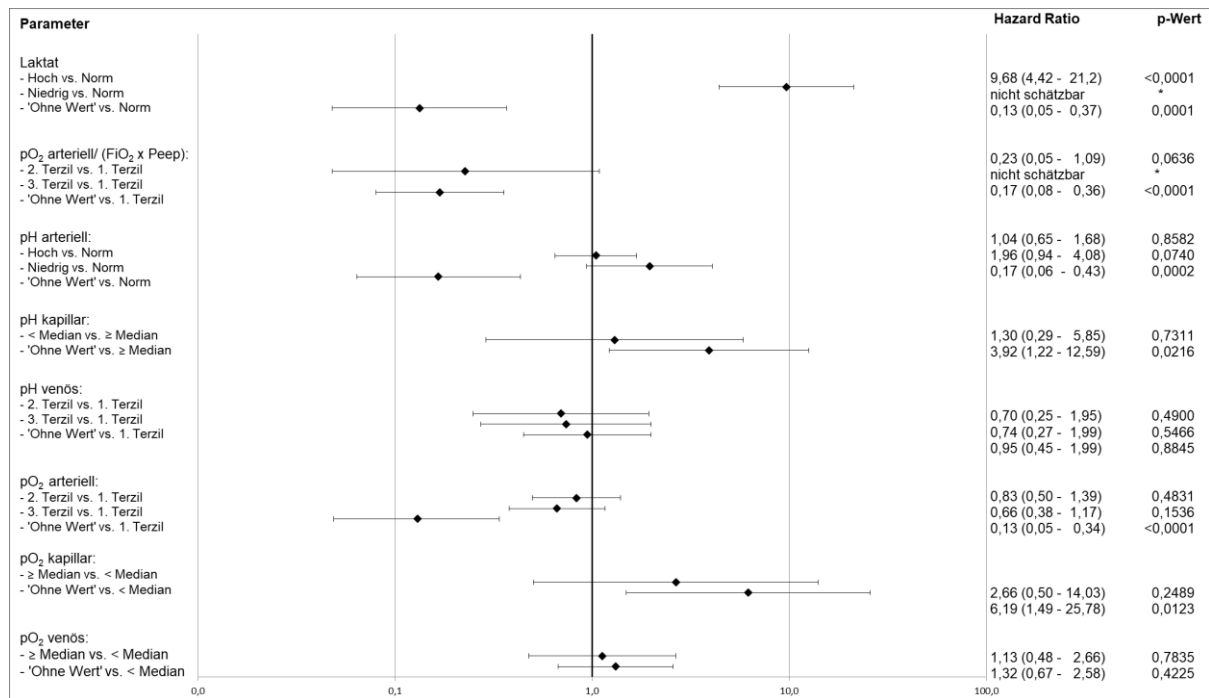


Abb. 3-24: Univariablen Analysen der Atemfunktion Teil I – Differentialdiagnose

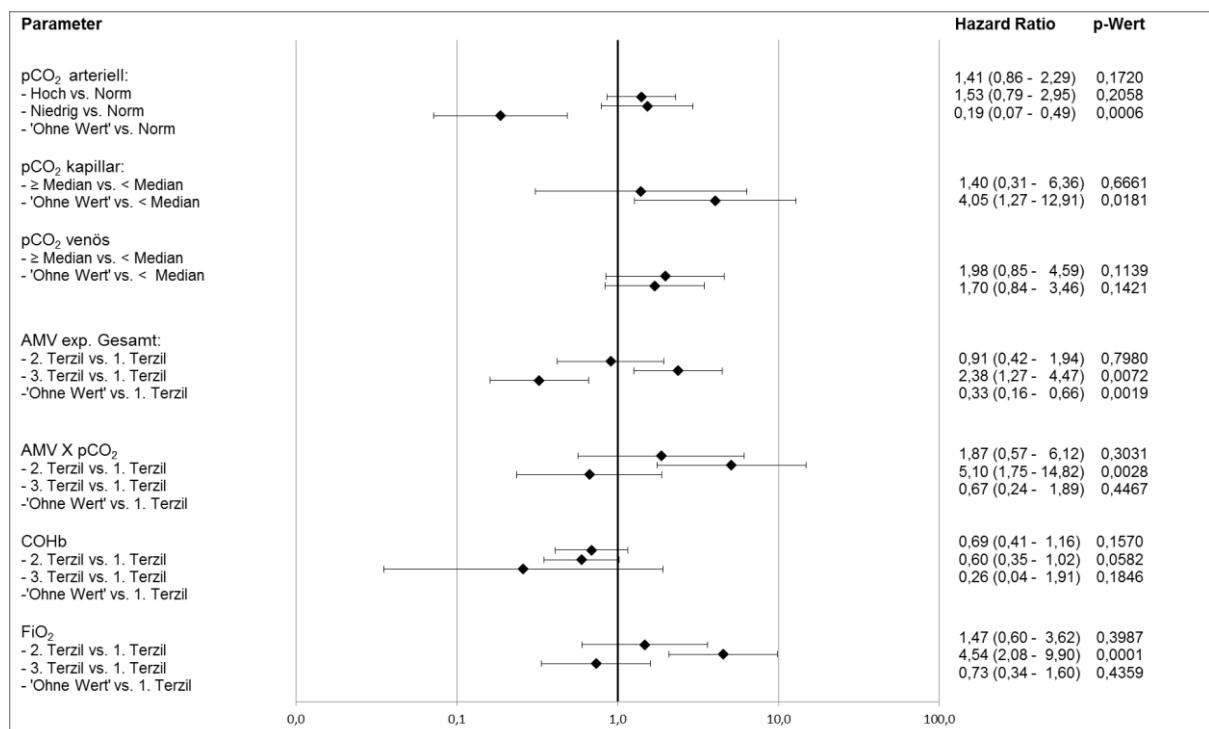


Abb. 3-25: Univariable Analysen der Atemfunktion Teil II - Differentialdiagnose

Die univariablen Analysen zeigen für den Parameter aPTT im Bereich Gerinnung Signifikanzen (3. Terzil vs. 1. Terzil) (Abb. 3-26).

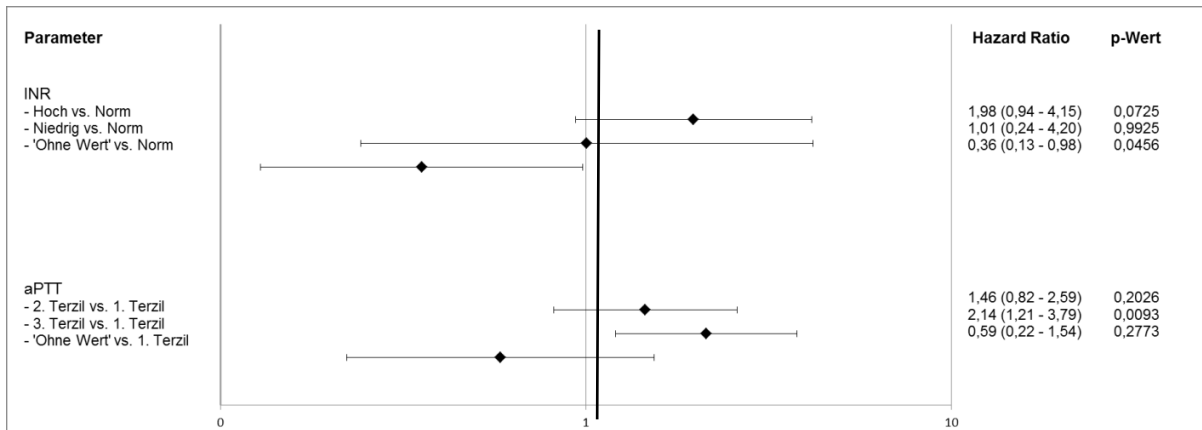


Abb. 3-26: : Univariable Analysen der Gerinnung - Differentialdiagnose

Im Bereich der hämatologischen Parameter sind im Differentialdiagnoseansatz bei den Parametern Hb, Leukozyten und Thrombozyten Signifikanzen zu erkennen (Abb. 3-27).

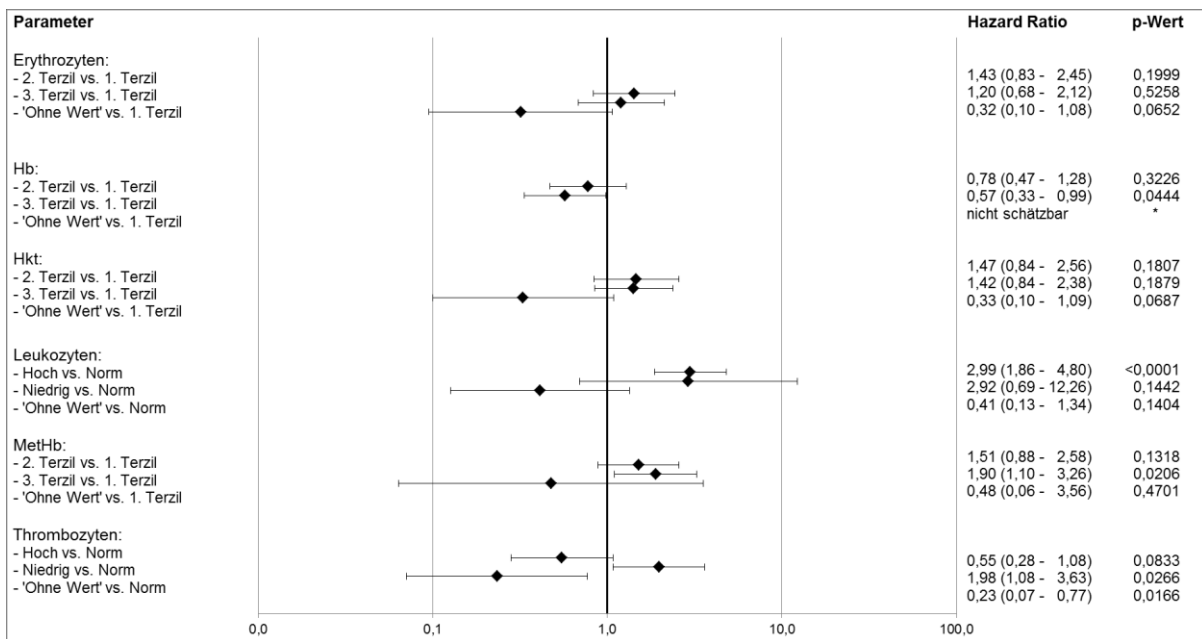


Abb. 3-27: Univariable Analysen der Hämatologischen Parameter - Differentialdiagnose

Im Herz-Kreislauf Bereich spielen die Gabe der Katecholamine, die erhöhte Herzfrequenz und der niedrige Blutdruck invasiv diastolisch eine signifikante Rolle zur Sepsis (Abb. 3-28).

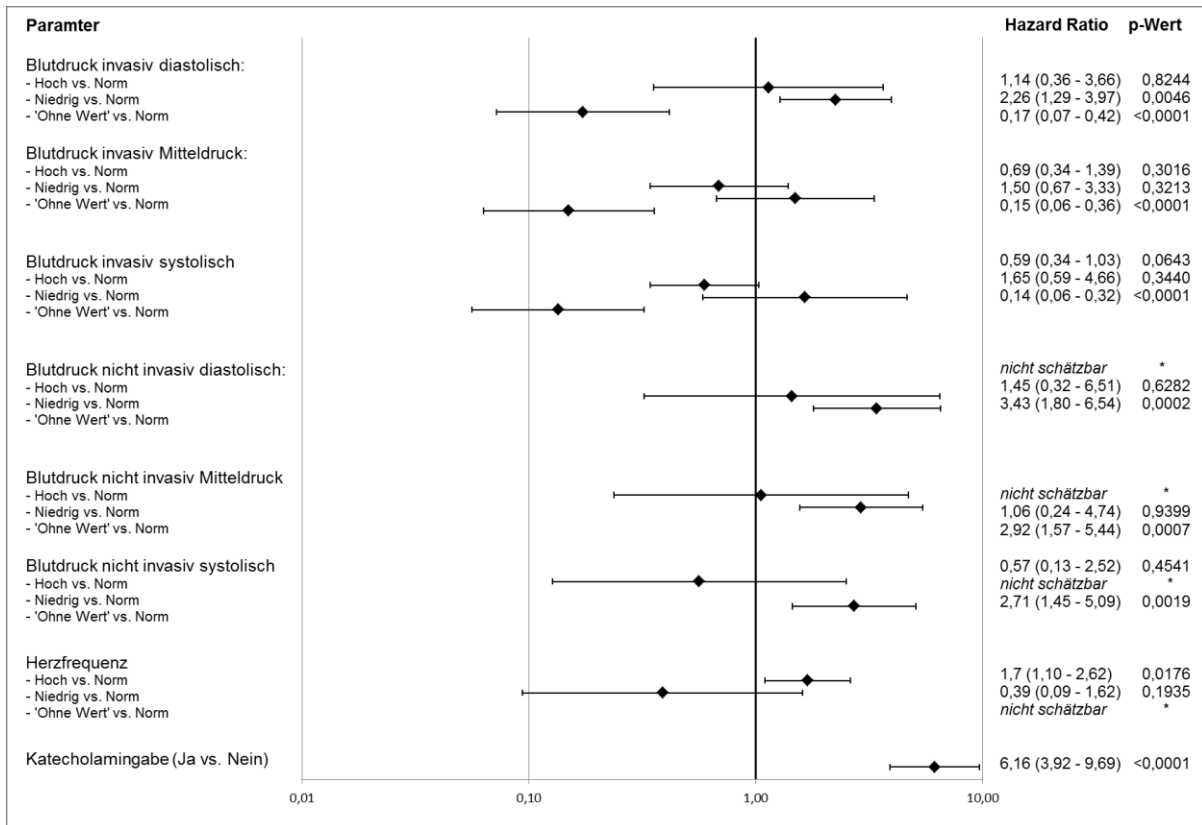


Abb. 3-28: Univariable Analysen der Herz-Kreislauf-Funktion - Differentialdiagnose

Eine erhöhte Temperatur ist im Differentialdiagnoseansatz signifikant zur Sepsisdiagnose (Abb. 3-29).

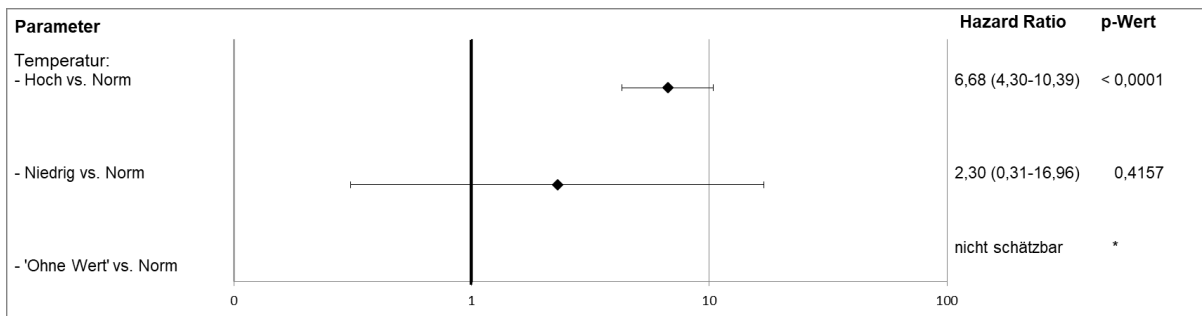


Abb. 3-29: Univariable Analyse der Temperatur - Differentialdiagnose

Die Erhebung der Sepsisbiomarker sind signifikant zur Diagnose der Sepsis (Abb. 3-30).

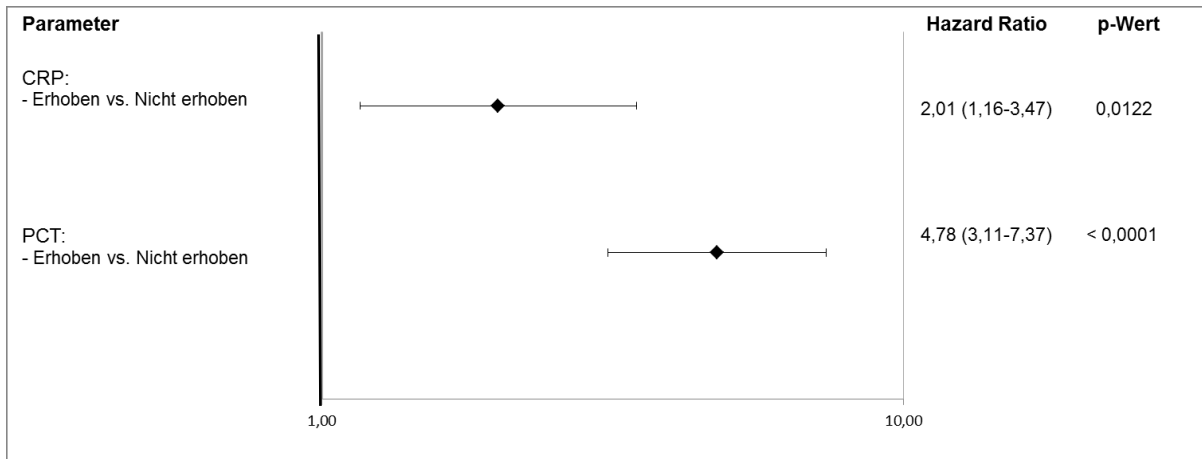


Abb. 3-30: Univariable Analysen der Sepsis Biomarker – Differentialdiagnose

Alle Parameter der Leber- und Magendarmfunktionen sind bis auf erhöhte Billirubinwerte nicht signifikant zur Diagnose der Sepsis (Abb. 3-31).

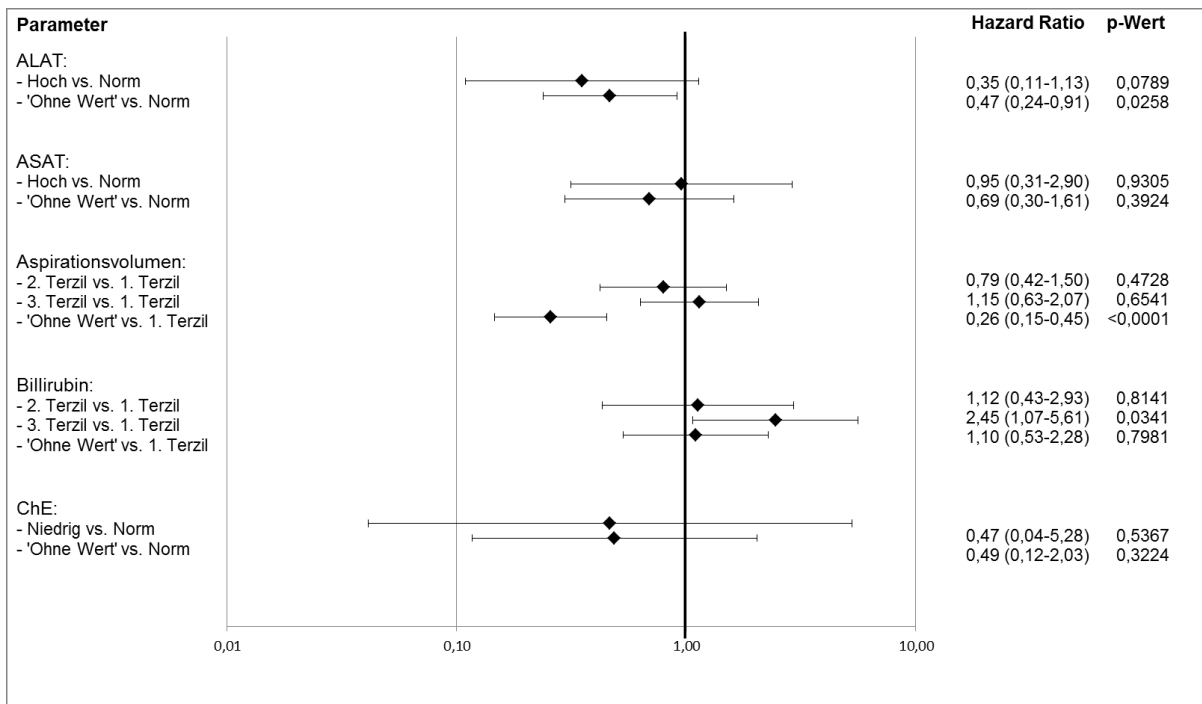


Abb. 3-31: Univariable Analysen der Leber- und Magendarmfunktionen - Differentialdiagnose

Im Bereich des Neurologischen Status sind erhöhte Ramsay-Skala-Werte signifikant für die Diagnose der Sepsis (Abb. 3-32). Der GCS-Score wurde bei Aufnahme erhoben.

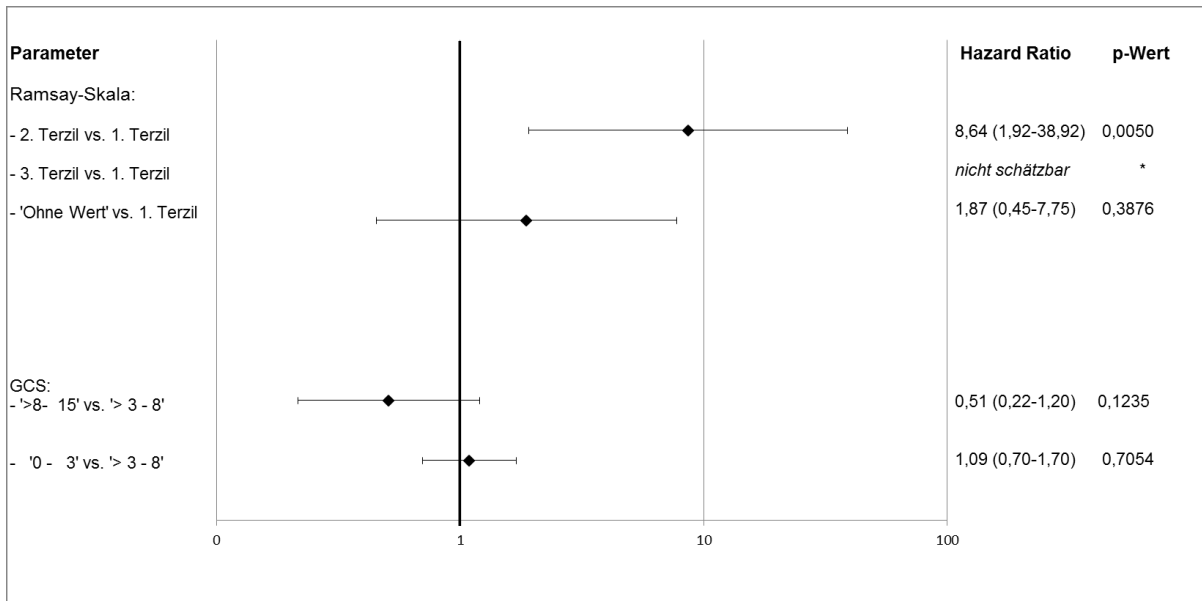


Abb. 3-32: Univariable Analysen des Neurologischen Status - Differentialdiagnose

Erhöhte Parameter der Nierenfunktion zeigen sich signifikant zur Diagnose der Sepsis (Abb. 3-33).

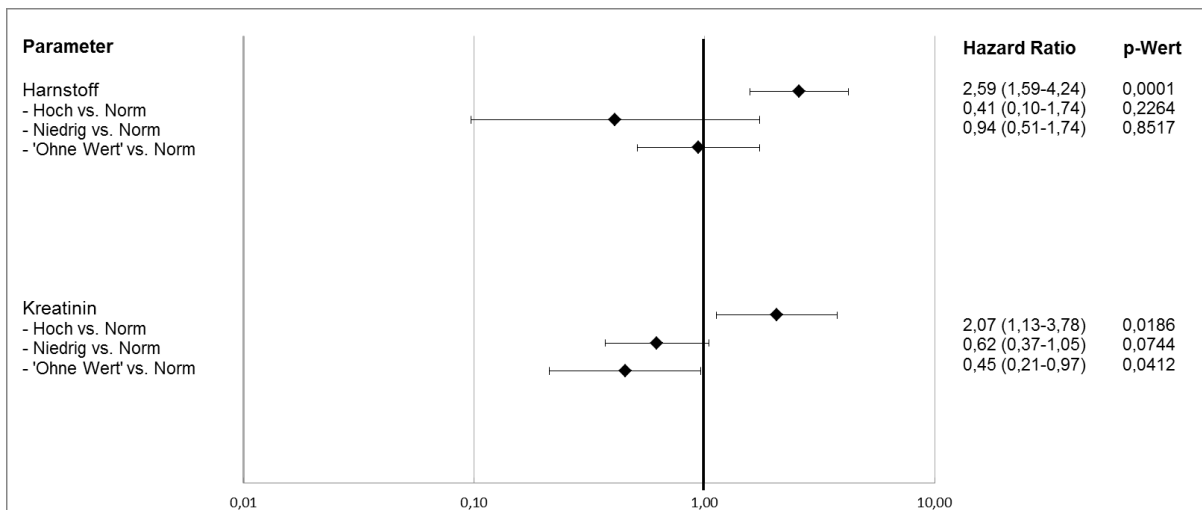


Abb. 3-33: Univariable Analysen der Nierenfunktion - Differentialdiagnose

Alle Kategoriemöglichkeiten der SIRS Parameter zeigen Signifikanzen hinsichtlich der Sepsis (Abb. 3-34).

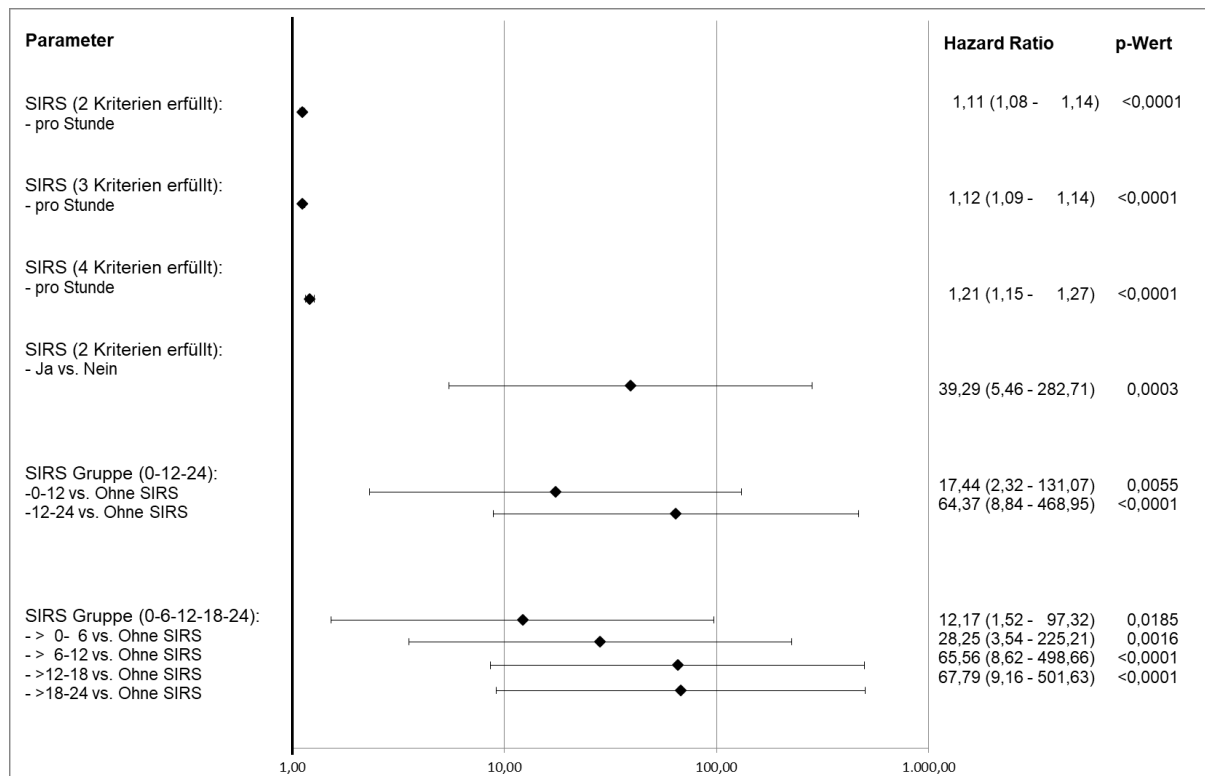


Abb. 3-34: Univariable Analysen des SIRS (SIRS Gruppen werden als Stunden ausgewiesen) – Differentialdiagnose

Weiterführende Analysen zeigen, dass SIRS umso signifikanter wird, je näher sie an der Sepsis ist (Tabelle 3-68).

Tabelle 3-68: SIRS Analysen im Differentialdiagnoseansatz- Niveau des SIRS - \bar{x} = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Parameter	Effekt	Septiker $\bar{x} \pm SD$	Kontrollen $\bar{x} \pm SD$	OR unadjustiert	p-Wert un- adjustiert	OR adjustiert*	p-Wert adjustiert
Niveau (0-24 h v. Sepsis)	pro Punkt	2,103± 0,789	1,181± 0,119	3,30 (2,55 - 4,26)	<0,0001	1,89 (1,34 – 2,66)	0,0003
Niveau (20-24 h v. Sepsis)	pro Punkt	1,899± 1,028	1,172± 0,093	2,09 (1,69 - 2,59)	<0,0001	1,23 (0,94 – 1,62)	0,1380
Niveau (16-20 h v. Sepsis)	pro Punkt	1,949± 1,052	1,173± 0,110	2,19 (1,77 - 2,71)	<0,0001	1,30 (1,00 – 1,71)	0,0547
Niveau (12-16 h v. Sepsis)	pro Punkt	1,984± 1,019	1,184± 0,114	2,22 (1,79 - 2,74)	<0,0001	1,34 (1,03 – 1,75)	0,0315
Niveau (8-12 h v. Sepsis)	pro Punkt	2,118± 0,949	1,179± 0,148	2,49 (2,01 – 3,08)	<0,0001	1,55 (1,18 – 2,03)	0,0018
Niveau (4-8 h v. Sepsis)	pro Punkt	2,265± 0,911	1,179± 0,165	2,86 (2,30 - 3,56)	<0,0001	1,83 (1,38 – 2,43)	<0,0001
Niveau (0-4 h v. Sepsis)	pro Punkt	2,405± 0,910	1,198± 0,155	3,20 (2,56 - 3,99)	<0,0001	1,90 (1,42 – 2,55)	<0,0001

* adjustiert zum Modell ,Alle Parameter ohne PCT, CRP und venöse und kapillare Messungen (Kapitel 3.4.2.2)

Des Weiteren wurden Analysen hinsichtlich der einzelnen Kriterien Kombinationen ausgeführt. Zu sehen ist, dass jede Kombination der SIRS-Kriterien eine Signifikanz hinsichtlich der Sepsis aufzeigt (Tabelle 3-69). Besonders die Kombination Tachypnoe & Tachykardie zeigt im Mittel einen Unterschied von 1,23 (Septiker: 2,04-Kontrollen 0,81=1,23) Punkteinheiten zwischen Septikern und Kontrollen.

Tabelle 3-69: SIRS-Analysen im Differentialdiagnoseansatz- differenziert nach Kriterien - \bar{x} = Mittelwert

Parameter	Effekt	Septiker \bar{x}	Kontrollen \bar{x}	OR unadjustiert	p-Werte un- adjustiert	OR adjustiert*	p- Werte adjustiert
Tachypnoe & Tachykardie	pro Einheit	2,04	0,81	1,54 (1,36 – 1,73)	<0,0001	1,12 (0,96–1,31)	0,1589
Tachypnoe & Leukozytose/ Leukopenie	pro Einheit	1,31	0,53	1,42 (1,25 – 1,60)	<0,0001	1,17 (1,02–1,36)	0,0302
Tachypnoe & Temperatur	pro Einheit	1,39	0,33	1,78 (1,57 – 2,02)	<0,0001	1,24 (1,06–1,46)	0,0067
Tachykardie& Leukozytose/ Leukopenie	pro Einheit	1,05	0,44	1,36 (1,19 – 1,55)	<0,0001	1,11 (0,96–1,30)	0,1707
Tachykardie& Temperatur	pro Einheit	1,14	0,28	1,73 (1,51 – 1,97)	<0,0001	1,23 (1,04-1,45)	0,0174
Leukozytose/ Leukopenie & Temperatur	pro Einheit	0,84	0,18	1,69 (1,46 – 1,96)	<0,0001	1,38 (1,16-1,63)	0,0003

*adjustiert zum Modell ,Alle Parameter ohne PCT, CRP und venöse und kapillare Messungen (Kapitel 3.4.2.2)

Die Therapie der Patienten mit Erythrozytengaben ist signifikant zur Diagnose der Sepsis (Abb. 3-35).

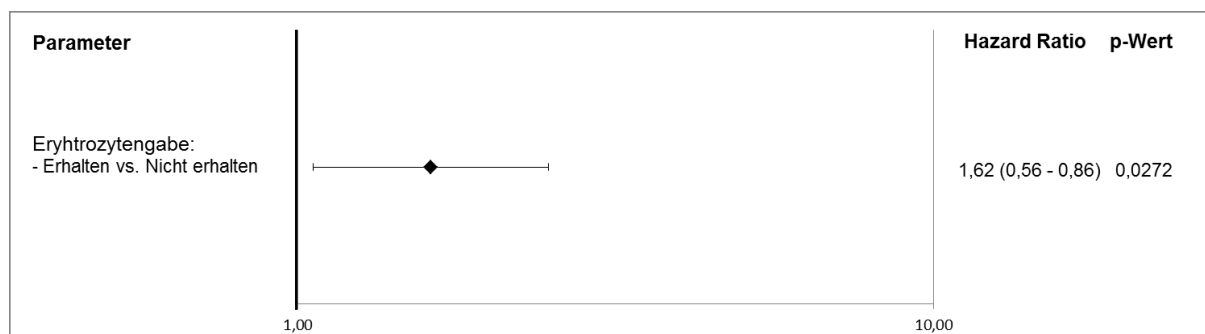


Abb. 3-35: Univariable Analyse der Therapie - Differentialdiagnose

Alle Scores der Verletzungsschwere, bis auf den SOFA-Score sind Messungen zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten. Der AIS Abdomen, der ISS und der SAPSII Score zeigen signifikante Werte zur Diagnose der Sepsis (Abb. 3-36).

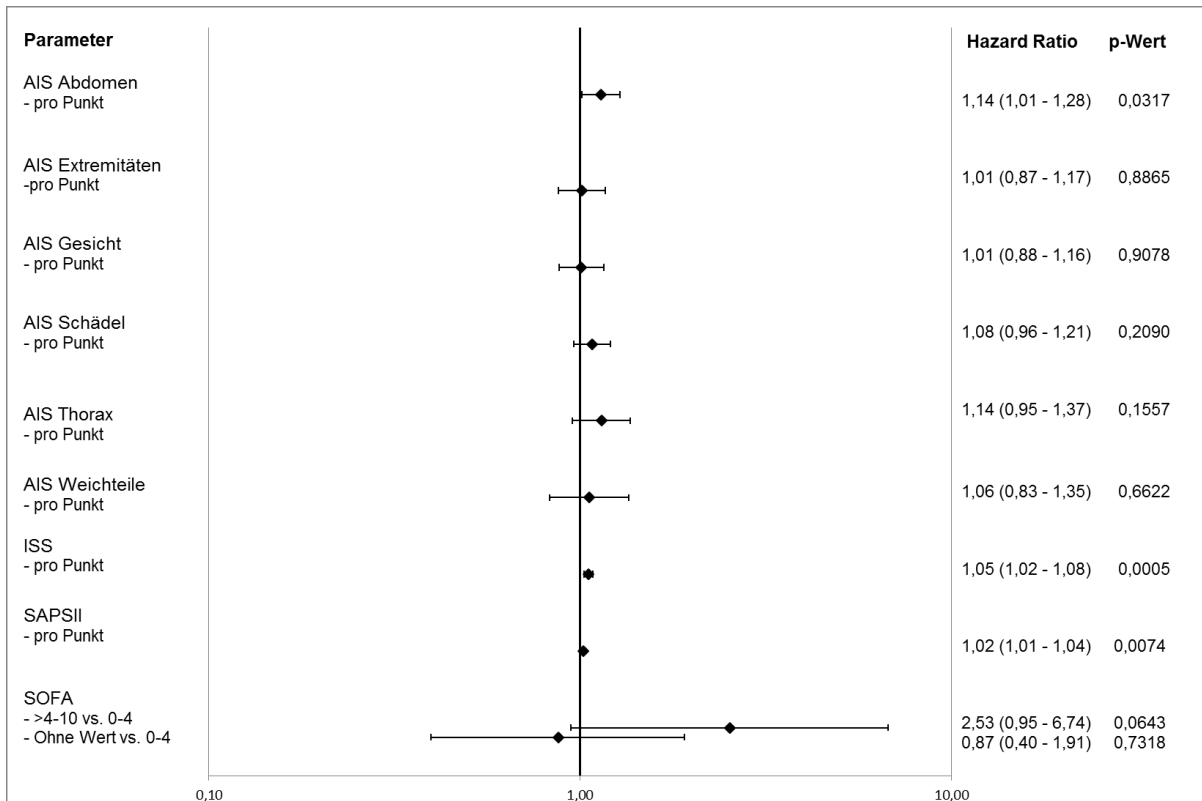


Abb. 3-36: Univariable Analysen der Verletzungsschwere - Differentialdiagnose

Im Bereich der Vorerkrankungen ist die Vorerkrankung Diabetes Mellitus signifikant zur Diagnose Sepsis (Abb. 3-37). Die Vorerkrankungen wurden bei Aufnahme erhoben.

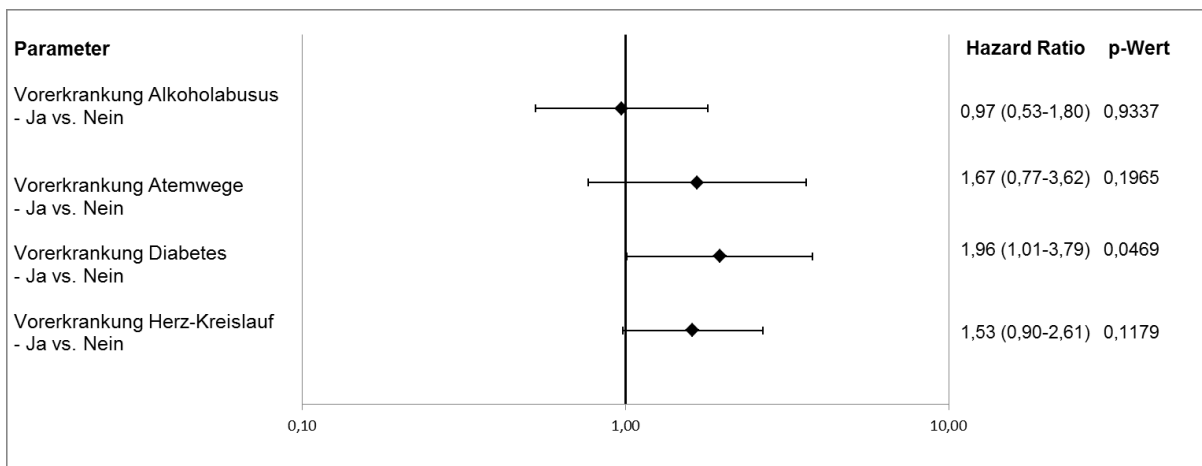


Abb. 3-37: Univariable Analysen der Vorerkrankungen - Differentialdiagnose

Die Parameter des Wasser und Elektrolythaushalts zeigen keine Signifikanzen hinsichtlich der Sepsis (Abb. 3-38).

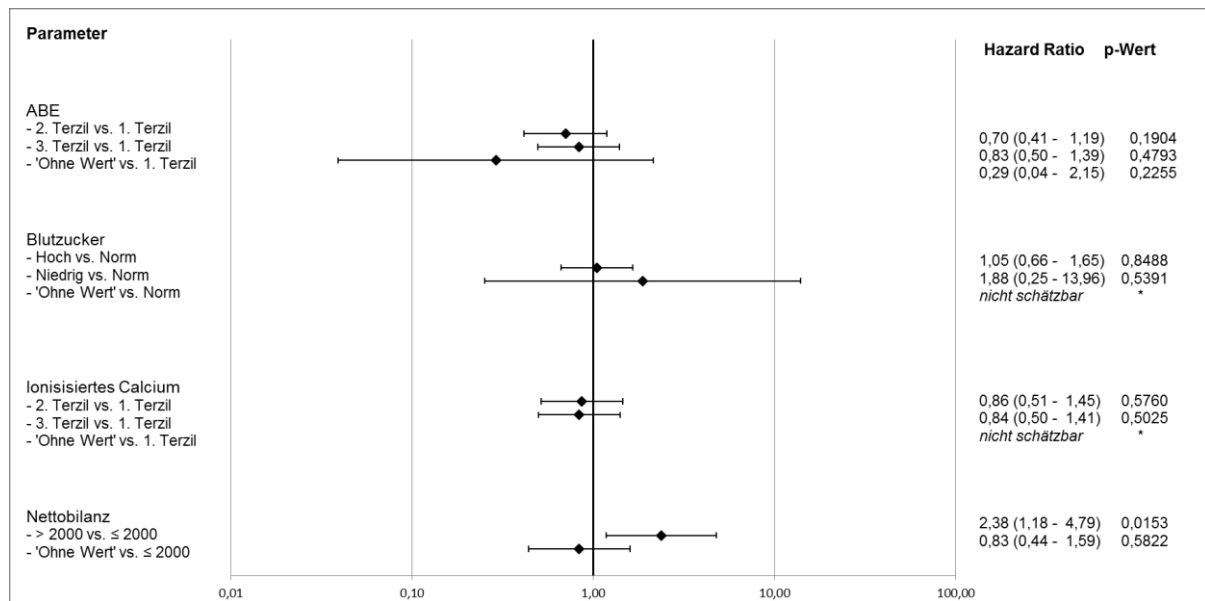


Abb. 3-38: Univariable Analysen des - Wasser- und Elektrolythaushalt

Die univariablen Analysen des Differentialdiagnoseansatzes zeigen vor allem, dass die Parameter der Bereiche Nierenfunktion und Atemfunktion die meisten signifikanten Parameter zur Sepsis beinhalten.

3.4.2.2 Multivariable Analysen - Differentialdiagnosemodell

Multivariable Modelle, die die Differentialdiagnose Sepsis versus nicht Sepsis kurz vor dem Eintreten der Sepsis zeigen, wurden mit 24 verschiedenen Ansätzen gebildet (Tabelle 3-70).

Tabelle 3-70: Multivariable Analysen der Differentialdiagnosemodelle - Bewertung der Modelle mit statistischen Maßen – Selektionsmethoden: B=Backward, S=Stepwise, F=Forward

Nr.	Ansätze der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Parameter ausgewählt / # Parameter im Modell	-2Log L	AIC	SBC
1	Alle Parameter	B	12/ 60	580,688	628,688	687,312
2	Alle Parameter – SIRS-Zeit (min. 3 Kriterien erfüllt)	B	12/ 60	583,554	627,554	681,293
3	Alle Parameter – SIRS-Zeit (min. 4 Kriterien erfüllt)	B	13/ 60	580,850	626,850	683,031
4	Alle Parameter – SIRS-Gruppe zwingen (Gruppe 0-6-12-18-24)	S, B	12/ 60	573,094	623,094	684,161
5	Alle Parameter - SIRS zwingen	B	12/ 60	585,888	629,888	683,626
6	Alle Parameter – SIRS-Niveau	B	11/ 60	584,043	626,043	677,339
7	Alle Parameter – SIRS-Niveau - ohne CRP & PCT	B	9/ 58	608,755	642,755	684,281
8	Alle - SIRS Niveau gesplittet	B, F	11/ 65	577,484	619,484	670,779
9	Alle Parameter – SIRS-Niveau 8-4 Std. vor der Sepsis	B	11/ 60	579,331	621,331	672,627

Nr.	Ansätze der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Parameter ausgewählt / # Parameter im Modell	-2Log L	AIC	SBC
10	Alle Parameter – SIRS-Niveau 8-4 Std. vor der Sepsis - ohne CRP & PCT	B	9/ 58	603,604	637,604	679,129
11	Alle Parameter - SIRS-Niveau 8-4 Std. vor der Sepsis - ohne CRP & PCT & venös & kapillar	B	9/ 52	603,604	637,604	679,129
12	Alle Parameter - SIRS-Kriterien differenziert	B	12/ 65	579,339	623,339	677,077
13	Alle Parameter - SIRS-Kriterien differenziert - ohne CRP & PCT	S, F, B	7/ 63	610,307	642,307	681,389
14	Alle Parameter – SIRS-Kriterien differenziert - ohne CRP & PCT & venös & kapillar	S, F, B	7/ 57	610,307	642,307	681,389
15	Alle Parameter die signifikant in der univariablen Analyse waren	S, F, B	9/ 37	596,777	632,777	676,745
16	Je Bereich der signifikanteste Parameter	B	6/ 15	631,485	653,485	680,354
17	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,1$)	B	7/ 18	634,614	656,614	683,483
18	Etablierte Parameter (akzeptabel bis $p=0,3$)	S, F, B	9/ 18	626,424	656,424	693,064
19	Exotische Parameter	S, F, B	6/ 21	655,964	671,964	691,506
20	Kreislauf Parameter	S, F, B	5/ 27	670,000	694,000	723,312
21	Alle Parameter - ohne CRP & PCT	B	7/ 58	621,524	647,524	679,278
22	Alle Parameter - ohne venös und kapillar	B	12/ 54	580,688	628,688	687,312
23	Alle Parameter (ohne Selektion)	ohne Selektion	60/ 60	506,992	754,992	1 057,882
24	Parameter die in mindestens 10 Modellen selektiert wurden	ohne Selektion	14/ 14	580,184	632,184	695,693

Mit dem Akaike Informations Kriterium (AIC) ist der Modellansatz 8 als statistisch bestes Modell bewertet worden. Dieses Modell beinhaltet insgesamt 65 Parameter des klinischen Alltags der Intensivstation. Dabei wurde der Parameter SIRS in 4-Stunden-Intervalle, die jeweils als Niveau dargestellt wurden, abgebildet. Parameter, die mit Hilfe der Selektionsmethode „Backward“ und „Forward“ ausgewählt wurden, sind: Niveau (4 bis 0 Stunden vor der Sepsis), Temperatur, PCT, CRP, Laktat, Erythrozytengabe, Produkt aus AMV und pCO_2 , FiO_2 , ABE, GCS und der Score AIS Schädel. Der Nachteil des ausgewählten SIRS-Niveau-Intervalls in diesem Modell ist der, dass zukünftige Werte, also auch Werte nach einer Sepsisdiagnose, zur Berechnung des Wertes benötigt werden (Abschnitt 2.4.2). In Tabelle 3-70 und Tabelle 3-71 sind Einzelheiten des statistisch besten Modells aufgeführt.

Ergebnisse aus Tabelle 3-70: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Modell 8 mit der Selektionsmethode Backward oder Forward

Nr.	Ansatz der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	SBC
8	Alle Parameter - SIRS-Niveau gesplittet	Backward, Forward	65	11	577,484	619,484	670,779

Tabelle 3-71: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Statistiken zu Modell 8 mit der Selektionsmethode Backward und Forward

Parameter	Effekt	Regressionskoeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
Niveau - (4 - 0 Std. vor der Sepsis)	pro Punkt	0,61367	1,85 (1,40- 2,44)	< 0,0001
Temperatur	hoch vs. normal	1,07125	2,92 (1,73- 4,94)	0,0010
	niedrig vs. normal	-0,11834	0,89 (0,11- 7,19)	
	,kein Wert' vs. normal	-9,38394	*	
PCT	,erhoben' vs. ,nicht erhoben'	1,13643	3,12 (1,89- 5,13)	< 0,0001
CRP	,erhoben' vs. ,nicht erhoben'	1,08462	2,96 (1,58- 5,55)	0,0007
Laktat	hoch vs. normal	1,33949	3,82 (1,47- 9,90)	0,0024
	,kein Wert' vs. normal	-1,23443	0,29 (0,09- 0,90)	
EK Gabe	,erhalten' vs. ,nicht erhalten'	0,46757	1,60 (0,99- 2,58)	0,0560
AMV X pCO ₂	1. Terzil vs. 2. Terzil	-0,17223	0,84 (0,24- 2,90)	0,0280
	3. Terzil vs. 2. Terzil	0,83591	2,31 (1,02- 5,21)	
	,kein Wert' vs. 2. Terzil	0,05265	1,05 (0,48- 2,31)	
FiO ₂	2. Terzil vs. 1. Terzil	0,29467	1,34 (0,53- 3,40)	0,0005
	3. Terzil vs. 1. Terzil	1,32443	3,76 (1,62- 8,73)	
	,kein Wert' vs. 1. Terzil	0,19318	1,21 (0,53- 2,77)	
ABE	2. Terzil vs. 1. Terzil	-0,28531	0,75 (0,43- 1,31)	0,0825
	3. Terzil vs. 1. Terzil	-0,77796	0,46 (0,25- 0,84)	
	,kein Wert' vs. 1. Terzil	-0,98268	0,37 (0,04- 3,40)	
GCS	,3-8' vs. ,9-12'	1,03096	2,80 (1,09- 7,20)	0,0171
	,13-15' vs. ,9-12'	0,31401	1,37 (0,55- 3,38)	
AIS Schädel	pro Punkt	0,19675	1,22 (1,05- 1,41)	0,0086

Im zweitbesten statistischen Modell wurde nur eine Berechnung des Niveaus 4-8 Stunden vor der Sepsisdiagnose zugelassen. Das Intervall dieses Niveaus ist der Sepsisdiagnose am nächsten und benötigt gleichzeitig zur Berechnung keine Werte nach der Sepsisdiagnose. Es wurden dieselben Parameter herangezogen, die auch im statistisch besten Modell ausgewählt wurden (Tabelle 3-71 versus Tabelle 3-72), jedoch mit dem Unterschied, dass in Modell 9 das Niveau 8-4 Stunden den Parameter Niveau 4-0 Stunden vor der Sepsis ersetzt.

Ergebnisse aus Tabelle 3-70: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Modell 9 mit den Selektionsmethoden Backward

Nr.	Ansatz der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	SBC
9	Alle Parameter - SIRS-Niveau 8-4 Std. vor der Sepsis	Backward	60	11	579,331	621,331	672,627

Tabelle 3-72: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Statistiken zu Modell 9 mit der Selektionsmethode Backward

Parameter	Effekt	Regressions- koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
Niveau - (8 - 4 Std. vor der Sepsis)	pro Punkt	0.56012	1,76 (1,34- 2,28)	< 0,0001
Temperatur	hoch vs. normal	1.30990	3,71 (2,28- 6,03)	< 0,0001
	niedrig vs. normal	0.36145	1,44 (0,18-11,48)	
	,kein Wert' vs. normal	-9.17850	*	
PCT	,erhoben' vs. ,nicht erhoben'	1.10130	3,01 (1,82- 4,96)	< 0,0001
CRP	,erhoben' vs. ,nicht erhoben'	1.10122	3,01 (1,60- 5,64)	0,0006
Laktat	hoch vs. normal	1.46631	4,33 (1,68-11,17)	0,0008
	,kein Wert' vs. normal	- 1.29828	0,27 (0,09- 0,84)	
EK Gabe	erhalten' vs. 'nicht erhalten'	0.49861	1,65 (1,02- 2,66)	0,0418
AMV X pCO ₂	1. Terzil vs. 2. Terzil	-0.22064	0,80 (0,23- 2,75)	0,0391
	3. Terzil vs. 2. Terzil	0.77681	2,17 (0,97- 4,90)	
	,kein Wert' vs. 2. Terzil	0.01594	1,02 (0,47- 2,22)	
FiO ₂	2. Terzil vs. 1. Terzil	0.29207	1,34 (0,53- 3,38)	0,0006
	3. Terzil vs. 1. Terzil	1.30764	3,70 (1,59- 8,58)	
	,kein Wert' vs. 1. Terzil	0.18632	1,20 (0,53- 2,76)	
ABE	2. Terzil vs. 1. Terzil	-0.27929	0,76 (0,43- 1,32)	0,0633
	3. Terzil vs. 1. Terzil	-0.81677	0,44 (0,24- 0,80)	
	,kein Wert' vs. 1. Terzil	-0.76493	0,47 (0,05- 4,09)	
GCS	,3-8' vs. ,9-12'	1.05864	2,88 (1,12- 7,41)	0,0125
	,13-15' vs. ,9-12'	0.31873	1,38 (0,56-3,40)	
AIS Schädel	pro Punkt	0.19700	1,22 (1,05- 1,41)	0,0081

Um sehen zu können, welche SIRS-Kriterien in Kombination ausschlaggebend für die Differentialdiagnose ‚Sepsis‘ versus ‚keine Sepsis‘ sind, wurde ein Modell gebildet, das die SIRS-Kriterien in einzelne Kriterien differenziert. In diesem Modell wurden 12 Parameter selektiert. Zu den ausgewählten Parametern gehört neben den Parametern, die auch in Modell 9 ausgewählt wurden, der Parameter: Katecholamingabe. Das SIRS, welches in dieser Selektion als differenzierte Kriterien zur Auswahl stand wurde in der Kombination Leukozyten & Temperatur ausgewählt (Tabelle 3-70, Tabelle 3-73).

Ergebnisse aus Tabelle 3-70: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Modell 12 mit der Selektionsmethode Backward

Nr.	Ansatz der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	SBC
12	Alle Parameter - SIRS-Kriterien differenziert	Backward	65	12	579,339	623,339	677,077

Tabelle 3-73: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Statistiken zu Modell 12 mit der Selektionsmethode Backward

Parameter	Effekt	Regressions- koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
SIRS-Kriterien (Leukozyten & Temperatur)	pro Stunde	0,28777	1,33 (1,13- 1,58)	0,0008
Temperatur	hoch vs. normal	1,41071	4,10 (2,53- 6,64)	< 0,0001
	niedrig vs. normal	0,25954	1,30 (0,16-10,27)	
	„kein Wert“ vs. normal	-10,08461	*	
PCT	„erhoben“ vs. „nicht erhoben“	1,12630	3,08 (1,86- 5,13)	< 0,0001
CRP	„erhoben“ vs. „nicht erhoben“	1,12677	3,09 (1,64- 5,80)	0,0005
Laktat	hoch vs. normal	1,39037	4,02 (1,54-10,50)	0,0008
	„kein Wert“ vs. normal	-1,46016	0,23 (0,07- 0,72)	
EK Gabe	„erhalten“ vs. „nicht erhalten“	0,60823	1,84 (1,13- 2,98)	0,0135
AMV X pCO ₂	1. Terzil vs. 2. Terzil	-0,15358	0,86 (0,25- 2,94)	0,0123
	3. Terzil vs. 2. Terzil	0,89742	2,45 (1,09- 5,52)	
	„kein Wert“ vs. 2. Terzil	0,02927	1,03 (0,47- 2,26)	
FiO ₂	2. Terzil vs. 1. Terzil	0,13138	1,14 (0,45- 2,90)	0,0004
	3. Terzil vs. 1. Terzil	1,23785	3,45 (1,46- 8,13)	
	„kein Wert“ vs. 1. Terzil	0,02338	1,02 (0,44- 2,38)	
ABE	2. Terzil vs. 1. Terzil	-0,24834	0,78 (0,45- 1,36)	0,0413
	3. Terzil vs. 1. Terzil	-0,86714	0,42 (0,23- 0,77)	
	„kein Wert“ vs. 1. Terzil	-0,96341	0,38 (0,04- 3,50)	
GCS	„3-8“ vs. „9-12“	1,02908	2,80 (1,07- 7,35)	0,0214
	„13-15“ vs. „9-12“	0,34293	1,41 (0,55- 3,60)	
AIS Schädel	pro Punkt	0,21487	1,24 (1,07- 1,44)	0,0044
Katecholamingabe	erhalten“ vs. „nicht erhalten“	0,69868	2,01 (1,19- 3,39)	0,0089

Mit Ausschluss der Infektparameter CRP- und PCT, die nur erhoben wurden wenn es eine ärztliche Anordnung gab, und dem Ausschluss der SIRS-Niveaus kurz vor der Sepsis wurde ein Modell gebildet der aus neun Parametern besteht: Niveau (4-8 Std. vor der Sepsis), Temperatur, Laktat, Erythrozytengabe, das Produkt aus AMV und pCO₂, FiO₂, Katecholamingabe, GCS und AIS Schädel. In Tabelle 3-70 und Tabelle 3-74 sind die Statistiken des Modells aufgeführt.

Ergebnisse aus Tabelle 3-70: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Modell 10 mit Selektionsmethode Backward

Nr.	Ansatz der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Para- meter im Modell	# Para- meter ausgewählt	-2 Log L	AIC	SBC
10	Alle Parameter - SIRS-Niveau 8-4 Std. vor der Sepsis - ohne CRP & PCT	Backward	58	9	603,604	637,604	679,129

Tabelle 3-74: Multivariable Analyse der Differentialdiagnosemodelle - Statistiken zu Modell 10 mit der Selektionsmethode Backward

Parameter	Effekt	Regressions- koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
Niveau - (8 - 4 Std. vor der Sepsis)	pro Punkt	0,58618	1,80 (1,37- 2,36)	< 0,0001
Temperatur	hoch vs. normal	1,38855	4,01 (2,48- 6,50)	< 0,0001
	niedrig vs. normal	0,03660	1,04 (0,13- 8,52)	
	‚kein Wert‘ vs. normal	-9,15334	*	
Laktat	hoch vs. normal	1,63684	5,14 (2,05-12,90)	0,0002
	‚kein Wert‘ vs. normal	-1,32175	0,27 (0,09- 0,83)	
EK Gabe	‚erhalten‘ vs. ‚nicht erhalten‘	0,40560	1,50 (0,94- 2,39)	0,0880
AMV X pCO ₂	1. Terzil vs. 2. Terzil	-0,14593	0,86 (0,26- 2,93)	0,0528
	3. Terzil vs. 2. Terzil	0,79045	2,20 (1,00- 4,88)	
	‚kein Wert‘ vs. 2. Terzil	0,09549	1,10 (0,51- 2,38)	
FiO ₂	2. Terzil vs. 1. Terzil	0,17992	1,20 (0,48- 3,01)	0,0034
	3. Terzil vs. 1. Terzil	1,11333	3,04 (1,33- 6,96)	
	‚kein Wert‘ vs. 1. Terzil	0,20018	1,22 (0,54- 2,76)	
Katecholamingabe	erhalten' vs. 'nicht erhalten'	0,54801	1,73 (1,01- 2,97)	0,0466
GCS	‚3-8‘ vs. ‚9-12‘	0,80682	2,24 (0,90- 5,60)	0,0910
	‚13-15‘ vs. ‚9-12‘	0,31798	1,37 (0,56- 3,39)	
AIS Schädel	pro Punkt	0,13733	1,15 (1,00- 1,32)	0,0537

Mit Ausschluss der Infektparameter im Modell ‚SIRS-Kriterien differenziert‘, erhalten wir ein Modell (Tabelle 3-70, Tabelle 3-75), das sieben Parameter einschließt. Anstelle der SIRS-Kombination Leukozyten & Temperatur wird in diesem Modell die SIRS-Kombination Atmung & Temperatur selektiert. Zusätzlich wird der Parameter Leukozyten selektiert. Weggefallen sind die Parameter: EK Gabe, ABE, GCS und AIS Schädel. Die Statistiken zu diesem Modell sind in Tabelle 3-70 und Tabelle 3-75 dargestellt.

Ergebnisse aus Tabelle 3-70: Multivariable Analysen der Differentialdiagnosemodelle - Modell 13 und 14, jeweils mit den Selektionsmethoden Backward, Forward und Stepwise

Nr.	Ansätze der Multivariablen Analyse	Methode (Selektion)	# Parameter im Modell	# Parameter ausgewählt	-2 Log L	AIC	SBC
13	Alle Parameter – SIRS-Kriterien differenziert - ohne CRP & PCT	Stepwise & Forward & Backward	63	7	610,307	642,307	681,389
14	Alle Parameter - SIRS-Kriterien differenziert - ohne CRP & PCT & venös & kapillar	Stepwise & Forward & Backward	57	7	610,307	642,307	681,389

Tabelle 3-75: Multivariable Analysen der Differentialdiagnosemodelle - Statistiken zu den Modellen 13 und 14, jeweils mit den Selektionsmethoden Backward, Forward und Stepwise

Parameter	Effekt	Regressions- koeffizient	Hazard Ratio	p-Wert
SIRS-Kriterien (Atmung & Temperatur)	pro Stunde	0,23170	1,26 (1,08- 1,48)	0,0039
Temperatur	hoch vs. normal	1,38994	4,02 (2,41- 6,69)	< 0,0001
Temperatur	niedrig vs. normal	0,05895	1,06 (0,13- 8,53)	
	„kein Wert“ vs. normal	-9,83702	*	
Laktat	hoch vs. normal	1,85539	6,39 (2,57-15,92)	< 0,0001
	„kein Wert“ vs. normal	-1,22774	0,29 (0,10- 0,88)	
AMV X pCO ₂	1. Terzil vs. 2. Terzil	-0,11873	0,89 (0,26- 3,02)	0,0272
	3. Terzil vs. 2. Terzil	0,82151	2,27 (1,03- 5,03)	
	„kein Wert“ vs. 2. Terzil	0,04351	1,04 (0,48- 2,27)	
FiO ₂	2. Terzil vs. 1. Terzil	0,16433	1,18 (0,47- 2,96)	0,0006
	3. Terzil vs. 1. Terzil	1,22690	3,41 (1,52- 7,67)	
	„kein Wert“ vs. 1. Terzil	0,26842	1,31 (0,58- 2,94)	
Leukozyten	hoch vs. normal	0,76877	2,16 (1,30- 3,59)	0,0143
	niedrig vs. normal	0,76583	2,15 (0,46-10,08)	
	„kein Wert“ vs. normal	-0,35124	0,70 (0,21- 2,33)	
Katecholamingabe	„erhalten“ vs. „nicht erhalten“	0,78905	2,20 (1,33- 3,65)	0,0023

3.4.3 Vergleich Prognosemodell – Differentialdiagnosemodell

Ein Vergleich der ausgewählten Modelle zeigt, dass das SIRS als alleiniger Parameter sowohl in der Prognose als auch in der Differentialdiagnose selektiert wurde. Alle anderen selektierten Parameter wurden entweder nur in der Prognose oder nur in der Differentialdiagnose der Sepsis selektiert. Während im prognostischen Modell zusätzlich der SAPSII, ISS, Ramsay-Skala, hämatologische Parameter, Thrombozyten, Kreatinin und Vorerkrankungen zur Vorhersage der Sepsis beitragen, sind im differentialdiagnostischen Ansatz die Parameter, die für die Sauerstoffzufuhr stehen, die Temperatur, die Katecholamingabe, die EK-Gabe, die Scores GCS und AIS Schädel selektiert worden.

Im Prognoseansatz erreichen wir mit der Auswahl der Parameter aus Modell 4 (Selektionsmethode Forward) eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 79%, das entspricht einem Youden-Index von 0,57. Im Differentialdiagnosemodell erreichen wir mit den ausgewählten Parametern aus Modell 10 eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 80%. Der dazugehörige Youden-Index beträgt 0,61. Mit den ausgewählten Parametern beträgt die AUC für das Prognosemodell 0,856 und für das Differentialdiagnosemodell 0,864.

1. Parameter im Prognosemodell:
 - SAPSII
 - Thrombozyten
 - SIRS - Zeit
 - ISS
 - Ramsay-Skala
 - Kreatinin
 - Hkt
 - Hb
 - Vorerkrankung Atemwege
 - Vorerkrankung Diabetes Mellitus
 - Vorerkrankung Herz-Kreislauf

2. Parameter im Differentialdiagnosemodell:
 - Temperatur
 - Laktat
 - FiO₂
 - SIRS - Niveau (4-8 h v. Sepsis)
 - Katecholamingabe
 - Das Produkt aus AMV und pCO₂
 - GCS
 - EK Gabe
 - AIS Schädel

3.4.4 Anwendungsbeispiele

3.4.4.1 Anwendungsbeispiele für den Prognoseansatz

Es wurden vier Beispielpatienten ausgesucht, an denen die Anwendung des prognostisch besten Modells erläutert werden soll. Wie in Kapitel 3.4.1.2 dargestellt, ist das Modell 4 mit der Selektionsmethode Forward (Tabelle 3-44 und Tabelle 3-49) anhand klinischer Aspekte und statistischer Maßzahlen zum besten prognostischen Modell gewählt worden. In Tabelle 3-76 sind vier Beispielpatienten mit Werten aus dem klinischen Alltag aufgeführt. Es wurde die Wahrscheinlichkeit ($P(\text{Sepsis})$) berechnet, die eine Vorhersage zur Sepsis bestimmt.

Patient 1 und 3 erkrankten während ihres Aufenthalts tatsächlich an Sepsis, während Patient 2 und 4 sepsisfrei blieben. Der maßgebliche Unterschied zwischen den Patienten ist der, dass die Hb- und Hkt-Werte, also die hämatologischen Werte des ersten und zweiten Patienten im ersten und bei Patient 3 und 4 im zweiten und dritten Terzil der Beobachtungsreihe liegen. Dies deutet darauf hin, dass Patient 1 und 2 mehr Blutungen erleiden mussten.

Auch die Score-Werte des ersten und zweiten Patienten sind deutlich höher als die des dritten und vierten Patienten. Des Weiteren sind für den dritten und vierten Patienten keine Ramsay-Skala-Werte aufgezeichnet, was dazu führt, dass man nicht einschätzen kann, wie der neurologische Status der Patienten 3 und 4 in den ersten 24 Stunden war.

Tabelle 3-76: Werte von vier Beispielpatienten. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Sepsis wurde mit dem Modellansatz 4 und der Selektionsmethode Forward berechnet.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter (in Jahren)	74	49	54	69
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	männlich
SAPSII (Punkte)	50	66	33	25
Thrombozyten (Tsd./ μ l)	80	118	96	175
SIRS-Zeit (Stunden)	16,5	6,4	3,4	0
Hb (g/dl)	9,3	7,5	13,9	10,2
Hkt (%)	26	17	27	31
Kreatinin (mg/dl)	1,41	0,58	0,65	-
ISS (Punkte)	48	48	34	34
Ramsay-Skala (Punkte)	4	5	-	-
Vorerkrankung Diabetes	Nein	Nein	Nein	Nein
Vorerkrankung Atemwege	Ja	Nein	Nein	Nein
Vorerkrankung Herz-Kreislauf	Nein	Nein	Nein	Nein
P(Sepsis)*	96,0%	90,7%	6,7%	1,6%
Sepsis	Ja	Nein	Ja	Nein

*Wahrscheinlichkeiten wurden unter Verwendung der in Kapitel 2.5.4 beschriebenen Formel $P(Y = \text{Sepsis} | X_i = x_i)$ und der Regressionskoeffizienten aus Tabelle 3-49 berechnet.

3.4.4.2 Anwendungsbeispiele für den Differentialdiagnoseansatz

Im differentialdiagnostischen Ansatz ist das Modell 10 mit der Selektionsmethode Backward zum klinisch und statistisch am besten vereinbarten Modell gewählt worden (Ergebnisse aus Tabelle 3-70 und Tabelle 3-74). Mithilfe dieses Modells sind anhand von Beispieldatensätzen prädiktive Werte ($P(\text{Sepsis})$) zur Diagnose der Sepsis berechnet worden (Tabelle 3-77).

Bei Patient 1 und 2 handelt es sich um den gleichen Patienten, mit dem Unterschied, dass er einmal als Kontrolle und einmal als Septiker bewertet wurde. Dieser Patient gilt als Septiker, sobald der Intensivmediziner ihn aufgrund seiner Datenwerte als Septiker bewertet hat. Bis zu diesem Zeitpunkt ist er als Kontrolle bewertet worden. Als Patient 1 hat er einen sehr hohen prädiktiven Wert, so dass er mithilfe des Modells (obwohl seine Sepsis noch nicht erkannt wurde) als ein Patient mit einem sehr hohen Risiko bewertet wurde. Als Patient 2 ist er vom Intensivmediziner als Septiker erkannt worden. Auch der prädiktive Wert betrachtet diesen Patienten als einen Risikopatienten.

Bei Patient 3 und 4 ist der prädiktive Wert passend zur klinischen Bewertung. Patient 3 wird mit einem hohen prädiktiven Wert und Patient 4 mit einem niedrigen prädiktiven Wert bewertet.

Tabelle 3-77: Werte von vier Beispielpatienten. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Sepsis wurde mit dem Modellansatz 10 und der Selektionsmethode Forward berechnet

	Patient 1*	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter (in Jahren)	67	67	51	50
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	weiblich
Niveau (8-4 Std. vor der Sepsis)	2,77	3,13	2,63	0
Temperatur (°C)	38,2	38,2	39,5	37,6
Laktat (mmol/l)	2,4	1,7	2,8	-
EK Gabe	Ja	Ja	Ja	Ja
AMV X pCO ₂ (ml x mmHg)	546	518,16	745,63	-
FiO ₂ (dimensionslos)	0,615	0,516	0,979	-
Katecholamingabe	Ja	Ja	Ja	Nein
GCS (Punkte)	15	15	15	15
AIS Schädel (Punkte)	0	0	0	0
P(Sepsis)**	99,4%	98,4%	99,4%	6,2%
Sepsis	Nein	Ja	Ja	Nein

* Patient 1 wird während seines ICU Aufenthaltes zu Patient 2

** Wahrscheinlichkeiten wurden unter Verwendung der in Kapitel 2.5.4 beschriebenen Formel $P(Y = \text{Sepsis} | X_i = x_i)$ und den selektierten Parametern der Tabelle 3-74 berechnet.

4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde die elektronische Patientenakte einer universitären operativen Intensivstation erstmals wissenschaftlich ausgewertet und damit gezeigt, dass diese Datenbasis zur Beantwortung klinisch relevanter Fragestellungen aus der Intensivmedizin genutzt werden kann.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Sepsis, eine der häufigsten Todesursachen auf Intensivstationen. Ein zentraler Therapieansatz bei Sepsis ist das Beherrschen der bakteriellen Infektion mit Hilfe von Antibiotika. Analysen zur Antibiotikatherapie in der elektronischen Patientenakte haben ergeben, dass die zur Sepsistherapie empfohlenen Antibiotika einen stetig steigenden Trend im Verbrauch aufweisen.

Die Sepsis ist schwer vorhersehbar und auch schwer diagnostizierbar. Selbst in retrospektiven Analysen hat die Identifizierung von Sepsis in Gesundheitsdaten ihre Grenzen (Galeski et al., 2013). Für eine mögliche automatisierte Sepsisdetektion wurden verschiedene Ansätze angewendet und verglichen. Dabei war es nicht möglich, Sepsisfälle mit ausreichender Genauigkeit zu identifizieren. Daher wurde für nachfolgende Analysen validierte Sepsisfälle durch retrospektive ärztliche Überprüfung der jeweiligen Patientenakte identifiziert.

Konventionellen SIRS-Kriterien fehlt die Spezifität für die routinemäßige Anwendung zur Vorhersage und Erkennung der Sepsis (Vincent et al., 2013). Jedoch wurden die SIRS-Kriterien bisher nicht systematisch in einer zeitabhängigen Art und Weise bestimmt. Der hier entwickelte und angewendete SIRS-Algorithmus schließt Messungen ein, die die SIRS-Kriterien qualitativ und quantitativ für jede Minute des Patientenaufenthaltes in einem Zeitraum von 5,5 Jahren charakterisieren. Aus den SIRS-Kriterien wurden SIRS-Deskriptoren abgeleitet und deren Eigenschaften zum einen für die Vorhersage der Sepsis und zum anderen für die Unterscheidung von Sepsisfällen und Nicht-Sepsisfällen zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose untersucht. Dabei konnte in einer Kohorte von Patienten mit einem Polytrauma im Vergleich zu einer dichotomen Klassifikation des SIRS für beide Anwendungen eine verbesserte Richtigkeit gezeigt werden. Es wurden außerdem SIRS-basierte Parameter sowohl allein als auch in Verbindung mit zahlreichen anderen aus den klinischen Routinedaten extrahierten Parametern analysiert. Aus der Vielzahl der daraus resultierenden möglichen multivariablen Modelle zur Sepsisvorhersage und -diagnose wurden besonders geeignete ausgewählt und auf zufällig ausgewählte Beispielpatienten angewendet. Diese multivariablen Modelle können auf weitere Patientenkohorten angewendet und weiter verfeinert werden.

4.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden 13.548 intensiv-stationäre Patientenaufnahmen der UMM für Analysen herangezogen. Die durchschnittliche Liegedauer lag bei 3,2 (SD: 6,7) Tagen mit einem Median von 0,9 Tagen. Die aus der Literatur (Rhodes et al., 2011) hervorgehende durchschnittliche Liegedauer beträgt 6,5 Tage. Der Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass der größte Anteil unserer Patienten zur postoperativen Beobachtung auf die Intensivstation aufgenommen wurde und nach Stabilisation ihrer Lage, die im Durchschnitt nach ein bis zwei Aufenthaltstagen erreicht wird, entlassen wurden.

Die Mortalität lag auf unserer Station bei 8,2%, welches vergleichbar mit der in der Literatur beschriebenen Mortalität von 7,6% ist (Rhodes et al., 2011). Auch der Anteil männlicher Patienten an den Aufnahmen ist ähnlich hoch wie der aus der Literatur hervorgehende Wert (56% vs. 58%) und die Altersverteilung ist der in der Literatur beschriebenen (Rhodes et al.,

2011) sehr ähnlich ($63,5 \pm 16,7$ Jahre vs. $63,2 \pm 17,1$ Jahre). Somit kann davon ausgegangen werden, dass unsere Intensivstation hinsichtlich des Patientenkollektivs repräsentativ für eine Intensivstation in Deutschland ist.

4.2 Antibiotikatherapie

Fokus dieser Arbeit ist die frühzeitige Erkennung einer Sepsis, um rechtzeitig eine Therapie mit Antibiotika starten zu können. Vor diesem Hintergrund wurde zunächst der Gebrauch der Antibiotika in den elektronischen Patientenakten der Intensivstation analysiert. Insgesamt ist ein Anstieg der Exposition mit von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zur Sepsistherapie empfohlenen Antibiotika im Studienzeitraum, also den Jahren 2006 bis 2011 zu verzeichnen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass es besonders für die Antibiotikaklassen Quinolone und Makrolide eine stetige Zunahme in den Jahren 2006 bis 2011 gab. Vor allem der Gebrauch der Antibiotika bei männlichen Patienten nahm für alle Substanzklassen und in allen Beobachtungsjahren zu. Gründe für diesen Therapieunterschied bei männlichen und weiblichen Patienten wurden in dieser Arbeit nicht weiter analysiert, könnten aber Gegenstand weiterführender Analysen sein.

Auch konnte gezeigt werden, dass es in den jüngeren Altersgruppen eine höhere Prävalenz und einen signifikant steigenden Zeittrend im Zeitverlauf gab. Es konnte nicht geklärt werden, ob der zunehmende Antibiotikagebrauch auf unserer Station auf veränderte Infektionskrankheiten und/ oder veränderter Patientencharakteristika zurückzuführen ist. Des Weiteren könnte eine vermeintliche Zunahme von Infektionen durch Zunahme von Kombinationstherapie oder Patiententagen mit mehreren Antibiotikagaben verursacht und damit nicht Ausdruck einer Änderung der Infektionshäufigkeit sein.

Die Therapie mit Antibiotika fördert das Entwickeln von antibiotikaresistenten Bakterien auf Intensivstationen. In den letzten Jahren ist die Entwicklung neuer Antibiotika rückläufig, welches die Auswahl an alternativen und gegebenenfalls besseren Antibiotika stagnieren lässt. Die hier durchgeführten Analysen könnten regelmäßig wiederholt und mit gleichartigen Daten auch andernorts durchgeführt werden, um den Gebrauch von Antibiotika auf Intensivstationen zu überwachen.

4.3 Automatische Sepsisidentifikation

Für die automatisch retrospektive Identifikation von Sepsispatienten wurden verschiedene klinische Aspekte, die als gängige Sepsiskriterien anzusehen sind, mit dem Goldstandard (textbasierte Identifikation der Sepsispatienten) verglichen (Abschnitt 3.1.3).

So wurden auch die Patienten, die mit von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zur Sepsistherapie empfohlenen Antibiotika behandelt wurden, mit weiteren Strategien verglichen. Dies diente der Entscheidung, ob es sich tatsächlich um Septiker handelte, oder die Patienten aus einem anderen Grund ein Antibiotikum aus der Liste der zur Sepsis empfohlenen Antibiotika bekommen haben. Beispielsweise war im Studienzeitraum die Anwendung von Erythromycin als Prokinetikum auf hiesigen Intensivstation verbreitet. Es zeigte sich, dass Antibiotika aus der Liste der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie zur Identifizierung der Septiker nicht ausreichend sensitiv genug sind. Sie weisen jedoch eine sehr gute Spezifität auf.

Antibiotika, die von einem lokalen Intensivmediziner zur Sepsistherapie empfohlen wurden, haben neben der Sepsistherapie weitreichendere Anwendungsgebiete. Auch erhalten viele der Patienten, in deren Akte eine Sepsisdiagnose steht, nicht zwangsläufig die Antibiotika aus der Liste der von dem lokalen Intensivmediziner für die Sepsistherapie vorgeschlagenen Antibiotika. Dies kann erklären, warum Behandlung mit auf dieser Liste aufgeführten Antibiotika nicht die erwartete gute, sondern nur eine mäßige Übereinstimmung mit dem

textbasierten Goldstandard aufgewiesen hat. Das Identifizieren von Sepsispatienten anhand der Abnahme von Blutkulturen hat ebenfalls nicht die erwartete Übereinstimmung mit dem textbasierten Erkennungsmerkmal gezeigt. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass Blutkulturen unter anderem auch bei später nicht bestätigtem Verdacht auf eine Sepsis angelegt werden.

Insgesamt hat sich beim Vergleich der möglichen Kriterien für die automatisierte Sepsisidentifikation in elektronischen Patientendaten herausgestellt, dass keiner der geprüften klinischen Aspekte die gewünschte Übereinstimmung mit dem Goldstandard aufwies. Für eine automatische, retrospektive Identifizierung von Sepsispatienten müssen in weiteren Analysen daher komplexere Ansätze ausgearbeitet werden.

In dieser Arbeit wurde demzufolge das Auftreten der Sepsis und der dazugehörige Zeitpunkt in einer Kohorte mit Polytrauma manuell bestimmt, um mit weiterführenden Analysen eindeutige Aussagen für Patienten mit Sepsis und ohne Sepsis treffen zu können (Abschnitt 2.2).

4.4 Beschreibung der Polytraumaaufnahmen

Die retrospektive eindeutige Identifizierung der Polytraumaaufnahmen anhand von ICD-Diagnosen war nicht möglich. Bei den Patienten mit Polytrauma wurden zwar die einzelnen Diagnosen für verschiedene Teilverletzungen dokumentiert, jedoch nicht die Gesamtbeurteilung der Verletzung als Polytrauma als ICD-Diagnose. Infolgedessen wurde eine manuelle Validierung der Patienten zur Identifizierung einer Kohorte von Polytraumapatienten durchgeführt (Abschnitt 2.2).

Die Patientengruppe der Polytraumaaufnahmen ist eine Gruppe von schwerverletzten Patienten, deren Verletzungen gleichzeitig und zu einem bestimmten Zeitpunkt, meist unvorhergesehen, auftreten. Der gesunde Körper eines Menschen reagiert bei Verletzungen mit der Aktivierung seines Immunsystems, welches durch Auftreten der SIRS-Kriterien sichtbar werden kann. Diese Patientengruppe eignet sich daher sehr gut für eine Untersuchung des Zusammenhanges von SIRS mit Sepsis, da sie sowohl häufig ein posttraumatisches, steriles SIRS aufweisen, als auch durch ihre Verletzungen ein hohes Sepsisrisiko.

In der hier vorliegenden Studie wurden 256 Polytraumaaufnahmen aus 13.548 intensivstationären Patientenaufnahmen identifiziert. 85 der Polytraumapatienten haben während ihres Intensiv Aufenthaltes eine Sepsis entwickelt. 60 unterschiedliche Parameter (Abschnitt 2.2) der im ICIP dokumentierten Polytraumaaufnahmen wurden auf ihren Zusammenhang mit dem Outcome Sepsis hin analysiert.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der identifizierten Polytraumaaufnahmen auf der Intensivstation lag bei 14,6 (SD: 14,2) Tagen mit einem Median von 11,2 Tagen, die Altersverteilung lag bei einem Mittelwert von 48,0 (SD: 20,0) Jahren und bei einem Median von 48,8 Jahren, wobei der Anteil männlicher Patienten bei 75% lag. Diese Eigenschaften der Kohorte waren der einer aktuellen Traumaregister-Studie (1993-2008) (Wafaisade et al., 2011), die mit einem niedrigeren ISS aufgenommen wurden (≥ 9 vs. >15), sehr ähnlich. Eine dreifach höhere Inzidenz im Einklang mit dem ISS als unabhängigem Risikofaktor für die Sepsis (Osborn et al., 2004; Wafaisade et al., 2011) war in unseren Daten zu beobachten. Die mittlere Liegedauer war in unserer Studie kürzer, welches möglicherweise aufgrund eines säkularen Trends hin zu kürzeren ICU Aufenthalten zurückzuführen ist (Zimmerman et al., 2013). Das beobachtete mittlere Auftreten der Sepsis war in unserer Kohorte an Tag 7, welches vergleichbar mit dem mittleren Auftreten der Sepsis an Tag 6 der Polytraumastudie von Meisner (Meisner et al., 2006) ist. Die aus der Datenbank der Intensivstation

identifizierten Polytraumaaufnahmen können somit als repräsentativ für Polytraumapatienten angesehen werden.

4.5 Anwendung des SIRS-Algorithmus

Die Unterscheidung einer Sepsis von einer Entzündungsreaktion des Körpers nicht-infektiöser Genese (steriles SIRS) ist die größte Schwierigkeit bei einer frühzeitigen und korrekten Diagnose der Sepsis. Die momentan verfügbaren Biomarker sind nicht ausreichend, um sie im klinischen Alltag hierfür mit einer befriedigenden Sicherheit anwenden zu können. Des Weiteren ist die Erhebung von Biomarkern mit einem gewissen Zeitaufwand verbunden, der den Therapiebeginn zusätzlich verzögern kann. Die verlässliche Identifikation einer Sepsis lediglich mit Routinedaten hätte aber nicht nur einen Zeitvorteil, sondern in vielen Fällen auch einen Kostenvorteil im Vergleich zu Biomarkern. Aus diesem Grund erschien die für diese Arbeit verfügbare Datenbasis mit Routinedaten aus der Intensivmedizin als eine geeignete Grundlage für Schritte auf dem Weg zu diesem Ziel.

In früheren Studien wurde bereits versucht, mithilfe einer elektronischen Entscheidungshilfe auf Basis eines SIRS eine Sepsis zu identifizieren. In der Studie von Nelson et al. (Nelson et al., 2011) wurde die Anwendung eines automatisierten Überwachungsalgorithmus am University of Michigan Hospital untersucht. Bei Patienten, die mindestens zwei SIRS-Kriterien erfüllten und bei denen zusätzlich zweimal ein systolischer Blutdruck von höchstens 90 mmHg gemessen wurde, wurde vom Algorithmus ein Verdacht auf Sepsis angenommen. Das System hatte eine Sensitivität von 64%, einen PPV von 54% und einen NPV von 99% zur Erkennung einer schweren Sepsis mit Anzeichen einer akuten Organfunktionsstörung.

In der Studie von Nguyen et al. (Nguyen et al., 2014) wurde bei Patienten ein Sepsisalarm ausgelöst, die neben mindestens 2 SIRS-Kriterien auch mindestens eine Organdysfunktion, definiert durch Hypotension mit einem systolischen Blutdruck von 90 mmHg oder niedriger oder einen Laktatwert größer 2.0 mg/ dL aufwiesen. Mithilfe dieser Strategie erhöhte sich im Vergleich zur Studie von Nelson et al. (Nelson et al., 2011) die Zahl der Gesunden, die fälschlicherweise als positiv erkannt wurden (PPV 44,7% (95% CI [41,2–48,2%])).

In einer Studie von Moore (Moore et al., 2009) wurde SIRS anhand einer von den Autoren entwickelten Screening-Methode identifiziert. Es werden modifizierte SIRS-Kriterien herangezogen, um die Sepsis mit einer hohen Sensitivität und Spezifität vorhersagen zu können. Jedoch hat diese Analyse den Nachteil, dass die Erhebung der Variablen abhängig von den behandeltem Personal ist, sodass zusätzliche Ressourcen benötigt werden, um zeitintensivere Messungen vorzunehmen.

Für die Anwendung in dieser Arbeit wurde ein SIRS-Algorithmus auf Grundlage der SIRS-Kriterien nach Bone et al. (Bone et al., 1992) erarbeitet. Jedes Kriterium wurde an die elektronische Datenumgebung in einer Weise angepasst, die es ermöglicht, für jede Minute des Aufenthaltes eines Patienten die Anzahl der erfüllten SIRS-Kriterien zu bestimmen. Die Umsetzung der SIRS-Kriterien in den Algorithmus wird nachfolgend ausführlicher diskutiert.

4.5.1 SIRS-Kriterien

In diesem Abschnitt wird die Umsetzung der einzelnen SIRS-Kriterien nach Bone et al. (Bone et al., 1992) in den automatisierten SIRS-Algorithmus und mögliche Auswirkungen der dabei getroffenen Entscheidungen dargelegt.

Das Kriterium Temperatur

Die Temperatur als SIRS-Kriterium ist bei Werten kleiner 36°C und größer 38°C erfüllt. Für den Algorithmus wurde für aufgezeichnete Temperaturmesswerte eine Höchstdauer von vier

Stunden Gültigkeit umgesetzt. Die Entscheidung für diese Gültigkeitsdauer fußt auf klinischer Erfahrung und den tatsächlich beobachteten Zeitabständen bei Temperaturmesswerten. Insbesondere ist davon auszugehen, dass bei Fieber eher häufiger, bei normaler Temperatur eher seltener Messungen in der Patientenakte eingetragen sind, sofern nicht ein Sensor automatische Datenübertragung im 30-Minuten-Takt ermöglicht. Da beim Fehlen von weiteren Messwerten nach 4 Stunden automatisch eine normale Körpertemperatur angenommen wird, also das SIRS-Kriterium nicht länger erfüllt wird, kann ein möglicherweise noch vorhandenes Fieber bei einzelnen Patienten nicht als solches gewertet worden sein. Insgesamt ist es das Ziel dieser Definition, im Zweifelsfall dem Patienten kein erfülltes SIRS-Kriterium zuzuweisen.

Das Kriterium Tachykardie

Bei der Definition der Tachykardie wurde darauf geachtet, dass einzelne Messfehler bei Patienten nicht fälschlich als Auftreten des Tachykardie-Kriteriums gewertet werden. Aus vier erwarteten Herzfrequenzmessungen innerhalb von zwei Stunden mussten mindestens drei über der Schwelle von 90 Schlägen pro Minute liegen, damit der Patient im gesamten Intervall als tachykard gelten konnte. Auf diese Weise wurde jeder Herzfrequenz-Messwert durch den Algorithmus überprüft. Ziel war es, dass nur eine klinisch relevante Dauer der Tachykardie für das Erfüllen des Kriteriums ausreichend sein sollte. Mit dieser Herangehensweise könnte die Dauer des Erfüllens des Tachykardie-Kriteriums im Einzelfall unterschätzt worden sein. Im Falle eines Datenübertragungsfehlers oder anderer Gründe, die zu einem Fehlen von Herzfrequenzmesswerten führen, wie beispielsweise mangelnder Hautkontakt der EKG-Elektroden, kann das Kriterium ebenfalls nicht erfüllt werden.

Das Kriterium Tachykardie beinhaltet auch die Verabreichung von Katecholaminen, da davon ausgegangen wurde, dass ohne eine solche Therapie diese Patienten eine Tachykardie aufweisen würden, durch die Katecholamine bei ihnen also eine Tachykardie maskiert würde. Zur Erfüllung des Kriteriums war eine Unterstützung des Kreislaufs mit Katecholaminen über einen längeren Zeitraum erforderlich. Dies diente wiederum dazu, klinisch relevante Perioden einer Tachykardie von kurzzeitiger Kreislaufunterstützung durch Einmalgaben von Katecholaminen zu unterscheiden. Dabei wurde eine Mindestdauer der Katecholamintherapie von vier Stunden bei der Definition des Kriteriums für dessen Erfüllung festgelegt.

Das Kriterium Tachypnoe/ Beatmung

Für das Tachypnoe-Kriterium wurden die Atemfrequenz und der pCO_2 -Wert, sowie gegebenenfalls eine maschinelle Unterstützung der Beatmung betrachtet. Dabei wurde die Atemfrequenz analog zur Herzfrequenz in den Algorithmus umgesetzt, also jeweils zweistündige Intervalle dazu herangezogen, über das Vorliegen einer Tachypnoe zu entscheiden. Auch hier war das Ziel, unspezifische, kurzzeitige Erhöhungen der Atemfrequenz nicht fälschlich als Erfüllen des Kriteriums zu bewerten. Dies hat andererseits zur Folge, dass in Wahrheit vorhandene kurze Phasen einer Tachypnoe nicht zum Erfüllen des Kriteriums geführt haben, womit die tatsächliche Zahl der SIRS-Kriterien unterschätzt wurde. Technische Probleme bei der Aufzeichnung der Atemfrequenz führen auch dazu, dass das Kriterium nicht erfüllt werden kann, wenn die Mindestmenge an Messwerten in einem zweistündigen Intervall nicht in der elektronischen Akte aufgezeichnet ist.

Die maschinelle Beatmung wurde in die Definition des SIRS-Kriteriums der Tachypnoe mit aufgenommen, da diese Therapie einerseits sehr häufig bei Intensivpatienten eingesetzt wird und andererseits, zu mindestens bei einigen Beatmungsformen, die Atemfrequenz durch Einstellung am Gerät den Patienten vorgegeben wird und dies nicht Ausdruck der eigentlichen Atemfrequenz des Patienten ist, wenn er spontan atmen würde. Es wurde insbesondere davon ausgegangen, dass ein beatmeter Patient ohne Beatmung als Ausdruck der Notwendigkeit der Beatmung eine höhere als die vom Gerät in die elektronische Patientenakte übertragene Atemfrequenz aufweisen würde. Bei der praktischen Umsetzung des Kriteriums wurde der AMV-Wert genutzt. Dieser gehört zu den in der Datenbasis am

häufigsten im Rahmen einer Beatmung gespeicherten Parametern und ist gleichzeitig am meisten spezifisch für eine relativ invasive Beatmungsform. Somit stellte dieser Parameter den Versuch einer bestmöglichen Abbildung einer maschinellen Beatmung dar. Patienten, bei denen für eine Zeit von vier Stunden jeweils stündlich ein AMV-Wert dokumentiert worden war, galten als beatmet. Dies geschah mit dem Ziel, nur Beatmungsepisoden von klinisch relevanter Dauer zur Erfüllung des Kriteriums zuzulassen und insbesondere kurzfristige, postoperative Beatmung nicht als SIRS fehlzuinterpretieren. Im Umkehrschluss ist demzufolge ein Nachteil dieser Definition, dass Patienten, die eine kurzzeitige Beatmungsperiode haben und nicht postoperativ beatmet wurden, nicht als beatmete Patienten betrachtet wurden.

Zusätzlich konnte ein Patient das Kriterium Tachypnoe/ Beatmung erfüllen, wenn der $p\text{CO}_2$ -Wert als Ausdruck einer Hyperventilation unter der definierten Grenze lag. Auch hier galt eine Gültigkeit von 4 Stunden, wenn der Wert nicht von einem aktuellen Wert abgelöst wurde, ansonsten galt das Kriterium als nicht länger erfüllt. Dies geschah mit dem Ziel, Patienten eine Hyperventilation nicht längerfristig ohne entsprechende Vitaldaten zuzuweisen. Der erforderliche zeitliche Abstand von einer Stunde zum letzten AMV-Wert vor Gültigkeit eines $p\text{CO}_2$ -Wertes wurde gewählt, um eine beatmungsbedingte Hyperventilation nicht als Hyperventilation eines spontan atmenden Patienten fehlzuinterpretieren. Durch diese Definition könnte eine tatsächlich vorliegende Tachypnoe bei nicht gemessenen Werten nicht erkannt und damit die Zahl der tatsächlich erfüllten SIRS-Kriterien bei einigen Patienten unterschätzt werden.

Das Kriterium Leukozytose/ Leukopenie

Bei dem Kriterium Leukozytose oder Leukopenie wurde davon ausgegangen, dass ein erhobener Messwert 24 Stunden gültig ist, da der Großteil der Messungen, entsprechend der Behandlungsroutine mit täglicher Bestimmung von Laborwerten, in 24-stündigen Intervallen stattgefunden hatte. Veränderungen, die innerhalb der 24 Stunden passieren und nicht gemessen wurden, könnten demzufolge eine Über- bzw. Unterschätzung der Zahl der erfüllten Kriterien bewirken.

Mögliche Nachteile der gewählten Umsetzung der Kriterien in die elektronische Umgebung

Bei den Definitionen für die SIRS-Kriterien wurden Zeitintervalle gewählt, die von Patienten mit kurzen Aufenthaltsdauern bzw. bei Patienten am Ende ihres Aufenthaltes nicht erfüllt werden können, da über die für die Evaluation des Kriteriums nötige Zeitspanne keine Daten vorliegen. Bei solchen Patienten bzw. in solchen Zeiträumen kann die Zahl der erfüllten SIRS-Kriterien nicht korrekt bestimmt werden, sie wird systematisch unterschätzt. Bei der Weiterentwicklung des Algorithmus sollte daher darauf geachtet werden, dass keinesfalls Daten von einem späteren Zeitpunkt erforderlich sind, um für einen gegebenen, früheren Zeitpunkt SIRS-Kriterien zu erfüllen.

Bei der Definition der Regeln für den SIRS-Algorithmus wurde, wo sinnvoll und erforderlich die gängige medizinische Praxis so gut wie möglich bei Entscheidungen berücksichtigt. Demzufolge können drastische Änderungen, beispielsweise der Häufigkeit der Erhebung von Laborparametern, eine Revision der Definition des entsprechenden Kriteriums erforderlich werden lassen. Des Weiteren können systematische Änderungen der Aufzeichnungshäufigkeit von der den Kriterien zugrundeliegenden Parametern eine Änderung der Kriteriendefinition nahelegen. Die für das ICIP-System ab Dezember 2014 anstehende Umstrukturierung durch Nutzung einer neuen Version stellt so einen möglichen Umbruch dar, anlässlich dessen die Sinnhaftigkeit der Kriteriendefinitionen überprüft werden sollte. Dies kann eventuelle Trendbrüche in den Ergebnissen, beispielsweise eine Änderung der SIRS-Prävalenz, lediglich aufgrund der Umstrukturierung, vermeiden helfen.

4.5.2 SIRS-Analysen

Trotz der Komplexität der Entzündungsreaktion (Namas et al., 2012), sind die SIRS-Kriterien, insbesondere Fieber und Leukozytose, nach wie vor für die Diagnose einer Sepsis unerlässlich. Obwohl dem konventionellen SIRS eine adäquate Spezifität für z.B. die Vorhersage der Sepsis bei Intensivpatienten (Sprung et al., 2006) fehlt, ist eine steigende Anzahl an SIRS-Kriterien mit einem Sepsisrisiko (Brun-Buisson, 2000; Sprung et al., 2006) verbunden. Darüber hinaus hat SIRS eine prognostische Bedeutung für die Mortalität nach der Sepsisdiagnose (Sugita et al., 2012). Folglich wurden Algorithmen zur Sepsiserkennung auf Basis konventioneller SIRS entwickelt (Hooper et al., 2012; Lai and Kruger, 2011; Moore et al., 2009; Nelson et al., 2011; Nguyen et al., 2014; Peres Bota et al., 2003), die jedoch eine niedrige Differenzierungsleistung auf Intensivstationen (Nelson et al., 2011; Nguyen et al., 2014), für Krankenhauspatienten (Lai and Kruger, 2011) oder keine Bedeutung für die Klinik (Hooper et al., 2012) zeigten. Der SIRS Algorithmus, der in dieser Studie zur Anwendung kam, weist eine niedrige Schwelle zur erfolgreichen Anwendung und Integration in elektronischen Patientendatenmanagementsysteme auf. Analog zur Beatmungspneumonie (Hayashi et al., 2013) könnte ein SIRS-Sepsis basierter Erkennungsalgorithmus das Überwachen der Anzeichen einer Sepsis erleichtern (Herasevich et al., 2013) und damit einen Beitrag zur automatisierten nosokomialen Infektionsüberwachung (Trick, 2013) leisten.

Die Anwendung des SIRS-Algorithmus auf die Datenbasis der elektronischen Patientenakte der Intensivstation zeigte die Machbarkeit einer automatisierten Bestimmung der SIRS-Kriterien. Die dadurch mit dem SIRS-Algorithmus für alle Patienten der Intensivstation für jede Minute Ihres Aufenthaltes ermittelte Zahl der SIRS-Kriterien eröffnete die Möglichkeit, zahlreiche Analysen durchzuführen. Zunächst wurde die Prävalenz des klassischen SIRS bestimmt. Für den Studienzeitraum wurde mit dem SIRS-Algorithmus eine durchschnittliche SIRS-Prävalenz (≥ 2 Kriterien erfüllt) von 43,3% bei den Patienten auf unserer Intensivstation ermittelt, welches gut vergleichbar mit der Prävalenz von 40,8% auf Intensivstationen in Deutschland ist (Engel et al., 2007), und die Gültigkeit des Algorithmus' unterstützt. In den weiteren Analysen unter Nutzung des SIRS-Algorithmus lag der Fokus auf der Kohorte der Polytraumapatienten, da bei diesen das Auftreten einer Sepsis und gegebenenfalls auch der dazugehörige Zeitpunkt durch retrospektive ärztliche Validierung ermittelt worden war.

Zur Abbildung der Dynamik des SIRS wurden drei SIRS-Deskriptoren, λ , Δ und C definiert. Jeder der drei SIRS-Deskriptoren stellt ein eigenständiges Konstrukt zur Erfassung eines Aspektes des SIRS für ein gegebenes Zeitintervall dar. Das durchschnittliche SIRS-Niveau λ ist eine Integration der Anzahl der SIRS-Kriterien je Minute über die Zeit des betrachteten Intervalls. Der Deskriptor Δ bildet den Unterschied des λ der letzten Minute verglichen mit dem λ der ersten Minute des Intervalls ab. Der Deskriptor C repräsentiert die Anzahl der Änderungen der SIRS-Kriterien, was Schwankungen im Patientenstatus widerspiegelt.

4.5.2.1 SIRS-Analysen im Prognoseansatz

In den ersten 24 Stunden nach Aufnahme korrelierten die SIRS-Deskriptoren, insbesondere das durchschnittliche SIRS-Niveau λ und Δ , sowie λ und C bei allen Polytraumapatienten, sowie bei der Gruppe der Polytraumapatienten mit späterer Sepsis und der ohne Sepsis im Verlauf (Tabelle 3-9). Im gleichen Zeitraum korrelierten C und Δ in keiner der Gruppen. Diese Korrelationen unterstützen, dass es sich bei den SIRS-Deskriptoren um verwandte, aber nicht redundante Konstrukte zur dynamischen Beschreibung des SIRS für diesen Zeitraum handelt.

Der zeitliche Verlauf der SIRS-Deskriptoren in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme war signifikant unterschiedlich bei Polytraumapatienten mit einer späteren Sepsis verglichen mit

Patienten ohne Sepsis. Dies könnte in weiteren zeitabhängigen Analysen näher untersucht bzw. für eine Verbesserung der Vorhersage der Sepsis genutzt werden.

Die beobachtete hohe SIRS-Prävalenz nach Aufnahme ist konsistent mit einem starken inflammatorischen Reiz nach schweren Verletzungen (Brun-Buisson, 2000). In Übereinstimmung mit einer früheren Studie (Bochicchio et al., 2001) ist SIRS bei Aufnahme ein Prädiktor für eine spätere Sepsis bei Traumapatienten. Ein Durchschnittswert von mindestens zwei SIRS-Kriterien während der ersten 24 Stunden verbessert die diskriminierende Leistung im Vergleich zur konventionellen SIRS (Tabelle 3-12). Die Performanz für die Vorhersage der Sepsis wurde durch Verwendung eines Cutoff Wertes für das durchschnittliche λ aus der logistischen Regressionsanalyse weiter optimiert. Diese ist jedoch für eine alleinige Anwendung des durchschnittlichen λ zur Sepsisvorhersage noch nicht ausreichend.

4.5.2.2 SIRS-Analysen im Differentialdiagnoseansatz

Zur Bestimmung der Aussagekraft der SIRS-Deskriptoren für die Erkennung einer Sepsis wurde die Polytraumakohorte mit einem Fall-Kontroll-Ansatz unmittelbar vor der Sepsis-Diagnose analysiert. Um die Gültigkeit der Resultate zu maximieren, wurden auch Septiker vor ihrer Diagnose als Kontrollen bei entsprechender Einhaltung des Matching-Kriteriums im Sinne einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie mit einbezogen. In den 24 Stunden vor der Sepsisdiagnose bei den Fällen bzw. dem gleichen Zeitraum im Behandlungsverlauf bei den Kontrollen unterschieden sich die drei SIRS-Deskriptoren durchschnittliches Niveau λ , Anzahl Veränderungen C und Trend Δ signifikant in beiden Gruppen (Tabelle 3-16). Dies deutet darauf hin, dass diese Parameter grundsätzlich zur Unterscheidung beider Gruppen geeignet sind.

Die Korrelationen zwischen jeweils zwei der drei SIRS-Deskriptoren in Fällen und Kontrollen 24 Stunden vor der Sepsisdiagnose wiesen keine nennenswerte Stärke auf (Tabelle 3-17). Eine Ausnahme hiervon war lediglich die schwache Korrelation zwischen dem durchschnittlichen λ und C in der Gruppe der Kontrollen. Daher kann allgemein angenommen werden, dass es keine lineare Abhängigkeit zwischen den Deskriptoren zu diesem Zeitpunkt gibt. Dies erlaubt zudem die Schlussfolgerung, dass das Niveau des SIRS, also die durchschnittliche Zahl der SIRS-Kriterien, und die Dynamik des SIRS, also die die Änderung des SIRS widerspiegelnden SIRS-Deskriptoren Δ und C, im späteren klinischen Verlauf bei Polytraumapatienten voneinander unabhängig sind.

Die ermittelte sehr hohe SIRS-Prävalenz bei den Sepsisfällen vor der Sepsisdiagnose im Verhältnis zu den Kontrollen spiegelt die bekannte Bedeutung des SIRS für die klinische Diagnose der Sepsis wider (Tabelle 3-20). Gleichzeitig weist die stark eingeschränkte Spezifität auf das ebenfalls bekannte Dilemma der schweren Unterscheidbarkeit des sterilen vom infektiösen SIRS hin. Auch für die Diskriminierung von Fällen und Kontrollen bei der Diagnose der Sepsis ist das SIRS mit einem Durchschnittswert von mindestens zwei erfüllten SIRS Kriterien im Vergleich zum konventionellen SIRS besser geeignet. Eine weitere Optimierung wurde mit einem Cutoff Wert für ein durchschnittliches λ von 1,34 erreicht. Eine mit etablierten Biomarkern (Ciriello et al., 2013) vergleichbare Unterscheidungsfähigkeit von Sepsisfällen wird mit den SIRS-Deskriptoren durchschnittliches λ und Trend Δ erreicht.

4.6 Prognose- und Differentialdiagnosemodelle

Neben den ausschließlich auf den SIRS-Deskriptoren basierenden Analysen der Polytraumakohorte war der SIRS-Algorithmus auch Grundlage für eine multivariable Modellierung zur Vorhersage und Diagnose der Sepsis. Die Auswertung der auf der Intensivstation dokumentierten Daten des Polytraumakollektivs erfolgte für beide

Modellierungsansätze, also Prognose und Differentialdiagnosemodelle, retrospektiv. Eine gezielte Datenerhebung fand dabei nicht statt. Somit war eine Vollständigkeit der Daten nicht für alle Parameter gegeben, vielmehr wurde die tatsächliche Datendichte aus dem aktuellen klinischen Versorgungsalltag im Studienzeitraum für die Auswertungen genutzt. Dadurch hat die ärztliche Einschätzung des Zustandes des Patienten maßgeblichen Einfluss auf die Häufigkeit der aufgezeichneten und damit für die Analysen zur Verfügung stehenden Daten. Bei einigen Parametern, die nicht routinemäßig und damit regelmäßig im Rahmen der üblichen Überwachung auf der Intensivstation gemessen werden, spiegelt ein in der Akte eingetragener Wert einen ärztlichen Verdacht wider oder legt nahe, dass die klinische Situation des Patienten eine Messung erforderlich machte. Bei solchen Parametern beinhaltet also allein schon das Vorhandensein eines Messwertes in der elektronischen Krankenakte eine wenn auch indirekte Aussage über einen Zustand, der sich von Patienten ohne diese Eintragung unterscheidet.

Die Ergebnisse dieser Analysen könnten den Intensivmediziner bei der komplexen Entscheidung über das Vorliegen einer Sepsis unterstützen, indem Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Sepsis frühzeitig automatisiert identifiziert werden könnten. Bei der prospektiven Anwendung der hier abgeleiteten Modelle könnte auch automatisiert gezielt bei Hochrisikopatienten die Bestimmung von zusätzlichen klinischen Routineparametern oder auch Biomarkern vorgeschlagen werden. Dadurch könnten Zeit und Kosten gespart werden.

Die Höhe der Behandlungskosten für einen Intensivpatienten pro Tag liegt laut DGU bei 933,00 € (Lefering et al., 2012). Die Tatsache, dass ein Patient während seines Aufenthaltes eine Sepsis entwickelt, lässt die Kosten für die Behandlung allein aufgrund eines längeren Aufenthaltes dramatisch steigen. Dies wird auch bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Polytraumapatienten deutlich: Insgesamt verbrachten die Patienten der Polytraumakohorte 3.736 Behandlungstage auf der Intensivstation. Die 33,2% der Polytraumapatienten, die während ihres Aufenthaltes eine Sepsis entwickelten, machen 58,4% dieser Behandlungstage aus. Die Früherkennung der Sepsis könnte sich, da dann auch von einer kürzeren Aufenthaltsdauer auszugehen ist, daher möglicherweise auch positiv auf die Kosten der Sepsistherapie auswirken.

4.7 Prognosemodell

Für die Vorhersage der Sepsis wurde der Status des Patienten bei Aufnahme und relevante chronische Vorerkrankungen anhand von Routineparametern der Intensivtherapie sowie anderen aus der elektronischen Patientenakte verfügbaren Patientencharakteristika abgebildet. Der Grundgedanke dabei war, dass darauf basierend eine Früherkennung der Sepsis schon bei Aufnahme möglich sein könnte. Es wurde gezeigt, dass einige bei Aufnahme erhobene Parameter tatsächlich ein Indiz dafür sein können, dass ein Patient während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation eine Sepsis entwickeln wird.

Bei der Modellierung wurden aus verschiedenen vorausgewählten Parametergruppen durch automatische Variablenselektion jeweils die statistisch aussagekräftigen Parameter ausgewählt. Besonderes Augenmerk lag bei der Modellentwicklung auf den etablierten Sepsis-Biomarkern C-reaktives Protein (CRP) und PCT. Präoperativ ist der CRP-Messwert ein sensitiver Indikator mit erhöhtem perioperativem Risiko einer Sepsis bei einer Herz-Lungen-Bypass-OP (Boeken et al., 1998). Im Review von Ciriello (Ciriello et al., 2013) wurde jedoch gezeigt, dass der CRP-Wert kein ausreichend sensitiver Wert zur Entscheidung über das Vorliegen eines infektiösen oder nichtinfektiösen SIRS ist. Mithilfe von 30 Studien zeigte Ciriello (Ciriello et al., 2013), dass der PCT-Wert die stärkste Unterscheidungskraft für SIRS einer infektiösen von einer nichtinfektiösen Genese hat.

Im Studienzeitraum wurden CRP und PCT auf der Intensivstation nicht routinemäßig bestimmt. Daher lag bei vielen Patienten, insbesondere in der Gruppe der Patienten, die im Verlauf keine Sepsis entwickelt haben, kein Messwert für die 24 Stunden nach Aufnahme

vor. Außerdem muss bei Patienten, für die einer der Biomarker erhoben wurde, zu mindestens von einer ärztlichen Einschätzung als Sepsis-Risikopatient oder sogar von einem bereits bestehenden klinischen Sepsisverdacht ausgegangen werden. Erwartungsgemäß konnte ein Zusammenhang zwischen Sepsis und PCT auch in unseren Analysen nachgewiesen werden. Folglich wurden für die Modellierung aber auch Parametergruppen definiert und statistisch geprüft, die beide Biomarker explizit nicht enthielten. Bei der Entscheidung über das sowohl statistisch als auch klinisch am besten geeignete Modell wurde einem aus dieser Strategie resultierenden Modell, das damit keine mögliche Verzerrung oder überschätzte Vorhersageeigenschaften aufweist, der Vorzug gegeben. Das für die praktische Anwendung ausgewählte Modell ist demzufolge das Modell Nr. 4 ‚Alle ohne PCT und CRP‘. Dieses Modell beinhaltet 11 Parameter und unterscheidet sich von den statistisch besten Modellen (Nr. 1 und 3) nur durch den Parameter Kreatinin anstelle des PCT. Im favorisierten Modell waren zudem klinische Scores enthalten, insbesondere der SAPSII und die Ramsay Skala sowie der ISS, der direkt den Schweregrad der Verletzungen abbildet.

Ein hohes Risiko für das Auftreten einer späteren Sepsis zeigte auch die SIRS-Zeit, also Summe der Minuten mit mehr als 2 erfüllten SIRS-Kriterien während der ersten 24 Stunden nach Aufnahme gemessen in Stunden, die mithilfe des SIRS-Algorithmus berechnet wurde. Die Temperatur als SIRS-Kriterium, und damit vom SIRS-Algorithmus berücksichtigt, zeigte, wie anhand ihrer Verteilung deutlich wird (Tabelle 3-32), dass die Polytraumapatienten häufig eine Hypothermie hatten.

Die Vorerkrankungen der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems und der Diabetes spiegeln den gesundheitlichen Zustand der Patienten vor dem Polytrauma wider und waren auch Bestandteil des als am besten geeignet ausgewählten Modells. Bei Patienten, die bereits ein gesundheitliches Defizit aufweisen, wirkt sich eine schwere Verletzung also negativ auf das Risiko einer späteren Sepsis aus. Vor allem spielt hier die Vorerkrankung Diabetes eine wichtige Rolle, da die betroffenen Patienten eine Wundheilungsstörung haben. Aus dem Modell wird ersichtlich, dass Patienten mit einer Vorerkrankung der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems oder Diabetes jeweils ein etwa vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Sepsis aufweisen. In der Studie von Rayfield et al. (Rayfield et al., 1982) wird ebenfalls eine positive Korrelation von Diabetikern und Infektionen gezeigt.

Die ebenfalls für das Modell ausgewählten Parameter HB, HKT und Thrombozyten stehen wahrscheinlich für die Menge des Blutes, das diese Patientengruppe verliert, und könnten somit auch indirekt Bluttransfusionen widerspiegeln, die allerdings selbst nicht als Parameter selektiert wurden. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Gabe von Bluttransfusionen und die damit verbundene Infektionsgefahr ein Grund für die Entwicklung einer Sepsis sein kann (Goldman and Blajchman, 1991).

4.8 Differentialdiagnosemodell

Auch die multivariable Modellierung zur Differentialdiagnose folgte dem Design einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie. Hierzu wurden wieder Polytraumaaufnahmen vor ihrer Sepsisdiagnose mit Polytraumaaufnahmen, die die gleiche Liegedauer, jedoch bis zu diesem Zeitpunkt keine Sepsis entwickelt hatten (Kapitel 2.6), verglichen. Die Möglichkeit, mit dem Ansatz einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie Daten aus einer elektronischen Personenakte auszuwerten, wurde auch in der Studie von Wu et al. (Wu et al., 2010) aufgezeigt. In dieser Studie wurde mit 10 selektierten Parametern und einer AUC von 0,76 ein Herzversagen bis zu 6 Monate im Voraus prognostiziert.

Ebenso wie bei den Modellen zur Vorhersage der Sepsis wurden auch Infektionsmarker bei der Modellierung zur Differentialdiagnose der Sepsis berücksichtigt. Das C-reaktive Protein (CRP) wurde als ein sensitiver Marker in früheren Studien zur Identifizierung einer Sepsis bei

Herz-Lungen-Bypass- Operationen (Boeken et al., 1998) erkannt. Besonders ein langanhaltender Anstieg dieses Wertes nach Operationen (Aouifi et al., 1999) könnte ein Hinweis dafür sein, dass der Patient in naher Zukunft eine Sepsis erleidet. Auch spielt die Messung des Biomarkers PCT bei der Diagnose einer Sepsis in der Praxis eine wichtige Rolle. Auch bei der Entwicklung eines differentialdiagnostischen Modells besteht die Problematik, dass die subjektive Wahrnehmung des behandelnden Arztes ausschlaggebend dafür ist, den Messwert zu erheben. Nicht der Wert der PCT-Messung bestätigt die Sepsis, sondern vielmehr wird mit einem erhöhten Wert die Vermutung des Arztes, also eine möglicherweise bereits bestehende Sepsis, bestätigt. Daher wurden auch bei diesem Modellierungsansatz Parametergruppen definiert, bei denen die gängigen Sepsismarker ausgeschlossen waren und schließlich ein Modell als das am besten geeignete ausgewählt, das diese nicht enthält. Insbesondere wurde das Modell Nr. 10 ‚Alle – SIRS-Niveau 8-4 Std. vor der Sepsis - ohne CRP & PCT‘, das den statistischen und klinischen Anforderungen insgesamt am besten genügte, mit 9 Parametern für die Differentialdiagnose der Sepsis ausgewählt.

Im Gegensatz zur Vorhersage wurde für die Differentialdiagnose der Sepsis das SIRS anhand der im Durchschnitt erfüllten SIRS Kriterien (Niveau) dargestellt, der 4-8 Stunden vor der Sepsis mit Hilfe des SIRS-Algorithmus bestimmt wurde. Die Parameter Katecholamingabe und Laktat, letzteres mit einem etwa 5 fach erhöhten Sepsisrisiko bei hohen Messwerten und Hinweis auf einen Sauerstoffmangel im Gewebe, waren auch Bestandteil des Modells. Probleme bei der Sauerstoffversorgung und im Energiehaushalt spiegeln auch die Parameter FiO_2 und die Variable $AMV \times pCO_2$ (Produkt aus Atemminutenvolumen und pCO_2) wider. Auch der Blutdruck, der mithilfe des Parameters Blutdruck invasiv diastolisch abgebildet wurde, ist bei septischen Patienten deutlich unterschiedlich im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis und weist wie die Katecholamingabe auf ein mögliches (makrozirkulatorisches) Kreislaufproblem hin. In Studien wurde belegt, dass die Mikrozirkulation bei septischen Patienten gestört ist (Ergin et al., 2014), was auch die für das Modell zur Differentialdiagnose selektierten Parameter vermuten lassen.

Vergleich Prognosemodell – Differentialdiagnosemodell

Der Zustand der Polytraumapatienten bei Aufnahme und kurz vor der Sepsis wurde mittels der Prognose- und Differentialdiagnosemodelle analysiert. In beiden Ansätzen spielt das SIRS eine wichtige Rolle zur Identifizierung der Sepsis und ist der einzige in beiden vertretene Parameter.

In der Studie von Wafaisade et al. (Wafaisade et al., 2011) wurde ebenfalls versucht, Prädiktoren für die Diagnose der Sepsis bei Traumapatienten zu bestimmen. Diese Studie beinhaltet 29.829 Traumapatienten mit einem ISS von ≥ 9 und einem intensivstationären Aufenthalt. Die Prädiktoren, die ausgewählt worden sind, sind $GCS \leq 8$, ISS, AIS Thorax ≥ 3 , Anzahl Verletzungen, Anzahl Bluttransfusionen, Anzahl operativer Prozeduren und Laparotomie. Die fehlende Übereinstimmung einzelner Prädiktoren mit unserer Studie könnte an der unterschiedlichen Verletzungsschwere der beiden Patientenkollektive liegen.

In einer weiteren Studie (Frohlich et al., 2014), die von der Arbeitsgruppe von Wafaisade im Jahre 2014 veröffentlicht wurde, sind Prädiktoren für das Multiorganversagen bei Polytraumapatienten mit einem ISS ≥ 16 erarbeitet worden. Im in dieser Studie entwickelten Modell zur Vorhersage eines Multiorganversagens wurde der Prädiktor AIS Thorax ≥ 3 mit dem AIS Schädel ≥ 3 ergänzt, der auch im Differentialdiagnosemodell als Prädiktor enthalten ist. Daneben ist auch der ISS wie im hier vorgestellten Vorhersagemodell enthalten. Ein Ziel weiterführender Studien wäre es daher, zu prüfen, ob Patienten mit Schädelverletzungen ein Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis entwickeln.

Signifikante Parameter zur Vorhersage der Sepsis wurden auch in früheren Studien schon ermittelt (Innocenti et al., 2014; Jessen et al., 2014; Jin et al., 2014) jedoch wurden bis jetzt keine Studien durchgeführt, in denen alle Bereiche des menschlichen Körpers und zusätzlich

das SIRS, erhoben mit Hilfe eines Algorithmus, in einer multivariablen Analyse berücksichtigt wurden. Beide hier für die Auswertung angewendeten Ansätze und die dabei betrachteten Zeiträume sind für die Sepsis klinisch relevant.

4.9 Ausblick

Elektronische Patientenakten und weitere elektronische Datenquellen finden immer weitere Verbreitung im Gesundheitswesen. Die retrospektive Analyse solcher Daten erlaubt nicht nur Aussagen über die aktuelle Versorgung, sondern kann auch inhaltlich wichtige Beiträge zu klinischen Fragestellungen leisten. Ersteres wurde in dieser Arbeit am Beispiel der Antibiotikatherapie gezeigt, letzteres mit den Analysen zur Sepsis-Vorhersage und -Diagnose. Dabei sind komplexe klinische Konstrukte wie die Sepsis auch in umfassenden, hochauflösenden Daten nicht leicht abbildbar. Die hier erstmals beschriebene dynamische Zusammenfassung der klinischen Kriterien der systemischen Inflammation in SIRS-Deskriptoren mit einem hier entwickelten, automatisierten SIRS-Algorithmus zeigt das Potential der für Ärzte nicht mehr überschau- und integrierbaren Datenmengen eindrucksvoll auf. In der aktuellen Diskussion unterstreichen die hier präsentierten Analysen die nach wie vor große Bedeutung SIRS für Vorhersage und Diagnose der Sepsis.

Der hier präsentierte SIRS-Algorithmus basiert auf routinemäßig erhobenen Parametern, die keine zusätzliche Datenerhebung, und damit Kosten, erfordern. Da der vorgeschlagene Algorithmus einfach aufgebaut ist, könnte er auch in anderen Institutionen (z.B. Allgemeinstation) und für andere Patientengruppen mit wenigen Änderungen zur Anwendung kommen. Zunächst sollte der Algorithmus jedoch Gegenstand von weiteren Untersuchungen sein. Insbesondere sollte die Auswirkung von Änderungen der Kriteriendefinitionen und Regeln untersucht werden, beispielsweise die Modifikation von Zeitfenstern, um die prädiktiven bzw. diagnostischen Eigenschaften des Algorithmus weiter zu optimieren. In zusammenfassenden Maßen wie beispielsweise revidierten SIRS-Deskriptoren könnten einzelne Kriterien auch unterschiedlich stark gewichtet werden.

Der momentan existierende SIRS-Algorithmus basiert auf einer retrospektiven Analyse der elektronischen Patientenakte. Ein weiteres Ziel für die Entwicklung des Algorithmus ist daher eine Umsetzung in ein prospektiv funktionierendes Werkzeug, das zukünftig in die elektronische Patientenakte integriert werden könnte. Hierfür sind jedoch signifikante Änderungen nicht nur in der Programmierung, sondern auch hinsichtlich der Definitionen der einzelnen SIRS-Kriterien erforderlich. Dies würde dringend voraussetzen, dass der SIRS-Algorithmus bei anderen Patientengruppen, die für eine Sepsis anfällig sind, zu ähnlichen Ergebnissen führt wie bei den Polytraumapatienten. Über den Nutzen des SIRS-Algorithmus zur Früherkennung einer Sepsis würde damit dann auch ein weiterer Nachweis erbracht werden.

Die beobachtete hohe Sensitivität einiger SIRS-basierter Maße und die hohe Spezifität anderer könnten in aufeinanderfolgenden Tests ausgenutzt werden. Des Weiteren könnte der Algorithmus mit zusätzlichen Patienteninformationen zu einem komplexeren Vorhersagewerkzeug erweitert werden, wofür die hier vorgestellten multivariablen Analysen eine erste Grundlage bilden. Mithilfe der Gruppe der polytraumatisierten Patienten wurde in dieser Arbeit anhand multivariabler Modelle gezeigt, dass es hochsignifikante Parameter zur Identifizierung von septischen Patienten gibt, die bisher noch nicht bekannt waren. Auf diese ersten Ergebnisse sollten mit komplexeren Modellen weiter aufgebaut werden, insbesondere sollten auch Verlaufsanalysen durchgeführt werden, die weitere Einblicke in die Entwicklung einer Sepsis geben können.

Die hier erzielten Ergebnisse unterstützen eine Weiterentwicklung des SIRS-Algorithmus und Fortsetzung der multivariablen Analysen auch in anderen Patientengruppen und Datenquellen. Diese sind Schritte auf dem Weg zu einem multivariablen Expertensystem,

das, basierend auf Routinedaten, Unterstützung bei der Detektion der Sepsis und somit einer lebensrettenden klinischen Entscheidung leistet.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund und Ziel

Die frühe Identifizierung der Sepsis, also die Unterscheidung einer Systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) infektiösen und nicht-infektiösen Ursprungs, ist aufgrund der hohen SIRS-Prävalenz und dem Mangel an spezifischen Biomarkern zur Erkennung der Sepsis eine große Herausforderung. In dieser Arbeit wurde die elektronische Patientenakte einer universitären, operativen Intensivstation erstmals für wissenschaftliche Auswertungen zu dieser Fragestellung genutzt. Wichtigstes Ziel nach Beschreibung und Validierung der Aufnahmen auf der Intensivstation war die minutengenaue Erfassung des SIRS mit Hilfe eines automatisierten Algorithmus. Darauf basierend sollten multivariable Modelle zur Vorhersage und Differentialdiagnose der Sepsis aus den Daten einer Kohorte von Polytraumapatienten nach Aufnahme und unmittelbar vor der Diagnosestellung der Sepsis entwickelt werden.

Studienpopulation

Im Studienzeitraum 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 Auswahlschritt, gefolgt von manueller, ärztlicher Validierung identifiziert und für diese auch gegebenenfalls der Zeitpunkt ihrer Sepsis bestimmt.

Methoden

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 λ , (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 Δ 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 sowie durch multivariable Modelle wurde

logistische Regression, für die Differentialdiagnose der Sepsis mit SIRS-Deskriptoren sowie durch multivariable Modelle wurde auch bedingte logistische Regression angewendet.

Ergebnisse

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 (≥ 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 ≥ 1 Minute hatte eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 19%, während ein SIRS-Kriteriendurchschnitt (durchschnittliches λ) 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 λ und dem Trend Δ 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_2 , FiO_2 , Katecholamingabe, GCS und AIS Schädel. Es wies eine AUC von 0,864 auf.

Diskussion und Ausblick

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.

Die hier erzielten Ergebnisse müssen noch in anderen Datenquellen bestätigt werden. SIRS-Algorithmus und multivariable Modelle sollten in nachfolgenden Arbeiten noch weiterentwickelt werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Alam, N., Hobbelink, E.L., van Tienhoven, A.J., van de Ven, P.M., Jansma, E.P., and Nanayakkara, P.W. (2014). The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation* 85, 587-594.

Altman, D.G. (1991). Practical statistics for medical research. In *Practical statistics for medical research* (London ; New York: Chapman and Hall), pp. 396-435.

Aouifi, A., Piriou, V., Blanc, P., Bouvier, H., Bastien, O., Chiari, P., Rousson, R., Evans, R., and Lehot, J.J. (1999). Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* 83, 602-607.

Armitage, P., Berry, G., and Matthews, J.N.S. (2002). *Statistical Methods in Medical Research*. In *Statistical Methods in Medical Research* (Berlin, Germany: Blackwell Wissenschafts Verlag).

Baker, S.P., O'Neill, B., Haddon, W., Jr., and Long, W.B. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of trauma* 14, 187-196.

Bloos, F., and Reinhart, K. (2014). Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence* 5, 154-160.

Bochicchio, G.V., Napolitano, L.M., Joshi, M., McCarter, R.J., Jr., and Scalea, T.M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. *The Journal of trauma* 50, 817-820.

Bodmann, K.-F., and Vogel, F. (2001). Antibacterial therapy of sepsis (Antimikrobielle Therapie der Sepsis). *Chemotherapie J* 10, 43–56.

Boeken, U., Feindt, P., Zimmermann, N., Kalweit, G., Petzold, T., and Gams, E. (1998). Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 13, 541-545.

Bone, R.C., Sprung, C.L., and Sibbald, W.J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure. *Critical care medicine* 20, 724-726.

Brun-Buisson, C. (2000). The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive care medicine* 26 *Suppl 1*, S64-74.

Brun-Buisson, C., Doyon, F., Carlet, J., Dellamonica, P., Gouin, F., Lepoutre, A., Mercier, J.C., Offenstadt, G., and Regnier, B. (1995). Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274, 968-974.

Ciriello, V., Gudipati, S., Stavrou, P.Z., Kanakaris, N.K., Bellamy, M.C., and Giannoudis, P.V. (2013). Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence. *Injury* 44, 1680-1692.

Cohen, J. (1968). Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychological bulletin* 70, 213-220.

- Colpaert, K., Hoste, E.A., Steurbaut, K., Benoit, D., Van Hoecke, S., De Turck, F., and Decruyenaere, J. (2012). Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Critical care medicine* 40, 1164-1170.
- Copes, W.S., Champion, H.R., Sacco, W.J., Lawnick, M.M., Keast, S.L., and Bain, L.W. (1988). The Injury Severity Score revisited. *The Journal of trauma* 28, 69-77.
- Engel, C., Brunkhorst, F.M., Bone, H.G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S., Gruendling, M., Huhle, G., Jaschinski, U., John, S., *et al.* (2007). Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 33, 606-618.
- Ergin, B., Kapucu, A., Demirci-Tansel, C., and Ince, C. (2014). The renal microcirculation in sepsis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*.
- Eshelman, L.J., Lee, K.P., Frassica, J.J., Zong, W., Nielsen, L., and Saeed, M. (2008). Development and evaluation of predictive alerts for hemodynamic instability in ICU patients. *AMIA Annu Symp Proc*, 379-383.
- Ferreira, F.L., Bota, D.P., Bross, A., Melot, C., and Vincent, J.L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286, 1754-1758.
- Ferrer, R., Artigas, A., Suarez, D., Palencia, E., Levy, M.M., Arenzana, A., Perez, X.L., Sirvent, J.M., and Edusepsis Study, G. (2009). Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180, 861-866.
- Frohlich, M., Lefering, R., Probst, C., Paffrath, T., Schneider, M.M., Maegele, M., Sakka, S.G., Bouillon, B., Wafaisade, A., Committee on Emergency Medicine, I.C., *et al.* (2014). Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *The journal of trauma and acute care surgery* 76, 921-927; discussion 927-928.
- Gaieski, D.F., Edwards, J.M., Kallan, M.J., and Carr, B.G. (2013). Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine* 41, 1167-1174.
- Goldman, M., and Blajchman, M.A. (1991). Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfusion medicine reviews* 5, 73-83.
- Gordis, L. (2001). *Epidemiologie* (Marburg: Verlag im Kilian).
- Hayashi, Y., Morisawa, K., Klompas, M., Jones, M., Bandeshe, H., Boots, R., Lipman, J., and Paterson, D.L. (2013). Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 56, 471-477.
- Herasevich, V., Kor, D.J., Subramanian, A., and Pickering, B.W. (2013). Connecting the dots: rule-based decision support systems in the modern EMR era. *J Clin Monit Comput* 27, 443-448.
- Hooper, M.H., Weavind, L., Wheeler, A.P., Martin, J.B., Gowda, S.S., Semler, M.W., Hayes, R.M., Albert, D.W., Deane, N.B., Nian, H., *et al.* (2012). Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit*. *Critical care medicine* 40, 2096-2101.

Huddar, V., Rajan, V., Bhattacharya, S., and Roy, S. (2014). Predicting postoperative acute respiratory failure in critical care using nursing notes and physiological signals. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2014*, 2702-2705.

Innocenti, F., Bianchi, S., Guerrini, E., Vicidomini, S., Conti, A., Zanobetti, M., and Pini, R. (2014). Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 21, 254-259.

Jessen, M.K., Mackenhauer, J., Hvass, A.M., Ellermann-Eriksen, S., Skibsted, S., Kirkegaard, H., Schonheyder, H.C., Shapiro, N.I., and Network, C.S. (2014). Prediction of bacteremia in the emergency department: an external validation of a clinical decision rule. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*.

Jessen, M.K., Mackenhauer, J., Hvass, A.M., Heide-Jorgensen, U., Christiansen, C.F., and Kirkegaard, H. (2015). Predictors of intensive care unit transfer or death in emergency department patients with suspected infection. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 22, 176-180.

Jin, H., Xiao, Y., and Liang, H. (2014). [Research progress of sepsis after trauma to the early prediction]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 26, 685-688.

Kashiouris, M., O'Horo, J.C., Pickering, B.W., and Herasevich, V. (2013). Diagnostic performance of electronic syndromic surveillance systems in acute care: a systematic review. *Appl Clin Inform* 4, 212-224.

Koenig, H.C., Finkel, B.B., Khalsa, S.S., Lanke, P.N., Prasad, M., Urbani, R., and Fuchs, B.D. (2011). Performance of an automated electronic acute lung injury screening system in intensive care unit patients. *Critical care medicine* 39, 98-104.

Kumar, R., Clermont, G., Vodovotz, Y., and Chow, C.C. (2004). The dynamics of acute inflammation. *J Theor Biol* 230, 145-155.

Lai, N.A., and Kruger, P. (2011). The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc* 13, 146-150.

Le Gall, J.R., Lemeshow, S., and Saulnier, F. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270, 2957-2963.

Lefering, R., Paffrath, T., and Nienaber, U. (2012): Traumaregister der DGU - Jahresbericht für 2011. Online: http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU-Jahresbericht_2012.pdf, Stand: 02.12.2014.

Lemeshow, S., and Hosmer, D.W., Jr. (1982). A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 115, 92-106.

Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J.L., Ramsay, G., et al. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care medicine* 29, 530-538.

Meisner, M., Adina, H., and Schmidt, J. (2006). Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Critical care* 10, R1.

- Moore, L.J., Jones, S.L., Kreiner, L.A., McKinley, B., Sucher, J.F., Todd, S.R., Turner, K.L., Valdivia, A., and Moore, F.A. (2009). Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *The Journal of trauma* 66, 1539-1546; discussion 1546-1537.
- Moreno, R., Vincent, J.L., Matos, R., Mendonca, A., Cantraine, F., Thijs, L., Takala, J., Sprung, C., Antonelli, M., Bruining, H., *et al.* (1999). The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive care medicine* 25, 686-696.
- Namas, R., Zamora, R., Namas, R., An, G., Doyle, J., Dick, T.E., Jacono, F.J., Androulakis, I.P., Nieman, G.F., Chang, S., *et al.* (2012). Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *Journal of critical care* 27, 314 e311-311.
- Nelson, J.L., Smith, B.L., Jared, J.D., and Younger, J.G. (2011). Prospective trial of real-time electronic surveillance to expedite early care of severe sepsis. *Annals of emergency medicine* 57, 500-504.
- Neugebauer, E., Lefering, R., and Bouillon, B. (1996). [The value of scores for therapy planning and therapy evaluation in individual intensive care patients--basic principles]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 113, 293-298.
- Nguyen, S.Q., Mwakalindile, E., Booth, J.S., Hogan, V., Morgan, J., Prickett, C.T., Donnelly, J.P., and Wang, H.E. (2014). Automated electronic medical record sepsis detection in the emergency department. *PeerJ* 2, e343.
- Osborn, T.M., Tracy, J.K., Dunne, J.R., Pasquale, M., and Napolitano, L.M. (2004). Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Critical care medicine* 32, 2234-2240.
- Peres Bota, D., Melot, C., Lopes Ferreira, F., and Vincent, J.L. (2003). Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Critical care medicine* 31, 2579-2584.
- Ramsay, M.A., Savege, T.M., Simpson, B.R., and Goodwin, R. (1974). Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 2, 656-659.
- Rayfield, E.J., Ault, M.J., Keusch, G.T., Brothers, M.J., Nechemias, C., and Smith, H. (1982). Infection and diabetes: the case for glucose control. *The American journal of medicine* 72, 439-450.
- Reid, S., and Tibshirani, R. (2014). Regularization Paths for Conditional Logistic Regression: The clogitL1 Package. *J Stat Softw* 58.
- Rhodes, A., Moreno, R.P., Metnitz, B., Hochrieser, H., Bauer, P., and Metnitz, P. (2011). Epidemiology and outcome following post-surgical admission to critical care. *Intensive care medicine* 37, 1466-1472.
- Sands, K.E., Bates, D.W., Lankester, P.N., Graman, P.S., Hibberd, P.L., Kahn, K.L., Parsonnet, J., Panzer, R., Orav, E.J., Snydman, D.R., *et al.* (1997). Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278, 234-240.
- Schlittgen, P.D.R. (2009). Multivariate Statistik. In (Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH), pp. 216-236.
- Sobrino, J., and Shafi, S. (2013). Timing and causes of death after injuries. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 26, 120-123.

- Sprung, C.L., Sakr, Y., Vincent, J.L., Le Gall, J.R., Reinhart, K., Ranieri, V.M., Gerlach, H., Fielden, J., Groba, C.B., and Payen, D. (2006). An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive care medicine* 32, 421-427.
- Strom, B. (2000). *Pharmacoepidemiology* (Chichester: Wiley).
- Sugita, H., Kinoshita, Y., and Baba, H. (2012). The duration of SIRS before organ failure is a significant prognostic factor of sepsis. *Int J Emerg Med* 5, 44.
- Teasdale, G., and Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2, 81-84.
- Trick, W.E. (2013). Decision making during healthcare-associated infection surveillance: a rationale for automation. *Clin Infect Dis* 57, 434-440.
- Vincent, J.L., de Mendonca, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P.M., Sprung, C.L., Colardyn, F., and 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. *Critical care medicine* 26, 1793-1800.
- Vincent, J.L., Opal, S.M., Marshall, J.C., and Tracey, K.J. (2013). Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 381, 774-775.
- Wafaisade, A., Lefering, R., Bouillon, B., Sakka, S.G., Thamm, O.C., Paffrath, T., Neugebauer, E., Maegele, M., and Trauma Registry of the German Society for Trauma, S. (2011). Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Critical care medicine* 39, 621-628.
- Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik, Vol 6* (Springer Verlag).
- Wu, J., Roy, J., and Stewart, W.F. (2010). Prediction modeling using EHR data: challenges, strategies, and a comparison of machine learning approaches. *Medical care* 48, S106-113.
- Zimmerman, J.E., Kramer, A.A., and Knaus, W.A. (2013). Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical care* 17, R81.

7 EIGENE PUBLIKATIONEN

Publikationen aus vorliegender Dissertation:

Lindner, H.A., Balaban, U., Sturm, T., Weiss, C., Thiel, M., and Schneider-Lindner, V. (2016). An Algorithm for Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria-Based Prediction of Sepsis in a Polytrauma Cohort. *Crit Care Med* 44, 2199-2207.

Poster/ Vorträge:

Balaban, Ü., Schneider-Lindner, V., Lindner, H.A., Sturm, T., Thiel, M., and Weiß, C. (2018): 64. Biometrisches Kolloquium Biometrie: Gelebte Vielfalt. Online: <http://biometrisches-kolloquium2018.de/images/Abstractband.pdf>, Stand: 04.04.2018

Balaban, Ü., Lindner, H.A., Weiß, C., Friedrich, T., Kirschning, T., Thiel, M., and Schneider-Lindner, V. (2013). Abstracts of the 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. August 25-28, 2013. Montreal, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22 *Suppl* 1, 455.

Balaban, Ü., Schneider-Lindner, V., Lindner, H.A., Olenik, D., Friedrich, T., Weiß, C., and Thiel, M. (2012b): Complex concepts require complex algorithms: Performance of sepsis identification criteria in an intensive care database. Online: <http://www.scai-med.org/meetings/2012lccai/2012lccaiiprogram.pdf>, Stand: 02.12.2012.

Balaban, Ü., Schneider-Lindner, V., Lindner, H.A., Olenik, D., Friedrich, T., Kalenka, A., Weiß, C., and Thiel, M. (2012a). Abstracts of the 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. August 23-26, 2012. Barcelona, Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21 *Suppl* 3, 93.

8 TABELLARISCHER ANHANG

8.1 Parameter in den Prognosemodellen

Bereiche	Parameter die zur Auswahl standen	Kategorisierung im Modell	Modelle										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Demographische Daten	Alter	3 Gruppen	X	X	X	X			X	X		X	
	Geschlecht	männlich, weiblich	X	X	X	X		X	X	X		X	
Atemfunktion	pO ₂ arteriell	Terzile	X	X	X	X					X		
	pO ₂ kapillar	Median	X	X	X	X					X		
	pO ₂ venös	Median	X	X	X	X					X		
	FiO ₂ /(pO ₂ arteriell x Peep) ¹	Terzile	X	X	X	X	X	X			X	X	
	pCO ₂ x AMV expiratorisch Gesamt ¹	Terzile	X	X	X	X					X		
	pCO ₂ arteriell	Normwerte	X	X	X	X					X		
	pCO ₂ kapillar	Median	X	X	X	X					X		
	pCO ₂ venös	Median	X	X	X	X					X		
	COHb	Terzile	X	X	X	X					X		
	AMV expiratorisch Gesamt	Terzile	X	X	X	X					X		
	pH arteriell	Normwerte	X	X	X	X	X				X		
	pH kapillar ²	Median											
	pH venös	Terzile	X	X	X	X					X		
	FiO ₂	Terzile	X	X	X	X					X		
	Laktat	Normwerte	X	X	X	X	X		X	X	X		
Gerinnung	INR	Normwerte	X	X	X	X	X		X	X	X	X	
	aPTT	Terzile	X	X	X	X	X	X			X		
Hämatologische Parameter	Hb	Terzile	X	X	X	X	X				X		X
	Hkt	Terzile	X	X	X	X	X				X		X
	Leukozyten	Normwerte	X	X	X	X	X				X		
	Thrombozyten	Normwerte	X	X	X	X	X	X			X	X	X
	MetHb	Terzile	X	X	X	X					X		
	Erythrozyten	Terzile	X	X	X	X	X				X		
Herz-Kreislauf-Funktion	Herzfrequenz	Normwerte	X	X	X	X					X		
	Blutdruck diastolisch invasiv	Normwerte	X	X	X	X					X		
	Blutdruck Mitteldruck invasiv	Normwerte											
	Blutdruck systolisch invasiv	Normwerte	X	X	X	X					X		
	Blutdruck diastolisch nicht invasiv	Normwerte											
	Blutdruck Mitteldruck nicht invasiv	Normwerte											

Bereiche	Parameter die zur Auswahl standen	Kategorisierung im Modell	Modelle											
	Blutdruck nicht invasiv systolisch Katecholamingabe	Normwerte					X							
		binär	X	X	X	X	X	X			X	X		
Körpertemperatur	Temperatur	Normwerte	X	X	X	X	X	X				X		
Sepsis-Biomarker	CRP	binär	X	X	X				X	X				
	PCT	binär	X	X	X		X	X	X	X		X	X	
Leber- und Magen-Darm Funktion	ChE	Normwerte	X	X	X	X								
	Aspirationsvolumen (Reflux)	Terzile	X	X	X	X								
	Billirubin	Terzile	X	X	X	X	X	X				X		
	ALAT	Normwerte	X	X	X	X	X							
	ASAT	Normwerte	X	X	X	X								
Neurologischer Status	Ramsay Skala	Terzile	X	X	X	X	X	X				X	X	
	GCS	3 Gruppen	X	X	X	X	X		X	X		X		
Nierenfunktion	Serum-Harnstoff	Normwerte	X	X	X	X	X	X				X		
	Kreatinin	Normwerte	X	X	X	X	X							
SIRS ³	SIRS-Zeit (Summe der Minuten mit mindestens 2 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig	X		X	X	X	X	X	X		X	X	
	SIRS-Zeit mindestens 3 Kriterien (Summe der erfüllten SIRS-Zeit mit mindestens 3 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig												
	SIRS-Zeit mindestens 4 Kriterien (Summe der erfüllten SIRS-Zeit mit mindestens 4 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig												
	SIRS-Niveau (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien in 24 Stunden)	stetig												
	SIRS-Niveau 0-4 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 0-4 Stunden vor der Sepsis)	stetig												

Bereiche	Parameter die zur Auswahl standen	Kategorisierung im Modell	Modelle																		
	SIRS-Niveau 4-8 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 4-8 Stunden vor der Sepsis)	stetig																			
	SIRS-Niveau 8-12 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 8-12 Stunden vor der Sepsis)	stetig																			
	SIRS-Niveau 12-16 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 12-16 Stunden vor der Sepsis)	stetig																			
	SIRS-Niveau 16-20 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 16-20 Stunden vor der Sepsis)	stetig																			
	SIRS-Niveau 20-24 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 20-24 Stunden vor der Sepsis)	stetig																			
	SIRS-Gruppeneinteilung (SIRS-Zeit in Stundengruppen eingeteilt: I: 0, II: >0-6, III: >6-12, IV: >12-18, V: >18-24 Stunden)	5 Gruppen		X																	
Therapie	Gabe von Erythrozytenkonzentraten	binär	X	X	X	X	X	X	X	X										X	
Verletzungsschwere	Scores:																				
	ISS	stetig	X	X	X	X	X		X	X										X	X
	SAPSII	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X										X	X
	AIS Abdomen	stetig	X	X	X	X	X														
	AIS Weichteile	stetig	X	X	X	X															
	AIS Extremitäten	stetig	X	X	X	X															
	AIS Thorax	stetig	X	X	X	X															
	AIS Gesicht	stetig	X	X	X	X															
	AIS Schädel	stetig	X	X	X	X															
Sofa ⁴	Terzile		X	X	X	X	X		X	X											
Vorerkrankungen	Diabetes Mellitus	binär	X	X	X	X	X	X	X	X										X	X
	Atemwegserkrankung	binär	X	X	X	X				X	X									X	

Bereiche	Parameter die zur Auswahl standen	Kategorisierung im Modell	Modelle															
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
	Herz-Kreislauf	binär	X	X	X	X	X					X	X			X	X	
	Chronischer Alkoholabusus	binär	X	X	X	X							X	X			X	
Wasser- und Elektrolythaushalt	Blutzucker	Normwerte	X	X	X	X												
	Nettobilanz	Terzile	X	X	X	X	X	X									X	
	ABE	Terzile	X	X	X	X												
	Ionisiertes Calcium	Terzile	X	X	X	X	X											

8.2 Parameter in den Differentialdiagnosemodellen

Parameter die zur Auswahl standen	Kategorisierung im Modell	Modelle																							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Alter	3 Gruppen männlich, weiblich	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X		X	X	X		
Geschlecht		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
pO ₂ arteriell	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
pO ₂ kapillar	Median	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X							X	X		X		
pO ₂ venös	Median	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X							X	X		X		
FiO ₂ /(pO ₂ arteriell x Peep)	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X	X		
pCO ₂ x AMV expiratorisch Gesamt	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X	X	
pCO ₂ arteriell	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
pCO ₂ kapillar	Median	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X							X	X		X		
pCO ₂ venös	Median	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X							X	X		X		
COHb	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
AMV expiratorisch Gesamt	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
pH arteriell	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
pH kapillar	Median	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X							X	X		X		
pH venös	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		X					X	X		X		
FiO ₂	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X	X	
Laktat	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
INR	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	
aPTT	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X		
Hb	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
Hkt	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
Leukozyten	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Thrombozyten	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X		
MetHb	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
Erythrozyten	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
Herzfrequenz	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X		
Blutdruck diastolisch	invasiv Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						X	X	X	X	X	
Blutdruck Mitteldruck	invasiv Normwerte																								

Parameter die zur Auswahl standen	Kategori- sierung im Modell	Modelle																							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Blutdruck invasiv systolisch	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					X	X	X	X		
Blutdruck nicht invasiv diastolisch	Normwerte																								
Blutdruck nicht invasiv Mitteldruck	Normwerte																								
Blutdruck nicht invasiv systolisch	Normwerte																								
Katecholamin-gabe	binär	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Temperatur	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
CRP	binär	X	X	X	X	X			X			X			X		X	X				X	X	X	
PCT	binär	X	X	X	X	X			X			X			X	X	X	X	X				X	X	X
ChE	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X	
Aspirations-volumen (Reflux)	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X						X	X	X	
Billirubin	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X			X	X	X	
ALAT	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X	
ASAT	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X	
Ramsay Skala	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X	
GCS	3 Gruppen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X			X	X	X	X
Serum-Harnstoff	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X	
Kreatinin	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X	
SIRS-Zeit (Summe der Minuten mit mindestens 2 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig	X				X																X	X	X	
SIRS-Zeit mindestens 3 Kriterien (Summe der erfüllten SIRS-Zeit mit mindestens 3 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig		X												X	X	X	X	X					X	
SIRS-Zeit mindestens 4 Kriterien (Summe der erfüllten SIRS-Zeit mit mindestens 4 erfüllten SIRS-Kriterien in 24 Stunden, dargestellt in Stunden)	stetig			X																					
SIRS-Niveau (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien in 24 Stunden)	stetig					X	X																		

Parameter die zur Auswahl standen	Kategori- sierung im Modell	Modelle																							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
SIRS-Niveau 0-4 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 0-4 Stunden vor der Sepsis)	stetig								X																
SIRS-Niveau 4-8 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 4-8 Stunden vor der Sepsis)	stetig								X	X	X	X													
SIRS-Niveau 8-12 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 8-12 Stunden vor der Sepsis)	stetig								X																
SIRS-Niveau 12-16 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 12-16 Stunden vor der Sepsis)	stetig								X																
SIRS-Niveau 16-20 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 16-20 Stunden vor der Sepsis)	stetig								X																
SIRS-Niveau 20-24 Stunden vor der Sepsis (durchschnittliche Anzahl der SIRS-Kriterien 20-24 Stunden vor der Sepsis)	stetig								X																
SIRS-Gruppeneinteilung (SIRS-Zeit in Stundengruppen eingeteilt: I: 0, II: >0-6, III: >6-12, IV: >12-18, V: >18-24 Stunden)	5 Gruppen				X																				
SIRS-Kriterien: Tachypnoe/ Tachykardie	stetig												X	X	X										

Parameter die zur Auswahl standen	Kategorisierung im Modell	Modelle																								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
SIRS-Kriterien: Tachypnoe/ Leukopenie oder Leukozytose	stetig												X	X	X											
SIRS-Kriterien: Tachypnoe/ Temperatur	stetig												X	X	X											
SIRS-Kriterien: Leukopenie oder Leukozytose/ Temperatur	stetig												X	X	X											
SIRS-Kriterien: Leukopenie oder Leukozytose/ Tachykardie	stetig												X	X	X											
SIRS-Kriterien: Temperatur/ Tachykardie	stetig												X	X	X											
Gabe von Erythrozytenkonzentrat	binär	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
ISS	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	
SAPSII	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		
AIS Abdomen	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X		
AIS Weichteile	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		
AIS Extremitäten	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		
AIS Thorax	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		
AIS Gesicht	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		
AIS Schädel	stetig	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X	X	
Sofa	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X				X	X	X		
Diabetes Mellitus	binär	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	
Atemwegserkrankung	binär	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X			X	X	X		
Herz-Kreislauf	binär	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X			X	X	X		
Chronischer Alkoholabusus	binär	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	X			X	X	X		
Blutzucker	Normwerte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		
Nettobilanz	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		X	X	X	
ABE	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		
Ionisiertes Calcium	Terzile	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X								X	X	X		

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name: Ümniye Balaban
 Geburtsdatum, -ort: 03.09.1981 in Hofheim a. Ts.
 Familienstand: ledig

SCHULISCHER WERDEGANG/ AUSBILDUNG

September 1999 – Juni 2002	Konrad-Adenauer-Schule in Kriftel, Schulische Ausbildung zur staatlich anerkannten Fremdsprachensekretärin
26. Juni 2002	Staatlich anerkannte Fremdsprachensekretärin
September 2002 – Juli 2003	Konrad-Adenauer-Schule in Kriftel, Fachoberschule, Fachrichtung Wirtschaft, Verwaltung
30. Juni 2003	Abschluss: Fachhochschulreife

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Oktober 2003 – September 2007	Fachhochschule Darmstadt Studiengang Mathematik Schwerpunkt: Management Support
September 2006 – Februar 2007	Praktikum bei der Deutschen Bank
Februar 2007 – September 2007	Diplomarbeit: Modellierung und Lösung von Optimierungsproblemen mit SAS Proc OPTMODEL
24. September 2007	Abschluss: Diplom Mathematikerin (FH)

BERUFLICHER WERDEGANG

Seit 01.09.17	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Medizinischen Fakultät Frankfurt, Goethe Universität Frankfurt,
01.06.15 – 31.01.18	Senior Modelling Analyst in der Marktforschung (The Nielsen Company)
01.11.14 – 28.02.15	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim GmbH
06.10.11 – 30.06.14	Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Heidelberg, Klinikum Mannheim GmbH
01.08.09 – 30.09.11	IV-Spezialistin in der Marktforschung (The Nielsen Company)
06.10.08 – 31.07.09	Statistikerin in der Marktforschung (The Nielsen Company)
14.01.08 – 20.06.08	BAT-Angestellte als Lehrerin auf der Main-Taunus- Schule in Hofheim

10 DANKSAGUNG

Frau Prof. Christel Weiß, meiner Doktormutter, danke ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und die ausgezeichnete Möglichkeit, es zu bearbeiten. Ebenso bin ich ihr sehr dankbar für die Hilfsbereitschaft, Geduld und konstruktive Kritik, die ich während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit jederzeit zu schätzen wusste. Auch für die kritische Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Tipps möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof Thiel, der sich nicht nur bereit erklärte, die Funktion des Zweitbetreuers zu übernehmen, sondern auch meinen Arbeitsplatz in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin und die Teilnahme an internationalen Kongressen ermöglichte. Ebenso möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft und Geduld, die er mir trotz seiner Belastung in Klinik und Forschung entgegenbrachte, bedanken.

Ich bedanke mich recht herzlich bei Herrn Dr. Lindner und Frau Dr. Dr. Schneider-Lindner, die sich jederzeit hilfsbereit und motivierend gezeigt haben. Auch für die kritische Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Tipps möchte ich mich an dieser Stelle bedanken. Besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei Frau Dr. Dr. Schneider-Lindner für die kontinuierliche Hilfsbereitschaft und Unterstützung während der Arbeit bedanken.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. Timo Sturm für die Geduld und sorgfältige Selektion der Polytraumapatienten bedanken. Ohne seine Hilfe bei der Auswahl der Polytraumapatienten wäre diese Arbeit in dieser Form nicht entstanden.

Ebenso bedanke ich mich recht herzlich bei allen Ärzten und Pflegekräften der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, für die Zeit und Geduld, die sie mir bei Fragen rund um das ICIP-System entgegenbrachten. Besonders möchte ich mich bei Frau Dr. Olenik für die hilfreichen und wertvollen Tipps, die sie mir durch ihre Erfahrungen mit dem ICIP-System geben konnte, bedanken.

Ich danke allen Freunden und Weggefährten, die mit kleineren und größeren Taten mir eine große Unterstützung waren und mich motivierten nicht aufzugeben.

Ich bedanke mich aus tiefstem Herzen bei meinen Eltern, Idris und Hava Balaban, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.