„SIRS und Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen – Vergleich verschiedener Modelle zur Risikostratifizierung“

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Anaesthesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med. Hartmut Kern,
geboren am 07.November 1961 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. rer.nat. J. Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. R. Felix

Eingereicht am: März 2001
Tag der letzten Prüfung: 4.12.2001

Gutachter:
1.Prof. Dr. med. D. M. Albrecht
2.Prof. Dr. W. Lorenz

Für Edit, Niels und Leonie

1. Einleitung 5
1.1 Mechanismen zur Entstehung von SIRS und Sepsis 5
1.2 Systemische Inflammation nach kardiopulmonalem Bypass 6
1.3 Wertigkeit von Scoring-Verfahren in der Intensivmedizin 8
1.4 Einfluß von SIRS und Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen auf das Outcome und die Kosten 12
1.5 Hypothesen 13

2. Methodik 14
2.1 Patientengut 14
2.2 Perioperatives Management 14
2.3 Versuchsablauf 16
2.3.1 Datenerhebung 16
2.3.2 Angewendete Scoring-Verfahren 23
2.3.3 Definitionen für Sepsis und SIRS 28
2.3.4 Kostenberechnung 30
2.4 Statistische Verfahren 30
2.4.1 Univariate Analyse 30
2.4.2 Multiple logistische Regression 31
2.4.3 Künstliche neuronale Netze 32
2.4.4 Interne Validierung 33
2.4.5 Receiver-Operator-Characteristic Kurven 34

3. Ergebnisse 35
3.1 Deskripte Statistik des untersuchten Patientenguts 35
3.2 Inzidenz eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) und einer Sepsis 37
3.3 Einfluß eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) und einer Sepsis auf die intensivmedizinische Behandlungsdauer, die Krankenhausliegedauer und das Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen 38
3.4 Einfluß von prolongiertem SIRS (≥ 3 Tage) und Sepsis auf die Behandlungskosten 40
3.5 Ergebnisse der univariaten Analyse 42
3.5.1 Einflußfaktoren zur Entstehung eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) nach kardiochirurgischen Eingriffen 42

3.5.2 Einflußfaktoren zur Entstehung einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen 44
3.5.3 Einflußfaktoren auf das Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen 47
3.6 Ergebnisse der multiplen logistischen Regression 51
3.6.1 Einflußfaktoren zur Entstehung eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) nach kardiochirurgischen Eingriffen 51
3.6.2 Einflußfaktoren zur Entstehung einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen 52
3.6.3 Einflußfaktoren auf das Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen 53
3.6.4 Anwendung eines Prädiktionsmodells zur Prognose von SIRS, Sepsis und Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen 55
3.7 Interne Validierung der Vorhersagequalität 60
3.7.1 Logistische Regression 60
3.7.2 Künstliche neuronale Netze 62

4. Diskussion 64
4.1 Systemische Inflammation nach kardiopulmonalem Bypass 64
4.1.1 Inzidenz 64
4.1.2 Entstehungsmechanismen 67
4.2 Einfluß eines prolongierten SIRS und einer Sepsis auf das Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen 74
4.3 Einfluß eines prolongierten SIRS und einer Sepsis auf die Kosten nach kardiochirurgischen Eingriffen 77
4.4.Wertigkeit von Scoringverfahren im kardiochirurgischen Patientengut 80
4.5 Validierung von Prognose-Scores 84
4.6 Prädiktion eines erhöhten Risikos zur Entwicklung eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) bzw. einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen 86
4.6.1 Verwendung eines Prädiktionsmodells für prolongiertes SIRS (≥ 3 Tage), Sepsis und Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen 86
4.6.2 Einzelvariablen des Prädiktionsmodells 88
4.6.3 Ausblick 92

5 Zusammenfassung und Schlußfolgerung 97
6 Literatur 100
7 Dank 124

1. Einleitung

1.1 Mechanismen zur Entstehung von SIRS und Sepsis

Trotz entscheidender Fortschritte in der chirurgischen Technik und im anästhesiologischen Management bei Herzoperationen, der technischen Weiterentwicklung der extrakorporalen Zirkulation (Cardio-pulmonaler Bypass CPB) sowie des Einsatzes neuer Antibiotika zur perioperativen Prophylaxe stellen postoperative Infektionen immer noch eine der Hauptkomplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen dar mit einer Inzidenz zwischen 2 % und 50 % [Michalopoulos 1998]. 0,5 bis 2 % aller Krankenhauspatienten sowie 9-16 % der intensivstationär behandelten Patienten entwickeln im Verlauf des primären Krankenhausaufenthaltes Symptome des septischen Syndroms [Zimmermann 1996, Sands 1997].

In dem Bestreben einer Standardisierung von Definitionen des septischen Syndroms wurden Kriterien erstellt für das Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome SIRS) [Ziegler 1991; Bone Chest 1992]. SIRS stellt eine häufige Diagnose bei Aufnahme von Patienten auf einer Intensivstation dar [Bone 1996, Pittet 1995]. Das liegt an der bewußt weit gefaßten Definition des SIRS, die im Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Kriterien für mindestens 6 Stunden besteht: a) Temperatur über 38° C oder unter 36° C; b) Herzfrequenz über 90/min ohne Einsatz von ß-Blockern; c) Atemfrequenz über 20/min oder pCO2 unter 32 mmHg oder maschinelle Beatmung; d) Leukozytenzahl über 12000/mm³ oder unter 4000/mm³ bzw. über 10 % unreife Formen an Neutrophilen. Eine häufige klinische Manifestation des SIRS ist ein Abfall des Gefäßmuskeltonus und damit ein Abfall des systemisch-vaskulären Widerstandes [Kristof 1999]. Inwieweit das Vorliegen eines SIRS für die Entstehung einer Sepsis bei kardiochirurgischen Patienten prädisponiert, ist umstritten [Pilz 1994a, Bennett-Guerrero 1997].

Die Letalität einer Sepsis ist mit 40 % weiterhin hoch, wobei trotz weiterer Fortschritte im Verständnis der Pathogenese des septischen Schocks und in der intensivmedizinischen Therapie die Mortalität des septischen Schocks unverändert bei über 70 % liegt [Eidelmann 1994, Brun-Buisson 1995, Bone 1997]. Auch die neueren Therapieansätze zur Behandlung der Sepsis, die auf eine Inhibierung des bakteriellen Endotoxins bzw. der endogenen inflammatorischen Mediatoren zielten, konnten bisher keine überzeugende klinische

Wirksamkeit zeigen [Abraham 2000; Übersicht in Natanson 1994]. Das komplexe Zusammenspiel von physiologischer und pathogener Wirkung der Immunzellen und der Mediatoren im Verlauf der Sepsis erschwert diese monokausalen Therapieansätze.

Die Durchführung neuer Therapieansätze machte die Entwicklung von spezifischen Modellen zur Risikoabschätzung für den individuellen Patienten erforderlich, um die Wirksamkeit der durchgeführten Therapie objektiv überprüfen zu können. Dies führte zu einer Vielzahl von verschiedenen Ansätzen zur Abschätzung der Krankheitsschwere bzw Mortalitätsberechnung [Arregui 1991, Hebert 1993, Knaus 1993, Marriere 1995]. Das Prinzip der häufig angewendeten Score-Systeme besteht darin, durch die Summierung einzelner Punktwerte den Ausprägungsgrad eines Zustandes zu beschreiben. Einschätzung und Prognose akuter Erkrankungen werden hauptsächlich durch das Grundleiden, die physiologische Reserve, die Begleiterkrankungen und den Grad der Beeinträchtigung lebenswichtiger Funktionen determiniert [Bein 1993]. Das Vorhandensein von Begleiterkrankungen wird aber in vielen Score-Systemen nicht nach spezifischen Fragestellungen unterschieden. So ist z.B. aus dem Punktwert im häufig verwendeten APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)-System nicht sicher zu ersehen, in welchem Ausmaß der Patient an den möglichen, im Score-System berücksichtigten chronischen Krankheitszuständen leidet [Knaus 1985a und 1991].

Ein statistisches Modell auf der Grundlage von definierten Vorerkrankungen, klinischen Parametern und einer objektivierten Einschätzung der Intensität der erforderlichen intensivmedizinischen Therapie könnte eine Abschätzung des individuellen Risikos der Sepsisentstehung für den einzelnen Patienten ermöglichen und damit die Voraussetzungen für eine Patientenselektion schaffen, die von spezifischen Therapieansätzen profitieren könnten.

1.2 Systemische Inflammation nach kardiopulmonalem Bypass

Herzchirurgische Operationen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation können hämodynamische, hormonale und inflammatorische Veränderungen hervorrufen, die im sogenannten „vasodilatatorischen Schock-Syndrom“ münden mit erniedrigtem system-vaskulären Widerstand während und in der ersten Phase nach Abgang vom CPB [Johnson 1999, Argenziano 1998, Kristof 1999]. Die Inzidenz dieses „vasodilatatorischen Schock-Syndroms“ variiert in der Literatur zwischen 4 % [Tuman 1995] und 44% [Kristof 1999],

abhängig ob die Definition des Syndroms aufgrund klinischer, hämodynamischer oder pharmakologischer Kriterien erfolgte [Johnson 1999, Tuman 1995, Christakis 1994]. Die Inzidenz des „vasodilatatorischen Schock-Syndroms“ scheint in den letzen Jahren gestiegen zu sein, wobei ursächlich eine erhöhte Anzahl von Patienten mit präoperativ stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und der vermehrte Einsatz von Vasodilatatoren zur präoperativen medikamentösen Therapie diskutiert werden [Johnson 1999]. Darüberhinaus kommen eine inadäquate Vasopressin-Freisetzung [Argenziano 1997] oder die Verwendung von bestimmten Anästhetika [Johnson 1999] als mögliche Risikofaktoren in Frage. Der wahrscheinlichste, dem „vasodilatatorischen Schock-Syndrom“ zugrunde liegende Mechanismus mag in der Entwicklung einer systemischen Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome SIRS) hervorgerufen durch das extrakorporale Verfahren des CPB liegen [Westaby 1987, Asimakopoulos 1999], obwohl nicht in jeder Studie die Kriterien eines SIRS erfüllt wurden [Johnson 1999].

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt es durch Kontakt mit der Fremdoberfläche zur Aktivierung von zellulären und humoralen Blutkomponenten mit der Freisetzung von aggressiven Mediatoren und proinflammatorischen Zytokinen, die teilweise in höheren Konzentrationen im Serum zirkulieren als in der Sepsis [Asimakopoulos 1999, Prondzinsky 1997]. Darüberhinaus verursachen wiederholte Ischämie-/ Reperfusionssyndrome, die Translokation von bakteriellem Endotoxin bevorzugt aus dem Gastrointestinaltrakt bei Minderperfusion des Splanchnikusgebietes und nachfolgend eingeschränkter Mukosa-Barriere sowie das Operationstrauma selbst eine Aktivierung von Leukozyten und Endothel [Butler 1993, Ohri 1996]. Präoperativ erniedrigte Antikörper der Klasse IgM gegen Endotoxin korrelierten mit erhöhter postoperativer Morbidität bei kardiochirurgischen Patienten, was die bakterielle Translokation als Ursache für erhöhte perioperative Komplikationen in den Mittelpunkt stellt [Bennet-Guerrerro 1997, Hamilton-Davies 1997]. Eine erhöhte intestinale mikrovaskuläre Permeabilität wurde bei Initiierung des CPB beschrieben und mag zur bakteriellen Translokation beitragen [Cox 1999]. Neben einer Komplementaktivierung und der angesprochenen Induktion pro- und auch anti-inflammatorischer Zytokine wurden eine Hochregulation von Adhäsionsmolekülen für die Leukozyten-Endothelzell-Thrombozyten-Interaktion, eine komplement-vermittelte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten sowie deren Degranulierung mit Freisetzung von Leukotrienen, Elastase und Myeloperoxidase, Lactoferrin und reaktiven Sauerstoffspezies sowie die Aktivierung von Monozyten und eosinophilen Granulozyten beschrieben [Übersicht Prondzinsky 1997]. Diese systemische

Entzündungsreaktion wird als potentielle Ursache für die Entwicklung des Multi-Organ-Dysfunktions-Syndom (MODS) nach herzchirurgischen Operationen angesehen [Menasche 1995, Müller-Werdan 1996]. Bei Patienten nach elektiven herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung des CPB konnte die intra- und auch postoperative Aktivierung der neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen als Folge des CPB und des Operationstraumas mittels der Serumspiegel von Leukozyten-Elastase und Neopterin verfolgt werden. Bei Patienten, die frühe postoperative Komplikationen unter dem klinischen Bild einer Sepsis und eines MODS entwickelten (2-10 % der Gesamtpopulation), lagen die Elastase- und Neopterinspiegel bereits unmittelbar postoperativ höher als bei Patienten mit unkompliziertem Verlauf [Pilz 1994a].

Eine überschießende systemische Entzündungsreaktion nach CPB kann unter dem klinischen Bild der Sepsis verlaufen und wesentlichen Anteil am Auftreten von postoperativen Komplikationen haben [Prondzinsky 1997]. Die Tatsache, daß anhaltend hohe Serumspiegel von TNF-α und TNF-Rezeptoren mit prolongierten postoperativen Verläufen korrelierten, spricht für die Bedeutung der pro-inflammatorischen Zytokine bei eskalierendem SIRS nach CPB [Pilz 1996]. Als relevanter präoperativer Risikofaktor für die Entwicklung eines prolongierten SIRS nach CPB wurde ein hoher Herzinsuffizienz-Schweregrad mit erhöhtem Pulmonalkapillardruck identifiziert [Pilz 1994b]. Inwieweit genotypische Faktoren, wie z.B. der TNF-Polymorphismus, oder die bei etwa 10 % aller herzchirurgischen Patienten mittels Hauttestung erkennbare Anergie ein eskalierendes SIRS nach CPB begünstigen, ist derzeit noch spekulativ [Prondzinsky 1997].

1.3 Wertigkeit von Scoring-Verfahren in der Intensivmedizin

In den letzten Jahren haben Intensivmediziner verschiedene Systeme von Prognose-Scores entwickelt. Während der Nutzen von Scoresystemen bei der Einschätzung der Effektivität und Qualität der intensivmedizinischen Behandlung von Patientengruppen heute unbestritten ist, werden die gegenwärtig existierenden Scores nicht eingesetzt, um Aussagen zum Einzelpatienten bzw. seiner individuellen Prognose zu treffen [Neugebauer 1996]. Etabliert haben sich Scoresysteme bei der Planung und Stratifikation vergleichender Behandlungsstudien, zur Erfolgsprüfung bei der Änderung der Therapie, in der ärztlichen und administrativen Qualitätskontrolle über die Zeit und im Vergleich zu anderen Einrichtungen sowie zur Durchführung von Leistungs- und Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen [Burchardi

1995]. Als ein wertvolles Instrument in der Qualitätskontrolle und -sicherung gestaltet sich die Verwendung der Standardized Mortality Ratio (SMR) bei der Prognoseeinschätzung durch Scores, die definiert ist als Quotient aus beobachteter und prognostizierter Sterberate [Burchardi 1995]. Dadurch ist ein Vergleich unterschiedlicher Behandlungskonzepte unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der behandelten Patienten möglich.

Die Nachteile dieser formal statistisch oder empirisch ermittelten Scores liegen darin, daß sie zum einen nur für bestimmte Populationen (Nordamerika, Europa, Asien) und zum anderen nur für bestimmte Erkrankungen validiert wurden. Häufig wurden kardiochirurgische Patienten bei Validierungsverfahren von intensivmedizinischen Scores ausgeschlossen. Das RIYADH-Intensive-Care-Programm (RIP) [Chang 1988] wurde ursprünglich an 200 Patienten entwickelt und an 831 Patienten prospektiv validiert. Erstmals wurde der dynamische Charakter des Krankheitsverlaufes von Intensivpatienten durch die tägliche Erfassung von APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)-Daten [Knaus, 1985a], TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)-Punkten [Keene 1983] und des Organ Failure Score [Chang 1994] berücksichtigt. Der APACHE II ist der wohl bekannteste, am weitesten verbreitete und am besten evaluierte intensivmedizinische Score. Bei der Scoring-Prozedur finden zwölf physiologische Parameter (0-4 Punkte), das Vorliegen chronischer Erkrankungen (2 Punkte) und das Alter (0-6 Punkte) Berücksichtigung.

Einen für den europäischen Raum validierten und etablierten Score stellt der SAPS I/II (Simplified Acute Physiology Score) [LeGall 1984, LeGall 1993] dar. In diesem Score werden 14 bzw. 17 klinische und laborchemische Parameter einschließlich Alter erfaßt, die in Abhängigkeit von der Ausprägung der Parameter mit einem Punktwert zwischen 0 und 4 versehen werden. Im Jahre 1974 publizierten Cullen und Mitarbeiter eine Liste von 57 therapeutischen Interventionen, die häufig während der intensivmedizinischen Therapie angewendet wurden. Entsprechend der dafür erforderlichen pflegerischen und ärztlichen Aufwendungen wurden Punktwerte zwischen einem und vier Punkten vergeben. Die Summe aller für einen Patienten vergebenen Punkten summierte sich zum täglichen TISS-Wert. Im Jahre 1977 wurden 12 zusätzliche Variablen empfohlen [Cullen 1977] und 1983 erfolgte ein allgemeiner Update [Keene 1983]. Die Gesamtzahl der erfaßten therpeutischen und diagnostischen Interventionen erhöhte sich auf 76. Diese Version des TISS wurde allgemein akzeptiert und in vielen klinischen Studien validiert [Dick 1990, Gemke 1994, Girotti 1986, Mälstam 1992, Kox 1996, Burns 2000]. Ursprünglich wurde dieses Scoring-System

entwickelt, um die Erkrankungsschwere des Patienten und die zur intensivmedizinischen Therapie erforderlichen pflegerischen Aufwendungen zu dokumentieren. Mit der Entwicklung von aussagekräftigeren Scoring-Systemen für die Dokumentation der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten wie APACHE und SAPS, die nachfolgend beschrieben werden, wurde der Einsatz von TISS zunehmend limitiert. Der Einsatz von TISS ermöglicht eine der Krankheitschwere angemessene Dokumentation der pflegerischen und ärztlichen Maßnahmen während einer Periode von 24 Stunden der intensivmedizinischen Therapie und kann als akzeptiertes Werkzeug für eine Kostenberechnung der intensivmedizinischen Behandlung dienen [Reis Miranda 1999]. Nach Berechnungen von 1994 entspricht 1 TISS-Punkt 27 Brit. Pfund. Für Deutschland existieren noch keine konkreten Zahlen. Die bisherige Berechnungsgrundlage geht von 72.- DM pro Punkt aus [Kern + Kox 1999].

Der Organ Failure Score (OFS) wurde eingeführt, um neben den täglichen Veränderungen des APACHE II auch das Auftreten und die Dauer der den Krankheitsverlauf erheblich komplizierenden Organversagen zu erfassen. Bei der Berechnung wurde die von Knaus et al [Knaus, 1985b] an über 5500 Patienten ermittelten Koeffizienten zugrunde gelegt :

Organ Failure Score = APACHE II * (1 + Organ Failure Koeffizient) .

Darüberhinaus werden mit Hilfe des RIP Diagnosen, Operationen, Operateure, Verlegungsmodus und Hospital-Outcome dokumentiert [Kox 1995].

Die Einbeziehung kardiochirurgischer Patienten in intensivmedizinische Scores erwies sich als bisher problematisch. Um diesem Sachverhalt gerecht zu werden, wurden eigens für das kardiochirugische Patientengut hauptsächlich präoperativ orientierte Scoresysteme entwickelt. Beispiele hierfür sind der Cleveland-Score [Higgins 1992, Kondruweit 1996], der Parsonnet Score [Parsonnet 1989] und Scores nach Paiement [Paiement 1983], O´Connor [O´Connor, 1992] oder Tuman [Tuman 1992]. In unterschiedlicher Wichtung wurden neben demographischen Faktoren (Alter und Geschlecht) die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Art der Operation (Bypass-, Herzklappen-Operation etc.), die Dringlichkeit der Operation (elektiv vs Notfall-Operation), die Ausprägung der koronaren Herzerkrankung und der Angina pectoris (stabil vs instabil) sowie das Vorliegen von relevanten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, renale Dysfunktion, cerebrovaskuläre Insuffizienz, chronische Lungenerkrankungen etc. berücksichtigt. Optimistisch stimmende Versuche, präoperative Risikofaktoren und intra- bzw. postoperative Parameter bei der Outcome-Vorhersage zu verbinden, stellten die von Thompson et al. [Thompson 1995], Turner et al. [Turner 1995]

und Higgins et al. [Higgins 1997] in den Jahren 1995 und 1997 veröffentlichten Studien dar. Sie zeigten, daß die Verbindung aller angeführten Faktoren die Treffsicherheit in Bezug auf die Vorhersage noch verbessern kann. Ein Vergleich rein präoperativer Scores mit perioperativen Scores, wie dem APACHE II, hinsichtlich ihrer Aussagekraft ist aufgrund der unterschiedlichen Ansatzpunkte nur begrenzt möglich.

Bei der Erstellung des APACHE II-Scores zeigten sich bei Patienten nach einer Bypass-Operation im Vergleich zur Gesamtpopulation erstens eine sehr geringe Letalität, zweitens im Gegensatz dazu hohe Scores bei der Aufnahme auf die Intensivstation, was das aufwendige chirurgische und anästhesiologische Management widerspiegelt, und drittens auffallende laborchemische Entgleisungen in Abhängigkeit vom kardiopulmonalen Bypass. Aufgrund dieser Besonderheiten wurde genanntes Patientengut von der Datensammlung zur Entwicklung des APACHE III -Scores ausgeschlossen [Becker 1995].

Der APACHE II Score wurde allerdings in einer Studie an 811 kardiochirugischen Patienten postoperativ erfolgreich evaluiert [Turner 1991]. Das Patientengut setzte sich zusammen aus Patienten nach koronaren Bypass-Operationen (65%), nach Herzklappen-Operationen (23%), thoraxchirurgischen (5%) und sonstigen (7%) Eingriffen. Es konnte gezeigt werden, daß ein steigender APACHE II mit einer wachsenden Mortalität positiv korrelierte, jedoch nur ein Score von > 30 Punkten mit einem tödlichen Ausgang vereinbart werden konnte. Sicher die Mortalität beeinflussende Faktoren waren das Vorliegen chronischer Erkrankungen, Dauer der postoperativen Intensivtherapie und Notfall-Operationen. Probleme, die das Ergebnis in unerwarteter Weise beeinflußten, ergaben sich zum einen aus den postoperativ physiologischen Veränderungen nach kardiopulmonalem Bypass, zum anderen aus der Maskierung der Kreislaufsituation durch zahlreiche Unterstützungssysteme, z.B. positiv inotrope Substanzen, intraaortale Ballonpumpe, mechanische Unterstützungssysteme (LVAD = Left-Ventricular-Assist-Device) etc. sowie Beatmung und Dialyse. Zum dritten offenbarte diese Studie, daß Mortalität und Morbidität erheblich von der Ausprägung chronischer Vorerkrankungen (nur 2 Punkte im APACHE II) und unvorhersehbaren postoperativen Ereignissen abhängig sind. In einer eigenen Studie an 1526 kardiochirurgischen Patienten konnte der APACHE II Score erfolgreich eingesetzt werden, um den Einfluß einer Optimierung des intensivmedizinischen Managements und der Einführung von intensivmedizinischen Standards auf die Effektivität der postoperativen intensivmedizinischen Behandlung zu dokumentieren [Kern + Kox 1999].

Pilz et al. (Pilz 1994a) konnten nachweisen, daß der APACHE II Score und SAPS II erhoben am Morgen des 1. postoperativen Tages sowohl laborchemischen als auch klinischen und hämodynamischen Parametern überlegen waren bezüglich der Vorhersagekraft septischer Komplikationen an 110 Patienten nach elektiven kardiochirugischen Eingriffen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation. Diese Daten konnten einige Jahre später in einer Nachfolgestudie an 945 kardiochirurgischen Patienten bestätigt werden, wobei die verwendeten Scoring-Verfahren ein besseres Outcome bei vergleichbarem Schweregrad der Erkrankung nahelegten als Ausdruck einer optimierten perioperativen Therapie [Kuhn 2000].

1.4 Einfluß von SIRS und Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen auf das Outcome und die Kosten

Die Inzidenz von SIRS und Sepsis nach kardiochiurgischen Eingriffen in der Literatur variert stark. Michalopoulos und Mitarbeiter wiesen bei 2615 erwachsenen Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff in 2% eine schwere Sepsis nach [Michalopoulos 1998]. Diese Patienten waren durch eine signifikant längere Beatmungsdauer, durch eine verlängerte intensivmedizinische Behandlungsdauer und Krankenhausliegedauer sowie durch eine deutlich erhöhte Mortalität gekennzeichnet. Pilz et al. [1994a] gaben bei 8,2 % ihrer Patientenpopulation von 110 erwachsenen kardiochirurgischen Patienten das Vorliegen von septischen Komplikationen an. Diese Subpopulation benötigte eine signifikant verlängerte Behandlung mit Vasopressoren und Antibiotika neben einer prolongierten Beatmungsdauer und intensivmedizinischen Therapie. Prondzinsky et al. [1997] berichteten, daß 2-10 % aller herzchirurgischen Patienten von einer eskalierenden Entzündungsreaktion betroffen sind, die mit einer ungünstigen Prognose behaftet ist. Bennett-Guerrero et al. [1997] fanden bei 11,3 % von 301 Patienten schwere Komplikationen nach einem herzchirurgischem Eingriff. Davon waren 21 % infektionsbedingt unter Ausschluß pulmonaler Infektionen. Kristof et al. [1999] definierten das Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion nach herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung des CPB durch eine Reduktion des systemvaskulären Widerstandes auf unter 1800 dyn x sec/cm^5 x m^2, was zu einer Inzidenz von 44 % führte.

In den zitierten Studien wurden der intensivmedizinische Therapieaufwand und die anfallenden Kosten nicht dargelegt. In einer eigenen Studie an 687 erwachsenen Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen zur Berechnung eines Risikomodells für prolongierte

mechanische Ventilation konnte gezeigt werden, daß 9,2 % aller Patienten länger als 2 Tage maschinell beatmet werden mußten [Kern 2001a]. Diese Patienten waren gekennzeichnet durch einen erhöhten APACHE II-Score als Ausdruck des Schweregrades der Erkrankung, erhöhte TISS-Punkte als Ausdruck der aggressiven intensivmedizinischen Therapie sowie durch eine erhöhte Mortalität. Diese 9,2 % der Gesamtpopulation benötigten 42,8 % der gesamten intensivstationären Kosten während des Beobachtungszeitraumes. Da Patienten mit septischen Komplikationen in den zitierten Studien durch eine verlängerte Beatmungsphase und einen verlängerten intensivmedizinischen Verlauf gekennzeichnet waren, ist davon auszugehen, daß dieses Patientengut einen Großteil der intensivmedizinischen und finanziellen Resourcen erfordert.

1.5 Hypothese

Patienten, die nach einem kardiochirurgischen Eingriff eine prolongierte systemische Entündungsreaktion (SIRS-Kriterien innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ) oder eine Sepsis im weiteren primären intensivstationären Aufenthalt entwickeln, können durch ein einheitliches Risikoprofil innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden identifiziert werden. Das Vorliegen dieser prolongierten systemischen Entzündungsreaktionen ist eine entscheidende Determinante einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität sowie steigender Kosten einer kardiochirurgischen Intensivstation.

2. Methodik:

2.1 Patientengut

Nach vorheriger Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission wurden alle vom 01.06.1996 bis 31.12.1999 auf der Intensivstation III der Charité (Campus Mitte) aufgenommenen Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen. Da aufgrund der anonymisierten, retrospektiven Datenauswertung die intensivmedizinische Therapie nicht beeinflußt wurde und im Vergleich zur klinischen Routine keine zusätzlichen Parameter erhoben wurden, ist in Übereinstimmung mit der Ethikkommission auf eine Patienten-aufklärung verzichtet worden. Die Intensivstation III verfügt über 11 Betten, die alle als Beatmungsplätze genutzt werden können, und wird durch ein Ärzte-Team bestehend aus Anästhesisten und Intensivmedizinern und geschultem Pflegepersonal betreut. Es handelte sich bei diesem Patientengut um ausschließlich postoperative kardiochirurgische Patienten (Bypass- und Herzklappenoperationen, Korrektur angeborener Herzfehler u.a.).

2.2 Perioperatives Management

Sowohl das anästhesiologische Management wie auch die Durchführung des kardiopulmonalen Bypasses erfolgte entsprechend klinikinterner Standardprozeduren [Kern 2000, Schlame 1998, Hensel 1998]. Nach oraler Prämedikation von 1-2 mg Flunitrazepam am präoperativen Abend und von 0,1 mg/kg Midazolam eine Stunde vor Narkosebeginn wurde die Narkose mit 2-5 µg/kg Fentanyl, 0,15-0,2 mg/kg Etomidate und 0,1 mg/kg Pancuronium eingeleitet. Nach endotrachealer Intubation wurde die mechanische Ventilation mit einem Sauerstoff/Luftgemisch und einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 50 % begonnen. Tidalvolumina (8-10 ml/kg) und Atemfrequenz (10-14/min) wurden kapnographisch und arteriell an Normalwerte ($paCO_2$ 40 – 45 mmHg) adaptiert. Ein PEEP von 5 cm H_2O wurde standardisiert appliziert. Die Radialarterie wurde gemäß klinischer Routine zum invasiven hämodynamischen Monitoring vor Narkoseeinleitung kanüliert, und ein peripher venöser Zugang wurde angelegt. In Narkose wurde anschließend ein mehrlumiger zentraler Venenkatheter sowie bei einer präoperativ stark eingeschränkten Herzfunktion (Ejektionsfraktion < 40 %), bei Notfalloperationen bzw. bei Re-Operationen oder Eingriffen an mehreren Herzklappen ein Thermodilutions-Pulmonalarterienkatheter über die rechte Vena jugularis interna eingeführt. Die Anästhesie wurde fortgeführt durch kontinuierliche intravenöse Zufuhr von Fentanyl (0,1-0,3 µg/kg/min) und zusätzliche Gabe eines Inhalationsanästhetikums (Isoflurane mit 0,1 – 0,8 Vol % oder Sevoflurane mit 0,5 – 1

Vol%). Bei Bedarf wurden zusätzlich Bolusgaben von 1-5 mg Midazolam verabreicht. Vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurden 1,5 Millionen I.E. Aprotinin infundiert und Heparin in einer Dosis von 350 I.E./kg Körpergewicht gegeben, um eine ACT (activating clotting time) von mindestens 480 Sekunden zu erzielen. Als antibiotische Prophylaxe wurden 2g Cefotiam vor und nach CPB verabreicht. Anschließend wurde ein normothermer, nicht-pulsatiler kardiopulmonarer Bypass (Biomedicus Centrifugal Pump, Medtronic, Minneapolis, USA) mit einem minimalen Perfusionsfluß von 2,2 l/m²/min und einem minimalen Perfusionsmitteldruck von 50 mmHg initiiert. Das Priming der Herz-Lungen-Maschine bestand aus einer Mischung aus kristalloidem und kolloidem Volumenersatz unter Zusatz von weiteren 1,5 Millionen I.E. Aprotinin sowie 1000 mg Methylprednisolon. Während des kardiopulmonalen Bypass wurden die Lungen nicht beatmet. Nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine wurde die Lunge manuell für 15 Sekunden gebläht bis zu einem Druck von 40 cm H_2O unter optischer Kontrolle des Eröffnens atelektatischer Lungenareale. Das Heparin wurde anschließend mit Protamin antagonisiert, um eine ACT von 120 Sekunden zu erreichen. Die volumenkontrollierte, druckbegrenzte und kapnographisch adaptierte ($paCO_2$ 40 – 45 mmHg) mechanische Ventilation wurde unter Beibehaltung der initialen FiO_2 fortgeführt, solange die Oxygenierung des Patienten gemessen am PaO_2 eine Grenze von 100 mmHg nicht unterschritt (Standardbeatmung: PEEP von +5, Atemfrequenz von 12/min, Tidalvolumina 8-10 ml/kg und eine Spitzendruckbegrenzung von 25 cm H_2O). Postoperativ wurden die Patienten initial hämodynamisch stabilisiert, indem die Füllungsdrucke und das Herzzeitvolumen durch Substitution von Kristalloiden und Kolloiden sowie durch die bedarfsadaptierte Gabe von Katecholaminen (Dopamin 1-5 µg/kg/min, Adrenalin 0,1-1,0 µg/kg/min, Noradrenalin 0,05-1,0 µg/kg/min, Enoximone 5-10 µg/kg/min) optimiert wurden. Zielparameter waren ein zentraler Venendruck (ZVD) zwischen 6 und 12 mmHg, ein pulmonalkapillärer Verschlußdruck (PCWP) zwischen 6 und 14 mmHg sowie ein Cardiac Index (CI) über 2 l/min/m². Die postoperative intensivmedizinische Therapie erfolgte zuerst nach mündlichen, später nach schriftlichen Standardprozeduren [Kern + Kox 1999].

2.3 Versuchsablauf

2.3.1 Datenerhebung

Die Datensammlung erfolgte mittels RIYADH-Programm Version 5.0 (RIP), das auf einem Personal-Computer installiert wurde. Zur Verlaufsbeobachtung wurden täglich die für den APACHE II-Score und SAPS II benötigten Parameter, die therapeutischen und pflegerischen Aufwendungen (TISS-Punkte) sowie Zahl und Dauer von auftretenden Organversagen im Organ Failure Score (OFS) vom ärztlichen und pflegerischen Personal erhoben. Darüber hinaus wurden demographische Daten, Diagnosen, durchgeführte Operationen, Komplikationen, die Liegedauer und das Hospital-Outcome dokumentiert. Um die Fehlerquellen zu minimieren, wurden wichtige Definitionen und Kodierungen auf den Erhebungsbögen übersichtlich dargestellt (Abb. 1a-f). Desweiteren waren die physiologischen Daten einschließlich der Laborparameter der letzten 24 Stunden am Patientenbett leicht der Kurve zu entnehmen, so daß kein zusätzlicher Zeitaufwand durch Recherchen entstand. Ließ der Stationsbetrieb keine Zeit zum Ausfüllen der Protokolle, wurde nachträgliche Kurveneinsicht und Übertragung der Werte vorgenommen. Eine Plausibilitätskontrolle wurde von den eingebenden Forschungsassistenten und dem zuständigen Oberarzt durchgeführt. Die Eingabe der Daten erfolgte retrospektiv, örtlich getrennt vom Stationsbetrieb und die errechneten farbcodierten Sterbewahrscheinlichkeiten hatten keinerlei Einfluß auf die intensivmedizinische Therapie. Wöchentlich wurden die Krankenhaus-Entlassungsdaten im Zentralcomputer des Klinikums erfragt und im RIP ergänzt. In die Auswertung wurden nur jene Patienten eingeschlossen, deren Verbleib nach der Verlegung von der Intensivstation bis zur Entlassung verfolgt werden konnte. Ausgeschlossen wurden darüberhinaus alle Patienten, die nicht direkt nach einem kardiochirurgischen Eingriff intensivstationär aufgenommen wurden inklusive der von anderen Stationen rückübernommenen Patienten, Kindern unter 13 Jahren sowie alle Patienten, die weniger als sechs Stunden intensivstationär behandelt wurden.

Abbildung 1a: Datenblatt zur Erfassung der Patientenbasisdaten sowie der chronischen Vorerkrankungen entsprechend des APACHE II

RIYADH-Programm Version 5.0 Aufnahmebefund

Name | Vorname | RIYADH - Nr.:

Geb.-Dat. | männl./weibl.

Aufnahme-Nr. | KH-Aufnahmedatum:

Aufnahmedatum: - - 199

Aufnahmezeit: :

Consultant: | Fachrichtung:

Aufnahme aus

- ☐ OP — ☐ geplant ☐ akut — Komplikationen ☐ ja ☐ nein
- ☐ Aufwachraum — ☐ geplant ☐ akut — Komplikationen ☐ ja ☐ nein
- ☐ Rettungsstelle — Stunden in der RST:
- ☐ Station — Tage auf der Station
- ☐ anderes Krankenhaus — Tage im Krankenhaus: — von ITS ☐

Chronische Erkrankungen: keine ☐

Leber	☐	Zirrhose (Histologisch gesichert) und gesicherte portale Hypertension oder Ösophagusvarizenblutung/Leberversagen/Encephalopathie
Herz-Kreislauf	☐	NYHA IV, Ang. pect. und/oder Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler Belastung (Waschen, Anziehen)
Lunge	☐	Schwere Lungenerkrankung mit Unfähigkeit, Treppen zu steigen oder gesicherte chron. Hypoxämie, Hyperkapnie, PAP > 40 Torr
Nieren	☐	chronische Dialyse
Immunsystem	☐	anamnestisch Immunsuppressiva, Chemotherapie, Bestrahlung, low-dose-Steroide über 30 d, oder 15 mg/kg über >5 d, oder Infektionsgefährdung durch Leukämie, Lymphom, AIDS

Leukose ☐ AIDS ☐ Lymphom ☐ metast. Karzinom ☐

(Chronische Erkrankungen müssen vor Krankenhausaufnahme bekannt und dokumentiert sein)

Primäre Aufnahmeindikation

(nur eins ankreuzen, welches hauptsächlich für die ITS-Aufnahme verantwortlich ist)

Kardiovaskulär:	☐	Gastrointestinal:	☐
Neurologisch:	☐	Renal:	☐
Respiratorisch:	☐	Metabolisch:	☐
Hämatologisch:	☐		

Begünstigender Faktor: (s. Rückseite)

Spezifische Diagnosekategorie (s. Rückseite)

Diagnose(n):

Operation:

Entlassung am: | nach:

um: | verstorben j/n? ☐

Abbildung 1 b: Datenblatt zur Kodierung der Spezifischen Diagnosekategorie und der Begünstigenden Faktoren

Begünstigende Faktoren (Bitte nur einen Faktor ankreuzen)

01. Infektion
02. Neoplasma
03. Trauma
04. Intoxikation (Suizidversuch)
05. Intracerebrale Blutung
06. SAB, Subdural-, Epiduralhämatom
07. Krampfleiden
08. Neuromuskuläre Erkrankung
09. Ischämische Herzerkrankung
10. Herzinfarkt
11. Herzklappenfehler
12. Periphere Gefäßerkrankung
13. Embolie
14. Angeborene Herzerkrankung
15. Lungenödem, Herzinsuffizienz
16. Hypertonus
17. Rhythmusstörungen
18. Erkrankungen des Perikards
19. Kardiogener Schock, Kardiomyopathie
20. Septischer Schock / Sepsis
21. Anaphylaktischer Schock
22. Blutung mit hypovolämischem Schock
23. Blutung ohne Schock
24. Herzstillstand
25. Allergische Reaktion
26. Ileus, Darmperforation
27. Koma, Bewußtseinsstörung (metabolisch)
28. Elektrolytstörung, Störg. d. Säure-Basen-Haush.
29. Diabetische Ketoacidose
30. Endokrine Störung (Notfall)
31. Hypo-/Hyperthermie
32. Hämatologische Erkrankung
33. Nach Transplantation
34. Nicht geplante postoperative Beatmung
35. Akute Exacerbation einer chron. Erkrankung
36. Vergiftung
37. Geplante postoperative Überwachung

Spezifische Diagnosekategorie

NICHT-OPERATIV

01. Asthma
02. Chronisches Lungenödem
03. Nicht-kardiogenes Lungenödem
04. Nach Atemstillstand
05. Aspiration/Vergiftung
06. Lungenembolie
07. Respiratorische Erkrankung - Infektion
08. Respiratorische Erkrankung - Tumor
09. Hypertonus
10. Rhythmusstörung
11. Herzinsuffizienz
12. Hämorrhagisch-hypovolämischer Schock
13. Ischämische Herz-Kreislauf-Erkrankung
14. Septische Herz-Kreislauf-Erkrankung
15. Z.n. Herzstillstand
16. Kardiogener Schock
17. Aortenaneurysma
18. Polytrauma
19. Schädel-Hirn-Trauma
20. Krampfleiden
21. SAB, subdurale, epidurale Blutung
22. Rauschmittel-Intoxikatzion
23. Diabetische Ketoacidose
24. Gastrointestinale Blutung
25. Metabolisch/Renal
26. Respiratorisch
27. Neurologisch
28. Kardio-vaskulär
29. Gastrointestinal

OPERATIV

30. Polytrauma
31. Chronische Herz-Kreislauf-Erkrankung
32. Periphere Gefäßerkrankung
33. Herzklappenoperation
34. Kraniotomie bei Hirntumor
35. Nierentumor-Operation
36. NTX
37. Schädel-Hirn-Trauma
38. Thorakaler Eingriff (Tumor)
39. Kraniotomie (Blutung)
40. Laminektomie oder anderer RM-Eingriff
41. Hämorrhagischer Schock
42. Gastrointestinale Blutung
43. Gastrointestinaler Eingriff (Tumor)
44. Respiratorische Insuffizienz
45. Ileus oder Darmperforation
46. Neurologisch
47. Kardiovaskulär
48. Respiratorisch
49. Gastrointestinal
50. Metabolisch/Renal
51. Sepsis
52. Herzstillstand

Ausgefüllt von:

am:

Abbildung 1 c: Datenblatt 1 zur Erfassung der akuten physiologischen Parameter entsprechend des APACHE II bzw. SAPS II

RIYADH-Programm Version 5.0 · Tägliche Meßwerte

Name

Aufnahme-Nr. Aufn.datum: RIYADH-Nr.:

Datum:							
Temperatur (36.0 - 38.4)							
MAP (70 - 109)							
systol. RR							
Hf (70 - 109)							
Af (12-24)							
FiO2							
PaO2							
PaCO2							
pH							
HCO3							
Na (130 - 149)							
K (3.5 - 5.4)							
Krea (54 - 127)							
HST							
Urin/24 Stunden							
Hk							
Leukos (3.0 - 14.9)							
Thrombos (150 - 400)							
INR							
ASAT							
Bili ges. (3 - 22)							
Albumin							
Glucose							
Akutchirurgie seit letzter Erhebung j/n							
iatrogene Komplikation seit letzter Erhebung j/n							
maschinell beatmet ? j/n							
Ventrikuläre Tachykardie j/n							
Akutes Nierenversagen j/n							
Leberversagen j/n							
Hepatische Encephalopathie j/n							
Magen-Darm-Störung j/n							
Ernährung: vorwiegend <e>nteral oder <p>arenteral oder <k>eine							

Abbildung 1 d: Datenblatt 2 zur Erfassung der akuten physiologischen Parameter entsprechend des APACHE II bzw. SAPS II

RIYADH-Programm Version 5.0 - Tägliche Meßwerte

Glasgow Coma Score

Datum / Punkte								
1. Augen öffnen								
spontan	4							
auf Aufforderung	3							
auf Schmerzreize	2							
nicht	1							
2. motorische Reaktion								
auf Aufforderung	6							
gezielte Schmerzabwehr	5							
ungerichtete Schmerzabwehr	4							
Beugung auf Schmerz	3							
Strecken auf Schmerz	2							
	1							
3. verbale Reaktion								
nicht beatmet								
orientiert	5							
verwirrt	4							
inadäquat (Wortsalat)	3							
unverständliche Laute	2							
keine	1							
beatmet								
erscheint orientiert	5							
fraglich orientiert	4							
keine	1							
sediert j/n								
ausgefüllt von:								

Abbildung 1 e: Datenblatt 1 zur Erfassung der Parameter entsprechend des TISS

Name

Aufnahme-Nr. ITS-Aufn.-Nr.

TISS-Punkte Datum:	Pkt.							
Stündliche Kreislaufmessung	1							
EKG-Monitoring	1							
ZVD-Messung *	2							
Arterielle Leine	3							
ein peripher-venöser Zugang **	1							
zwei peripher-venöse Zugänge **	2							
mehrlumiger zentraler Katheter *	3							
Pulmonaliskatheter	4							
Pulsoximetrie	1							
Blasenkatheter	1							
Urinuntersuchungen im Labor	1							
Bilanz > = 8 Stunden ***	1							
Bilanz < 8 Stunden (z.B. CVVH) ***	3							
Magensonde	1							
stündliche neurologische Kontrollen (z.B. Pupillen)	2							
Thorax-Röntgen	1							
Routine-Laboruntersuchungen	1							
Laboruntersuchungen > 4 in 12 Stunden	3							
Medikamentenspiegel, Toxokologie	3							
Verbände max. 1 Katheter, 1 Wunde ****	1							
Verbände > 1 Katheter, > 1 Wunde ****	2							
Wundspülungen/Nekrektomie	2							
Dekubituspflege	1							
Thoraxdrainage	3							
Wunddrains	1							
enterale Ernährung (einschließlich Joghurt)	2							
Anus praeter	1							
Einlauf/Klistier	1							
kontrollierte Beatmung +	4							
SIMV und/oder Druckunterstützung +	3							
CPAP +	3							
Intubation während der letzten 24 Stunden (nur ITS)	3							
naso-pharyngeale Absaugung (oder Mund)	3							
Tracheostomie während der letzten 48 Stunden	3							
Tracheostomapflege	1							
Spontanatmung über Tubus/Trachealkanüle	2							
Sauerstoffnasensonde/-maske	1							
Therapie durch Physiotherapeuten	1							
< = 2 Antibiotika, Antimykotika o.ä. + +	1							
> 2 Antibiotika, Antimykotika o.ä. + +	3							
iv.-Medikamente geplant, angesetzt	2							
iv.-Medikamente akute Gabe, ungeplant	3							
Diuretikagabe (Lasix, Mannitol o. ä.)	3							
Dopamin in Nierendosis	2							
ein Inotropikum + + +	3							
> ein Inotropikum + + +	4							
Antikoagulantiengabe iv., erste 48 Stunden	3							
Antikoagulantiengabe iv. nach 48 Stunden	1							
gleich gekennzeichnete Zeilen schließen sich aus								

Abbildung 1 f: Datenblatt 2 zur Erfassung der Parameter entsprechend des TISS

Datum	Pkt.							
Beginn der Digitalisierung (erste 48 Stunden)	3							
kontinuierliche Antiarrhythmikgabe (Perfusor)	3							
Drucktransfusion (1 EK in < 20 min.)	4							
Thrombozytengabe	4							
mehr als 5 Einheiten Blutprodukte	4							
parenterale Ernährung über ZVK (außer Glucose)	3							
parenterale Ernährung über peripheren Zugang	2							
Kaliumperfusor	3							
Volumengabe > 6 Liter (ohne CVVH)	2							
Lagerungstherapie	3							
Behandlung metabolischer Störungen (Nabi)	3							
Elektrolytentgleisungen (außer Kalium)	3							
Krampfbehandlung (erste 48 Stunden)	3							
Antidotgabe	2							
Thrombolysetherapie bei Herzinfarkt	4							
Medikamentenverneblung	3							
ADH-Gabe (Minirin)	2							
Herzstillstand	4							
Kardioversion bei Tachykardie	3							
HZV-Messung	3							
Pacemaker aktiv	4							
Pacemaker Standby	3							
Intraaortale Ballonpumpe	4							
Assisted Ventricular Device	3							
chronische Dialyse	2							
Akutdialyse oder Dialyse mit Kreislaufproblemen	4							
CVVH/CVVHD/CAVHD	4							
Tonometrie (pHi-Messung)	4							
Senkstakensonde	4							
Magenspülung bei Blutung	4							
ICP-Messung	4							
Kontrollierte Hypothermie < 33° C	4							
Akut-OP in den letzten 24 Stunden (von der ITS aus)	4							
Endoskopie/Bronchioskopie	4							
Pleuraerguß	3							
Perikarderguß	3							
Parazentese	2							
Diagnostik außerhalb der ITS	3							
Aderlaß	3							
Wärmedecke	3							
einfache Extensionsbehandlung (z.B. Hüfte)	1							
mehrfache Extensionen	3							
Anti-Dekubitus-Bett (Clinitron)	4							
Patientenfixation	2							
Patientenisolation	4							
Anzahl der angekreuzten Felder								
Unterschrift Schwester								
Eingegeben von:								
am (Datum)								

2.3.2 Angewendete Scoring-Verfahren

Die Intensität der pflegerischen und ärztlichen Therapie, das Ausmaß der erforderlichen Interventionen und der apparative Aufwand wurden täglich durch die Dokumentation des Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) erfaßt. Der Einsatz eines für allgemeine Intensivstationen angepaßtes Scoring-System auf der hochspezialisierten kardiochirugischen Intensivstation mit einer Vielzahl von apparativen Unterstützungsverfahren für die speziellen Anforderungen von Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen erforderte unserer Meinung nach eine Erweiterung, um dem hohen Plegeaufwand und damit verbundenen Kosten von Patienten mit extra- oder intrakorporalen Herzunterstützungssystemen gerecht zu werden. Dementsprechend wurde der urprüngliche TISS-76 (Keene 1983) um die Variablen „Intraaortale Ballonpumpe“ und „LVAD“(Left Heart assist Device =Linksherzunterstützungssystem) erweitert, für die Maximalwerte von 4 Punkten veranschlagt wurden (Abb.1e-f). Die Dokumentation der TISS-Werte wurde täglich in der Nachtschicht retrospektiv für den vorherigen Tag vom Pflegepersonal durchgeführt.

Das APACHE II-Scoring-System umfaßt drei Teile. Den physiologischen Status des Patienten spiegelt der Acute Physiology Score (APS) wider. Berücksichtigung finden zwölf Einzelvariablen, die sieben Organsysteme (kardiovaskuläres, respiratorisches, renales, metabolisches, neurologisches, hämatologisches und Immunsystem) repräsentieren (Abb. 1 c). Für jede dieser Variablen werden 0-4 Punkte vergeben in Abhängigkeit davon, wie weit der jeweilige Wert vom Normalwert abweicht. Grundsätzlich wurden aus der Fülle der über 24 Stunden gesammelten Werte definitionsgemäß diejenigen zur Score-Berechnung herangezogen, welche den schlechtesten Zustand des jeweiligen Organsystems reflektierten (Abb.2). Elektolytentgleisungen wurden dokumentiert bei einem Natriumwert unter 130 mmol/l bzw. über 149 mmol/l und/oder einem Kaliumwert von unter 3,5 mmol/l bzw. über 5,4 mmol/l. Eine therapiebedürftige metabolische Störung wurden definiert als ein Standardbikarbonat von unter 21 mmol/l bei gleichzeitiger Azidose mit einem pH-Wert von unter 7,34 bzw. ein Standardbikarbonat von über 28 mmol/l bei gleichzeitiger Alkalose mit einem pH-Wert von über 7,44 und der gleichzeitigen Notwendigkeit zum Einsatz von Natrium-Bikarbonat bzw. Salzsäure zur Korrektur auf Normwerte [Müller-Plathe 1998]

Eine Sonderstellung nimmt der Glasgow-Coma-Score (GCS) ein [Teasdale 1974]. Ursprünglich entwickelt zur Beurteilung der Schwere eines Hirnschadens bei Patienten nach Schädel-Hirn-Verletzungen, diente der Glasgow-Coma-Score in dieser Studie zur allgemeinen

Einschätzung des Funktionsgrades des neurologischen Systems. Es werden drei Kategorien abgefragt: Augen öffnen, motorische Reaktion und verbale Äußerungen (zur Punktevergabe siehe Abb. 1 d). Die Differenz zum maximal erreichbaren Wert 15 geht als GCS-Punktwert in den APS ein. Unter Sedierung wurde, entsprechend der Validierungsstudie des APACHE II an Patienten einer kardiochirugischen Intensivstation, bei fehlenden klinischen Symptomen eines neurologischen Defizits ein GCS von 15 angenommen [Turner 1991]. Im zweiten Teil des APACHE II werden 0-6 Punkte für das Alter vergeben (≤ 44 Jahre : 0 Punkte; ≥ 75 Jahre : 6 Punkte). Chronische Vorerkrankungen als Prognosefaktoren werden schließlich im dritten Teil bewertet. Erfüllte ein Patient die untengenannten Kriterien vor der letzten Aufnahme ins Krankenhaus, wurden chronische Erkrankungen in folgender Weise gewichtet: handelte es sich um einen nicht-operativen oder postoperativen Notfall-Patienten wurden 5 Punkte, im Falle eines elektiv post-operativen Patienten 2 Punkte vergeben. Die Summe der Punkte aus allen drei Kategorien (APS, Alter, chronische Erkrankungen) ergab den endgültigen APACHE II-Score.

Abbildung 2: Verwendetes Scoring für das APACHE II-System

	ERNIEDRIGT				Normal	ERHOHT			
MeBwerte Punkte	4 Punkte	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkte	0 Punkte	1 Punkte	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Rektale Temperatur (oC)	> = 41	39.0-40.9		38.5 - 38.9	36.0-38.4	34.0 - 35.9	32.0 - 33.9	30.0-31.9	< =29.9
Mittlerer Arterieller Blutdruck (mmHg)	> =160	130 - 159	110 - 129		70-109		50 - 69		< =49
Herzfrequent	> =180	140 - 179	110 - 139		70-109		55 - 69	40-54	< =39
Atemfrequent	> = 50	35 - 49		25 - 34	12.0-24.0	10.0 - 11.0	6.0 - 9.0		< =5
Oxygenierung:If FiO2 > =50%									
A-aD02 = Fi02(713)-PaC02-Pa02	> =500	350 - 499	200 - 349		<200				
Oxygenierung: If FiO2 < 50%,recod Pa02					P02>70	61 - 70		55 - 60	<55
ph	> = 7.7	7.6 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33-7.49		7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	<7.15
Na + (mmol/L)	> =180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130-149		120 - 129	111 - 119	< =110
K + (mmol/L)	> = 7	6.69		5.5 - 5.9	3.5-5.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		<2.5
Krea (mg/dl)	> =3.5	2.0 - 3.4	1.5 - 1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hk (%)	> = 60		50.0 - 59.9	46.0 - 49.9	30.0-45.9		20.0 -29.9		< =20
Lenkos (Total/cu.mm.in1,000s)	> = 40		20.0 - 39.9	15 - 19.9	3.0-14.9		1.0 - 2.9		< =1.0
Neurologisch Punkte Glasgow Coma Score = 15									
MeBwerte in SI Units									
Oxygenierung:If FiO2 > =50%, A-aD)2 =									
Fi02(101)-PaC02-Pa02	> = 66.5	46.5 - 66.4	26.6 - 46.4		<26.6				
Oxygenierung: If FiO2 < 50%,Record Pa02					9.3	.1 - 9.3		7.3 - 8.0	<7.3
Krea (mmol/L)	> = 318	180 - 317	136 - 179		54-135		<54		
The weightings shown in the table MUST be used when collecting data. Raw data should be entered onto the forms, not the weights									

Definitionen einer chronischen Vorerkrankung:

- Leber: -histologisch gesicherte Zirrhose
  -gesicherte portale Hypertension
  -stattgehabte Ösophagusvarizenblutung
  -vorausgegangenes Leberkoma
  -hepatische Encephalopathie

- Herz-Kreislauf: - Herzinsuffizienz im Stadium NYHA (New York Heart Association) IV, d.h. Angina pectoris und/oder Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler körperlicher Belastung (Waschen, Anziehen)

- Lunge: -Schwere Lungenerkrankung mit der Unfähigkeit, Treppen zu steigen
  -gesicherte chronische Hypoxämie und/oder Hyperkapnie
  -dokumentierte pulmonale Hypertension, d.h. pulmonalarterieller Mitteldruck > 40 mmHg

- Niere: -chronische Dialyse

- Immunsystem: -anamnestisch Immunsuppressiva, Chemotherapie oder Bestrahlung
  -low-dose-Steroide über 30 Tage oder 15 mg/kg über länger als 5 Tage
  -Infektionsgefährdung durch Leukämie, Lymphom oder metastasierendes Karzinom

Anmerkung: Eine chronische Erkrankung lag definitionsgemäß vor, wenn mindestens eines der genannten Kriterien erfüllt und vor der Krankenhausaufnahme bekannt und dokumentiert war.

Zur Berechnug des SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) kam ein Verfahren zur Anwendung, das sich nur in wenigen Punkten von der oben beschriebenen Methode des APACHE II unterscheidet [LeGall 1993].

Bei der Definition der einzelnen Organversagen zur Berechnung des bereits erwähnten OFS wurden die von Knaus et al. entwickelten Kriterien zugrunde gelegt [Knaus 1985b]. Bei einer

Herzfrequenz unter 55 /min, einem mittleren arteriellen Blutdruck unter 50 mmHg oder einem pH-Wert ≤ 7.24 bei einem $PaCO_2$ < 50 mmHg lag demzufolge ein kardiovaskuläres Organversagen vor. Auch das Auftreten von Kammerflimmern oder einer ventrikulären Tachykardie erfüllte diese Definition. Mußte ein Patient länger als drei Tage beatmet werden, galt dies ebenso als respiratorisches Versagen wie eine Atemfrequenz < 6 oder > 49 /min, ein $PaCO_2$ ≥ 50 mmHg oder eine alveolär-arterielle Sauerstoffdifferenz ≥ 350 mmHg ($AaDO_2$ = 713 FiO_2-$PaCO_2$-PaO_2). Eine Urinausscheidung von weniger als 480 ml in 24 Stunden, ein Serum-Harnstoff-Spiegel ≥ 214 mg /dl oder ein Serum-Kreatinin-Wert ≥ 3,5 mg/dl wurde als akutes Nierenversagen definiert. Von dieser Regelung ausgeschlossen wurden jene Patienten, welche bereits vor der intensivstationären Aufnahme chronisch dialysepflichtig waren. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, auf dem Erfassungsbogen in der Option „Akutes Nierenversagen“ ein „Ja“ zu vermerken, wenn die Retentionswerte aufgrund einer Dialyse nicht die obengenannten Grenzen überschritten. Ein Hämatokrit unter 21 % (außer bei chronischer Niereninsuffizienz), Thrombozytenzahlen ≤ 20000/mm³ oder Leukozytenzahlen ≤ 1000/mm³ sprachen für das Vorliegen eines hämatologischen Organversagens. Der Glasgow-Coma-Score durfte im Beobachtungszeitraum den Wert 6 nicht überschreiten, um als Versagen des neurologischen Systems zu gelten. Eine hepatische Enzephalopathie wurde definiert als GCS < 13 bei einem Serumammoniak-Spiegel >100 ug/dl. Im RIP waren keine genauen Kriterien für das Vorliegen eines klinischen Leberversagens vorgesehen, d.h. in diesem Punkt war allein entscheidend, ob der ausfüllende Arzt im Protokoll ein „Ja“ in der entsprechenden Zeile vermerkte. Das Zusammenspiel von Serum-Bilirubin, Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transferase (SGOT) und Quick-Wert und die Existenz einer Zirrhose, akuten Virushepatitis oder hepatischen Encephalopathie gingen in diese Entscheidung ein. Erbrechen oder starker Reflux über die Magensonde, starke Diarrhoe, Blutungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes sowie Zustände eines Ileus oder Subileus waren die Marker für eine gastro-intestinale Dysfunktion. In diesem Zusammenhang wurde auch die Ernährungsform (parenteral, enteral oder keine) des jeweiligen Tages dokumentiert. Entsprechend klinikinterner Standards wurde eine frühe enterale Ernährung noch am ersten postoperativen Tag begonnen, sofern keine Kontraindikationen bestanden [Kern + Kox 1999].

Da die reine Mortalität einer Station maßgeblich von der Krankheitsschwere der aufgenommenen Patienten beeinflußt wird, dient die Standardized Mortality Ratio (SMR), die definiert ist als Quotient aus beobachteter und vorhergesagter Mortalität, als Instrument zur Qualitätskontrolle. Die vorhergesagte Mortalität entspricht dem bereits genannten Sterberisiko

(Risk Of Death), welches über eine Regressionsgleichung sowohl aus dem APACHE II-Score als auch dem SAPS II berechnet werden kann. Auf diese Weise ist es möglich, die Leistung einer Station unabhängig vom Zustand der aufgenommenen Patienten objektiv mit anderen Stationen zu vergleichen. Voraussetzung hierfür ist die Anwendung des gleichen Score-Systems. Nimmt die SMR einen Wert über 1 an, spricht dies für eine eher schlechte Qualität der Intensivtherapie. SMR-Werte unter 1 stehen für eine überdurchschnittliche Qualität der intensivmedizinischen Behandlung. Auf die Einschränkungen, die sich aus den Besonderheiten des kardiochirurgischen Patientenspektrums ergeben, wurde bereits in der Einleitung hingewiesen. Das für die Berechnung der Standardized Mortality Ratio (SMR) benötigte vorausgesagte Sterberisiko (Risk Of Death) wird vom RIYADH-Programm mit Hilfe einer Regressionsformel, die an großen Patientenkollektiven erstellt wurde, errechnet. In diese Gleichung gehen unter anderem der SAPS II bzw. APACHE II-Score am Tag der Aufnahme sowie für jede Diagnosekategorie spezifische Koeffizienten ein [Knaus 1985a].

Da es sich in dieser Studie um postoperative kardiochirurgische Patienten handelte, wurden intraoperative Komplikationen speziell für diese Patientengruppe wie folgt definiert:

1.) Therapiebedürftige lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen (Ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, nicht-kardioplegisch induzierter Herzstillstand)

2.) Wiederholter Abgang von der Herz-Lungen-Maschine (≥ 3 Abgangsversuche)

3.) Blutverluste über 2 Liter

2.3.3 Definitionen für SIRS und Sepsis

Das Vorhandensein einer prolongierten systemischen Entzündungsreaktion (systemic inflammatory response syndrome SIRS) [Ziegler 1991, Bone 1992] erfolgte über das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Kriterien während der ersten drei postoperativen Tage:

a) Temperatur > 38° C oder < 36° C;
b) Herzfrequenz > 90/min ohne Einsatz von ß-Blockern;
c) Atemfrequenz > 20/min oder pCO2 < 32 mmHg oder maschinelle Beatmung;
d) Leukozytenzahl > 12000/mm³ oder < 4000/mm³ bzw. > 10 % unreife Formen an Neutrophilen.

Das Vorliegen einer Sepsis wurde durch die Kriterien der Konsensuskonferenz der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ [Members American College Chest Physicians 1992] während der direkten postoperativen intensivstationären Behandlung gesichert:

1. Körpertemperatur > 38,0°C oder < 35,6°C
2. Herzfrequenz > 90 Schläge/min ohne β-Blockade
3. Atemfrequenz > 20 Züge/min oder $PaCO_2$ < 32 mmHg (4,3 kPa) oder mechanische Ventilation
4. Veränderung der Leukozytenzahl: > 12000 Zellen/mm³ oder < 4000 Zellen/mm³ oder > 10% unreife Neutrophile
5. Hypotension, welche durch eines der folgenden Kriterien erfüllt sein muss:
   - systolischer Blutdruck < 90 mmHg
   - anhaltender Blutdruckabfall von > 40 mmHg mit entsprechendem Flüssigkeitsbedarf ohne Antihypertensiva
   - Therapie mit Vasopressoren, um den systolischen Blutdruck > 90 mmHg zu halten.
6. Systemische Toxizität oder schlechte Endorganperfusion, die durch zwei oder mehr als zwei der folgenden Kriterien definiert wird :
   - metabolische Azidose (pH < 7,3 oder Basendefizit > 5)
   - arterielle Hypoxämie : PaO_2 < 75 mmHg (< 10 kPa)
   - erhöhtes Plasmalaktat (> 1,8 mmol/l)
   - akutes Nierenversagen (Oligurie < 0,5 ml $\ast$ $kg^{-1} \ast h^{-1}$)
   - in den letzten 24 Stunden unerklärliche abnorme Gerinnungswerte (Quick > 1,5 oder PTT > 1,2 $\ast$ Kontrollwert)
   - in den letzten 24 Stunden unerklärlicher Thrombozytenabfall (< 100000/ml oder Abfall > 50 % von bekanntem Ausgangswert)
   - plötzlicher Punkteabfall im Glascow Coma Scale
   - Herzindex > 4,0 l/min mit peripherem Widerstand < 800 dyn $\ast$ s $\ast$ cm^{-5}
7. Die Diagnose Sepsis ist vereinbar mir dem klinischen Bild.

2.3.4 Kostenberechnung

Eine Berechnung der angefallenen Kosten bei der Behandlung der kardiochirurgischen Patienten auf der ITS III wurde für das Jahr 1996 durchgeführt und für die nachfolgenden Jahre übernommen. In diese Berechnung gingen Sachkosten, Personalkosten, Instandhaltungs- und Wartungskosten, Nutzungsentgelte, extern bezogene Leistungen sowie Abschreibung von intensivmedizinischen Geräten über einen Zeitraum von 10 Jahren ein. Die angefallenen Gesamtkosten wurden dann prozentual auf die Gesamt-TISS-Punkte der 955 im RIYADH-Programm erfaßten Patienten angerechnet. Somit konnte die Wertigkeit eines TISS-Punktes auf 72,- DM festgelegt werden [Kern + Kox 1999].

2.4 Statistische Verfahren

Einfache deskriptiv-statistische Auswertungen, d.h. Mittelwerte, Median und Standardabweichung wurden durch das RIYADH-Programm erstellt. Weiterhin sind mit dieser Software univariate Analysen, wie der ungepaarte t-Test für stetige normalverteilte Variablen, der Wilcoxon-Rank-Sum-Test für nicht normalverteilte und der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen möglich. Für weitergehende multivariate Analysen, wie die logistische Regression oder die Diskriminanzanalyse wurde das Programmpaket SPSS für Windows 97 (Version 10) verwendet [Diehl 1997].

2.4.1 Univariate Analyse

Um eine Vorauswahl derjenigen Faktoren zu treffen, welche einen signifikanten Einfluß auf die Vorhersage-Variable (prolongiertes SIRS $\geq$ 3 Tage, Sepsis bzw. Tod) haben, wurde im ersten Schritt eine univariate Analyse aller prä- und perioperativen Daten durchgeführt. Hier kamen der Chi-Quadrat- bzw. Fisher's Exact Test für kategoriale sowie der Wilcoxon-Rank-Sum-Test für stetige Variablen zum Einsatz. Da der K-S-Lilliefors-Test [Lillefors 1967] bei allen stetigen Variablen eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ergab, konnte der Student-t-Test hier nicht angewendet werden.

Es wurden jeweils die Median-Werte für die stetigen sowie die absoluten und prozentualen Häufigkeiten für die kategorialen Variablen angegeben. Betrachtet wurden die ersten 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Trat ein Ereignis innerhalb dieses Untersuchungszeitraumes auf, so wurde es mit „Ja“ gewertet. Bei den stetigen Variablen wurden die am weitesten vom Normalwert abweichenden Werte selektiert. Kategoriale

Variablen, deren minimale erwartete Häufigkeit im Chi-Quadrat-Test < 2 betrug, wurden nicht berücksichtigt, da ab diesem Grenzwert der Test definitionsgemäß nicht mehr angewendet werden soll.

2.4.2 Multiple logistische Regression

Zur multivariaten Analyse wurde die schrittweise logistische Regression nach der Vorwärts-Likelihood-Ratio-Methode [Hosmer 1989] angewendet. Dieses Verfahren selektiert diejenigen Prädiktoren, die einen signifikanten Einfluß auf die Vorhersage-Variable (prolongiertes SIRS ≥ 3 Tage, Sepsis bzw. Tod) haben. Im Gegensatz zur univariaten Analyse werden hier auch die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Faktoren berücksichtigt. Eingeschlossen wurden alle Variablen mit einer in der univariaten Analyse erreichten Signifikanz von $p < 0{,}05$.

Die Wahrscheinlichkeit, zur Gruppe der Patienten zu gehören mit prolongierter systemischer Inflammation, Sepsis bzw. letalem Ausgang wird nach einer Regressionsgleichung folgender Form bestimmt.
Für jeden Patienten wird der Wert der Regressionsfunktion

$$y = 1 / 1 + e^{-z}$$

mit

$$Z = B_1 * X_1 + B_2 * X_2 + ... + B_n * X_n + \text{const}$$

berechnet, wobei $X_1, X_2, ... , X_n$ die Werte der in die Regression einbezogenen Variablen sind. Die B_i stellen die Regressionskoeffizienten dar.

Für einen errechneten y-Wert (Wahrscheinlichkeit) $y > 0{,}5$ erfolgt die Zuordnung zur jeweiligen Gruppe mit dem gewählten Krankheitszustand (SIRS, Sepsis, Tod), anderenfalls zur Gruppe ohne Eintreffen dieses Ereignisses. Es wurde zur Berechnung der Regressionsgleichung das Modell mit der höchsten prozentualen Vorhersagewahrscheinlichkeit für den jeweiligen Krankheitszustand aus den nach der Vorwärts-Likelihood-Ratio Methode gebildeten Modellen gewählt.

2.4.3 Künstliche Neuronale Netze

Als weiteres statistisches Verfahren wurde zur Gruppendiskrimination der Einsatz von künstlichen neuronalen Netzen (NN) vorgenommen mittels des statistischen Softwareprogrammes Neural Connection® 2.0 (SPSS Inc.,Chicago,USA). Eingeschlossen wurden alle Variablen mit einer in der univariaten Analyse erreichten Signifikanz von $p < 0,05$. Anschließend wurde mit dieser Methode die Diskriminationsfähigkeit der in der mutliplen logistischen Regression identifizierten Variablen überprüft.

Künstliche Neuronale Netze können nach ihren Lernprinzipien in zwei große Klassen eingeteilt werden: solche, die in einem überwachten Modus lernen, und solche, die nicht-überwacht lernen. Beim überwachten Lernen wird das Verhalten des Netzwerkes an eine gegebene Input-Output-Beziehung angepasst. Netze, die das überwachte Lernen simulieren, können für Klassifikationsaufgaben eingesetzt werden. Das Netz lernt, auf die Ausprägung einer Anzahl von Eingangsvariablen mit einer bestimmten Antwort zu reagieren. Hier wiederum spielen sogenannte Fehlerrückführungs-Netze (Backpropagation[BP]-Netze) eine herausragende Rolle, bei denen es sich um vorwärtsgekoppelte Netze mit mindestens einer Schicht verborgener Neuronen handelt [Hoffmann 1991, Schöneburg 1990]. Im einfachsten Fall handelt es sich also um ein dreischichtiges Netz mit einer Eingangsschicht, einer verborgenen und einer Ausgangsschicht von Neuronen. Das grundsätzliche Vorgehen ist bei Klassifikationsverfahren gleich: man trainiert einen Klassifikator mit einer Trainingsstichprobe und testet ihn mit Teststichproben. Ein Vorteil der NN liegt in der Unabhängigkeit von mathematischen Voraussetzungen hinsichtlich der Verteilung der vorliegenden Stichproben [Wei 1999]. Ein Nachteil der NN ist, daß der Klassifikator in Form einer Gewichtsmatrix vorliegt, die keine Aussagen hinsichtlich der Wertigkeit einzelner Merkmale zuläßt [Krongrad 1999]. Dieser Nachteil läßt sich umgehen, indem zum Trainieren des Netzes jeweils Stichproben mit unterschiedlichen Merkmalssätzen verwendet werden.

Ein derartiges Backpropagation-Netz wurde zur Analyse der Daten, die in Zusammenhang mit der vorliegenden Untersuchung erhoben wurden, eingesetzt [Hoffmann 1991, Schöneburg 1990]. Da es sich um erste Untersuchungen zur Bewertung der Möglichkeiten handelte, zur Klassifikation der Patienten ein neuronales Netz zu verwenden, wurden die Standardeinstellungen des Progammes verwendet.

Es hatte folgende Eigenschaften:

28 (bzw. 5) Eingangsneuronen (entsprechend den Variablen)

5 (bzw. 3) verborgene Neuronen

1 Ausgangsneuron

Aktivierungsfunktion: tanh (tangens hyperbolicus)

Lernregel: Gradientenmethode

Dieses Netz wurde mit einem Trainingsdatensatz trainiert (80% der Daten), wobei das Training mit einem Validierungsdatensatz von 10% der Daten überwacht wurde. Anschließend wurde die Klassifikationsgüte des Netzes mit Hilfe eines Testdatensatzes (10% der Daten) überprüft. Der Basisdatensatz bestand aus 28 (bzw. 5) Variablen, die von 3650 Patienten erhoben wurden. Zur Validierung der Klassifikationsgüte wurden die Datensätze mit Hilfe eines Zufallsgenerators gemischt. Nachdem zehn Blöcke zu je 365 Patienten (10% des Umfangs der Gesamtstichprobe) gebildet wurden, wurde das Training des Netzes zehnmal jeweils ohne den i-ten Block (i=1,...,10) durchgeführt. Anschließend wurde das trainierte Netz mit den nicht in das Training einbezogenen Daten getestet. Auf diese Weise wurde jeder Patient einmal mit Hilfe eines Neuronalen Netzes klassifiziert. Das Gesamtergebnis der Klassifikation wird in Form von Kreuztabellen dargestellt.

2.4.4 Interne Validierung

Um die Güte der Diskrimination der an der Gruppengesamtheit ermittelten Regressionsgleichung zu überprüfen, wurde eine interne Validierung („cross-validation“) nach der π-Methode durchgeführt (Wernecke 1995). Dazu wurde die Population nach dem Zufallsprinzip in 11 Untergruppen $L_{1\text{-}11}$ mit 350 Patienten bzw. einmalig 153 Patienten aufgeteilt. Jeweils eine Unterguppe, die ungefähr 10% der Gesamtpopulation entsprach, wurde entfernt. An den übrigen 90% wurde mit den an der Gesamtpopulation ermittelten Variablen eine Regressionsgleichung erstellt. Diese Regressionsgleichung, bestehend aus den Regressionskoeffizienten der einzelnen Variablen und einer Konstante (vgl 2.4.2), wurde an der vorher entfernten Untergruppe L_1 angewendet. Anschließend wurde in einer Vier-Felder-Tafel das Verhältnis von vorhergesagtem zu beobachtetem Eintreffen des Krankheitszustandes (prolongiertes SIRS, Sepsis und Tod) dargestellt. Dieses Vorgehen wurde für alle Untergruppen $L_{2\text{-}11}$ wiederholt. Anschließend wurden die ermittelten 11 Vier-Felder-Tafeln addiert und die Parameter Sensitivität, Spezifität, positive und negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit als Indikatoren der Diskriminationsfähigkeit der getesteten

Regressionsgleichungen für die Gesamtpopulation ermittelt. Die positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit ist definiert als Verhältnis der Zahl richtig positiv vorhergesagter Probanden zur Summe aus richtig und falsch positiv vorhergesagten Probanden. Die negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit ist dementsprechend definiert als Verhältnis der Zahl von richtig negativ vorhergesagten Probanden zur Summe aus richtig und falsch negativ vorhergesagten Probanden. Die Diskriminationsfähigkeit mittels der künstlichen neuronalen Netze wurde wie oben dargestellt nach einem vergleichbaren Verfahren intern validiert.

2.4.5 Erstellung von Receiver-Operator-Characteristic Kurven

Die Sensitivität und Spezifität des vorhergesagten Outcomes bei verschiedenen APACHE II-Punktwerten bzw. ROD (Risk of Death)-Werten sowie des vorhergesagten Vorliegens einer prolongierten systemischen Inflammation bzw. einer Sepsis mittels hier entwickelter Regressionsgleichung wurden graphisch als Receiver Operating Characteristic(ROC)-Kurven dargestellt. Die Erstellung einer solchen Kurve ist immer dann sinnvoll, wenn eine stetige Variable allein oder eine mittels statistischer Verfahren aus vielen Variablen errechnete Wahrscheinlichkeit auf die Fähigkeit hin untersucht werden soll, eine Vorhersage des jeweiligen Endpunktes zu treffen. Jeder Punkt einer solchen Kurve entspricht einer Vier-Felder-Tafel, in der die richtig und falsch vorhergesagten Patienten für willkürlich gesetzte Grenzwerte zu finden sind. Die mittels Trapez-Regel berechnete Fläche unter der ROC-Kurve (AUC = Area Under the Curve) ist ein Maß für die Diskriminationsfähigkeit des eingesetzten Verfahrens [Hanley 1982]. Eine rein zufällige Verteilung der Vorhersage-Variablen in beiden Gruppen (z.B. Patienten mit Sepsis / Patienten ohne Sepsis) ergäbe eine Diagonale in besagtem Diagramm und entspräche einer Fläche von 50 %. Somit wäre die Nullhypothese anzunehmen, d.h. es besteht kein Zusammenhang zwischen der unabhängigen und der Zielvariablen und eine Vorhersage mittels dieser Variablen ist nicht möglich. Eine Fläche von 100 % ließe die Aussage zu, daß durch dieses Verfahren eine richtige Vorhersage mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0 % gemacht werden kann.

3. Ergebnisse

3.1 Deskripte Statistik des untersuchten Patientengutes

Im Untersuchungszeitraum vom 01.06.1996 bis zum 31.12. 1999 wurden insgesamt 3865 Patienten in die Datenbank des RIP [Chang 1989] eingegeben. Im Vergleich zur Gesamtzahl der laut Aufnahmebuch der Station registrierten Patienten von 4074 besteht eine Abweichung von 5 %. Aufgrund nur unvollständig erhobener Daten wurde in diesen Fällen auf die Eingabe in das Programm verzichtet. Nach Ausschluß aller Patienten, die nicht direkt nach einem kardiochirurgischen Eingriff intensivstationär aufgenommen wurden inclusive der von anderen Stationen rückübernommenen Patienten, Kindern unter 13 Jahren [Knaus 1985a] sowie aller Patienten, die weniger als sechs Stunden intensivstationär behandelt wurden bzw. deren Krankehausentlassungsdaten nicht vorlagen, wurden die vollständigen Datensätze von 3653 Patienten analysiert.

Von den insgesamt 1031 weiblichen (28,2 %) und 2622 männlichen (71,8 %) Patienten unterzogen sich 2518 Patienten (68,9 %) einer ausschließlich arterio-koronaren Revaskularisierung, 658 Patienten (18 %) einer isolierten Herzklappenoperation, 258 Patienten (7,1 %) einer Kombination aus arterio-koronarer Revaskularisierung und Herzklappenoperation sowie die übrigen 219 Patient (6,0 %) einer Korrektur einer angeborenen Herzerkrankung, einer aktiven oder passiven Kardiomyoplastie, einer linksventrikulären Reduktionsplastik (Operation nach Batista) oder einem Eingriff an der thorakalen Aorta unter Verwendung des CPB.

Das Alter der Gesamtpopulation betrug im Median (25%-Percentile bis 75%-Percentile) 63 (56 bis 70) Jahre, sowie 67 (58 bis 73) Jahre in der Gruppe der weiblichen und 62 (56 bis 69) Jahre in der Gruppe der männlichen Patienten. Einhundertelf Patienten überlebten den intensivstationären Aufenthalt nicht (ICU-Mortalität von 3,0 %). Zusätzlich verstarben 41 Patienten nach der Entlassung von der Intensivstation während ihres weiteren Krankenhausaufenthaltes (Gesamt-Krankenhausmortalität von 4,2 %). Die Behandlung auf der Intensivstation betrug im Median (25%- bis 75%-Percentile) 1,5 (0,4 bis 2,4) Tage, die Gesamt-Krankenhausliegedauer 7,9 (4,1 bis 9,6) Tage. Eine maschinelle Beatmung als weiteres Kriterium der Erkrankungsschwere war im Median (25%- bis 75%-Percentile) für 0,7 (0,1 bis 1,4) Tage erforderlich. Die intensivmedizinische und pflegerische

Behandlungsintensität war durch einen TISS-Punktwert im Median (25%- bis 75%-Percentile) von 52 (44 bis 102) gekennzeichnet.

Tabelle 1: Allgemeine Charakteristika des gesamten Patientengutes

Angegeben wurde der Median [25%-75% Percentile] bzw. die Mortalität in Prozent. Zur Berechnung der SMR wurde definitionsgemäß der Mittelwert des ROD herangezogen.

Patientenzahl	3653
Alter	63 [56 – 70]
APACHE II Score	11 [8 – 15]
APACHE II ROD	6,3 [4,0 – 10,4] %
SAPS II	29 [23 – 36]
SAPS II ROD	9,7 [5,2 – 18,1] %
APACHE III Score	43 [32 – 56]
Beatmungstage	0,7 [0,1 – 1,4]
ICU-Behandlungstage	1,5 [0,4 – 2,4]
Krankenhausbehandlungstage	7,9 [4,1 – 9,6]
ICU-Mortalität	3,0 %
Krankenhausmortalität	4,2 %
SMR (APACHE II)	0,45
SMR (SAPS II)	0,27

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ICU: Intensive Care Unit; ROD: Risk of death; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SMR: Standardized Mortality Ratio (beobachtete ICU- Mortalität/ROD)

Die Krankheitsschwere der behandelten Patienten bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation war gemessen am APACHE II im Median 11 (8 bis 15), am APACHE III im Median 43 (32 bis 65) und am SAPS II im Median 29 (23 bis 36). Die SMR gemessen am APACHE II-Score betrug im Untersuchungszeitraum 0,45 während des intensivstationären Aufenthaltes. Das mit Hilfe des SAPS II berechnete ROD (Risk of Death) lag mit 9,7 % (5,2 bis 18,1) höher als beim APACHE II mit 6,3 (4,0 bis 10,4), was sich in einer niedrigeren SMR von 0,27 widerspiegelte. Für später folgende Betrachtungen wurde ausschließlich der APACHE II-Score angewandt, weil es sich dabei um den am häufigsten verwendeten intensivmedizinischen Score handelt.

Der Anteil der Patienten mit chronischen Vorerkrankungen lag mit 1104 Patienten bei 30,2 % in der Gesamtpopulation, wobei in 91,7 % dieser Fälle (1012 Patienten) eine Herzinsuffizienz im Stadium IV nach New York Heart Association (NYHA) vorlag. Bei 136 Patienten (3,7 %) war ein akuter operativer Eingriff erforderlich, während die Mehrzahl (3517 = 96,3 %) nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen intensivmedizinisch behandelt wurde. Bei 404 Patienten (11,1%) traten dokumentierte, entsprechend der unter 2.2.2 genannten Kriterien standardisierte intraoperative Komplikationen auf. Sechsunddreißig Patienten (1,0 %) mußten innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ einer Nierenersatztherapie unterzogen werden. Bei 114 Patienten (3,1 %) war der perioperative Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) zur Kreislaufunterstützung erforderlich. Bei 31 Patienten (0,8 %) mußte ein passageres bzw. implantierbares linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD) eingesetzt werden.

3.2 Inzidenz eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) und einer Sepsis

Bei insgesamt 2815 Patienten (77,1%) traten am ersten postoperativen Tag die unter 2.2.3 definierten Symptome des SIRS auf. Ein fünftel dieser Patienten, d.h. 564 Patienten (15,4 % der Untersuchungspopulation), entwickelte ein prolongiertes SIRS während der ersten drei postoperativen Tage. Bei Frauen war der prozentuale Anteil an prolongiertem SIRS mit 20,0 % signifikant höher als bei Männern mit 14,7 % ($p < 0.001$). Bei Patienten, deren kardiochirurgische Operation in einem isolierten Eingriff an einer Herzklappe bestand, war die Inzidenz des prolongierten SIRS mit 20,7 % signifikant erhöht gegenüber Patienten ohne Herzklappenoperation mit 14,3 % ($p< 0.001$). Dementsprechend war die Inzidenz eines prolongierten SIRS nach isolierter arterio-koronarer Revaskularisierung mit 12,0 % signifikant niedriger gegenüber den übrigen Eingriffen mit 23,2 % ($p< 0,001$).

Bei 135 Patienten (3,7 %) wurde während des postoperativen Verlaufs eine Sepsis entsprechend den unter 2.2.3 genannten Kriterien diagnostiziert. Bei Frauen war die Inzidenz der Sepsis mit 4,9 % ebenfalls signifikant erhöht gegenüber Männern mit 3,2 % ($p < 0,05$). Ein isolierter Herzklappeneingriff war analog zum SIRS mit einer erhöhten Inzidenz der Sepsis verbunden (5,6 %) gegenüber einem kardiochirurgischen Eingriff ohne Herzklappenbeteiligung mit 3,3 % ($p< 0,001$). Dementsprechend war ebenfalls bei der arterio-koronarer Bypasschirurgie die Häufigkeit der Sepsis signifikant niedriger mit 2,3 % gegenüber den übrigen Eingriffen mit 6,8 % ($p < 0,001$).

Bei 123 der insgesamt 135 Sepsispatienten (91,1 %) bestand in den ersten drei postoperativen Tagen ein prolongiertes SIRS. Nur 12 Patienten entwickelten die Sepsis ohne vorhergehendes früh postoperatives SIRS ($p < 0,001$).

3.3 Einfluß eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) und einer Sepsis auf die intensivmedizinische Behandlungsdauer, die Krankenhausliegedauer und das Outcome

Die 564 Patienten mit prolongiertem SIRS wurden im Median (25%- bis 75%-Percentile) mit 2,2 (1,0 bis 6,5) Tagen signifikant ($p< 0,001$) länger beatmet als die 3089 Patienten ohne prolongiertes SIRS mit 0,5 (0,1 bis 1,0) Beatmungstagen. Die intensivmedizinische Behandlungsdauer im Median (25%- bis 75%-Percentile) mit 4,8 (3,4 bis 9,6) Tagen wie auch die gesamte Krankenhausliegedauer mit 12,0 (7,7 bis 21,1) Tagen waren ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) verlängert bei Patienten mit prolongiertem SIRS gegenüber Patienten ohne SIRS mit 1,3 (0,4 bis 1,8) Tagen ICU-Liegedauer bzw. 7,5 (5,8 bis 11,0) Tagen Krankenhausliegedauer (Tabelle 2). Vierundachtzig der 564 SIRS-Patienten (ICU-Mortalität von 14,9 %) verstarben während ihres intensivstationären Aufenthaltes im Vergleich zu 27 der 3089 Patienten ohne prolongiertes SIRS (ICU-Mortalität von 0,9 %, $p< 0,001$). Die Krankenhausmortalität war mit 17,6 % in der SIRS-Gruppe ebenfalls signifikant erhöht gegenüber den Patienten ohne prolongiertes SIRS mit einer Krankenhausmortalität von 1,7 % ($p< 0,001$).

Die 135 Patienten mit einer Sepsis während ihres primären intensivstationären Verlaufes wurden erwartungsgemäß im Median (25%-75% Percentile) mit 10,1 (5,8 bis 20,8) Tagen signifikant ($p < 0,001$) länger beatmet als die 3518 Patienten ohne Sepsis mit 0,6 (0,1 bis 1,2) Tagen. Die intensivmedizinische Behandlungsdauer war im Median (25%- bis 75%-Percentile) mit 13,4 (8,0 bis 24,5) Tagen wie auch die gesamte Krankenhausbehandlungsdauer mit 18,6 (11,4 bis 34,8) Tagen signifikant ($p< 0,001$) verlängert bei Patienten mit Sepsis im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis mit 1,4 (0,4 bis 2,1) Tagen ICU-Liegedauer bzw. 7,7 (5,9 bis 11,8) Tagen Krankenhausliegedauer. Fünfundfünfzig der 135 Patienten mit Sepsis verstarben während ihres intensivstationären Aufenthaltes (ICU-Mortalität von 40,7 %) im Vergleich zu 53 der 3084 Patienten ohne Sepsis (ICU-Mortlität von 1,6 %, $p< 0,001$). Die Gesamt-Krankenhausmortalität war mit 43,3 % um den Faktor 16 erhöht im Vergleich zu Patienten ohne septische Komplikationen ($p < 0,001$).

Tabelle 2: Analyse vom Einfluss eines prolongierten SIRS auf das Outcome
Angegeben wurde der Median [25%-75% Percentile] bzw. die Mortalität in Prozent. Zur Berechnung der SMR wurde definitionsgemäß der Mittelwert des ROD herangezogen.

	ohne SIRS	mit prolongiertem SIRS
Patientenzahl	3089 (84,6 %)	564 (15,4 %)
Alter *	63 [56 – 70]	66 [59 – 72]
APACHE II Score *	10 [7 – 14]	18 [13 – 23]
APACHE II ROD *	5,5 [3,6 – 8,3] %	13,8 [7,1 – 26,0] %
SAPS II *	28 [22 – 33]	43 [34 – 52]
SAPS II ROD *	8,5 [4,9 – 14,5] %	29,6 [15,6 – 51,7] %
APACHE III Score *	41 [30 – 52]	63 [49 – 82]
Beatmungstage *	0,5 [0,1 – 1,0]	2,2 [1,0 – 6,5]
ICU-Behandlungstage *	1,3 [0,4 – 1,8]	4,8 [3,4 – 9,6]
Krankenhausbehandlungstage *	7,5 [5,8 – 11,0]	12,0 [7,7 – 21,1]
ICU-Mortalität *	0,9 %	14,9 %
Krankenhausmortalität *	1,7 %	17,6 %
SMR (APACHE II)	0,12	0,75
SMR (SAPS II)	0,07	0,34

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ICU: Intensive Care Unit; ROD: Risk of death; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; SMR: Standardized Mortality Ratio (beobachtete ICU- Mortalität/ROD)
*Statistisch signifikant zwischen den Gruppen : $p < 0{,}001$ (Mann-Whitney U-test/ Fishers Exact Test)

Tabelle 3: Analyse vom Einfluss einer Sepsis auf das Outcome
Angegeben wurde der Median [25%-75% Percentile] bzw. die Mortalität in Prozent. Zur Berechnung der SMR wurde definitionsgemäß der Mittelwert des ROD herangezogen.

	ohne Sepsis	mit Sepsis
Patientenzahl	3518 (96,3 %)	135 (3,7 %)
Alter *	63 [56 – 70]	66 [59 – 72]
APACHE II Score *	11 [8 – 15]	21 [16 – 26]
APACHE II ROD *	6,2 [3,6 – 9,4] %	21,1 [10,6 – 37,3] %
SAPS II *	29 [23 – 35]	49 [39 – 60]
SAPS II ROD *	9,3 [5,2 – 17,3] %	43,8 [22,8 – 68,5] %
APACHE III Score *	42 [31 – 55]	79 [55 – 95]
Beatmungstage *	0,6 [0,1 – 1,2]	10,1 [5,8 – 20,8]
ICU-Behandlungstage *	1,4 [0,4 – 2,1]	13,4 [8,0 – 24,5]
Krankenhausbehandlungstage *	7,7 [5,9 – 11,8]	18,6 [11,4 – 34,8]
ICU-Mortalität *	1,6 %	40,7 %
Krankenhausmortalität *	2,7 %	43,3 %
SMR (APACHE II)	0,18	1,54
SMR (SAPS II)	0,11	0,89

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ICU: Intensive Care Unit; ROD: Risk of death; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; SMR: Standardized Mortality Ratio (beobachtete ICU- Mortalität/ROD)
*Statistisch signifikant zwischen den Gruppen : $p < 0{,}001$ (Mann-Whitney U-test/ Fishers Exact Test)

3.4 Einfluß eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) und einer Sepsis auf die Behandlungskosten

Die Gesamtkosten der intensivstationären Behandlung im Untersuchungszeitraum beliefen sich auf 29,74 Millionen DM. Die 564 Patienten mit prolongiertem SIRS benötigten insgesamt 5117 Bettentage auf der Intensivstation und 15,38 Millionen DM Gesamt-Kosten im Vergleich zu 4556 benötigter Bettentage bzw. 14,36 Millionen DM Gesamtkosten, die von 3089 Patienten ohne prolongiertes SIRS verursacht wurden (Tabelle 4). Damit benötigten 15,4 % der Patienten insgesamt 52,9 % der intensivstationären Bettentage. Der intensivmedizinische Behandlungsaufwand dieser Patienten spiegelt sich durch 51,7 % der Gesamt-TISS Punkte bzw. analog 51,7 % der Gesamtkosten der intensivmedizinischen Behandlung im Untersuchungszeitraum wider. Die effektiven Kosten pro überlebendem Patienten waren mit 44.636 DM bei SIRS Patienten um den Faktor 9 höher als bei Patienten ohne SIRS mit 5051 DM ($p < 0,001$). Die effektiven Kosten pro Überlebender entsprachen den signifikant um den Faktor 6 höheren Kosten pro Überlebender bzw. pro Verstorbener bei Patienten mit prolongiertem SIRS (vgl. Tabelle 4).

Im Vergleich der Patienten mit Sepsis während ihres primären intensivstationären Aufenthaltes und der Patienten ohne Sepsis zeigten sich diese prozentualen Verhältnisse noch eindeutiger. Die 135 septische Patienten benötigten bei 2377 Bettentagen auf der Intensivstation insgesamt 7,61 Millionen DM Behandlungskosten im Vergleich zu 22,13 Millionen DM Gesamtkosten, die bei 7296 Bettentagen durch 3518 Patienten ohne septische Komplikation verursacht wurden (Tabelle 5). Somit wurden 25,6 % der intensivstationären Gesamtkosten und 24,6 % der Bettentage während des Untersuchungszeitraums durch nur 3,7 % der Untersuchungspopulation verursacht entsprechend dem hohen intensivmedizinischen Behandlungsaufwand von 25,6 % der Gesamt-TISS Punkte. Die effektiven Kosten pro Überlebender waren bei den septischen Patienten mit 134.696 DM um den Faktor 18 höher als bei Patienten ohne Sepsis mit 7.511 DM ($p<0,001$). Die Kosten pro Verstorbener mit 78.376 DM und die Kosten pro Überlebender mit 75.478 DM waren in der Patientengruppe mit Sepsis nahezu gleich hoch im Vergleich zu den Patienten ohne Sepsis, bei denen die Kosten pro Überlebender mit 6.608 DM deutlich unter den Kosten pro Verstorbener mit 29.932 DM lagen (Tabelle 5).

Tabelle 4: Analyse vom Einfluß eines prolongierten SIRS auf die Kosten

	ohne SIRS	mit prolongiertem SIRS
Patienten	3 089 (84,6 %)	564 (15,4 %)
ICU-Behandlungstage*	4 556	5 117
% der Gesamt-Bettentage	47,1	52,9
TISS-Punkte	199 462	213 607
% der Gesamt-TISS	48,3	51,7
ICU-Behandlungskosten in DM	14 361 264.-	15 379 704.-
% der Gesamtkosten in DM	48,3	51,5
Mittlere Kosten pro Überlebender in DM*	4 822.-	29 604.-
Mittlere Kosten pro Verstorbener in DM*	11 943.-	67 944.-
Mittlere effektive Kosten pro Überlebender in DM*	5 051.-	44 636.-

ICU: Intensive Care Unit; TISS: Therapeutic Intervention Scoring System
*Statistisch signifikant zwischen den Gruppen : $p < 0{,}001$ (Mann-Whitney U-test)

Tabelle 5: Analyse vom Einfluß einer Sepsis auf die Kosten

	ohne Sepsis	mit Sepsis
Patienten	3518 (96,3 %)	135 (3,7 %)
ICU-Behandlungstage*	7 296	2 377
% der Gesamt-Bettentage	75,4	24,6
TISS-Punkte	307 415	105 654
% der Gesamt-TISS	74,4	25,6
ICU-Behandlungskosten in DM	22 133 880.-	7 607 088.-
% der Gesamtkosten in DM	74,4	25,6
Mittlere Kosten pro Überlebender in DM*	6 608.-	75 478.-
Mittlere Kosten pro Verstorbener in DM*	29 932.-	78 376.-
Mittlere effektive Kosten pro Überlebender in DM*	7 511.-	134 696.-

ICU: Intensive Care Unit; TISS: Therapeutic Intervention Scoring System
*Statistisch signifikant zwischen den Gruppen : $p < 0{,}001$ (Mann-Whitney U-test)

3.5 Ergebnisse der univariaten Analyse

3.5.1 Einflußfaktoren zur Entstehung eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) nach kardiochirurgischen Eingriffen

Patienten mit prolongiertem SIRS (≥ 3 Tage) waren gekennzeichnet durch eine erhöhte Krankeitsschwere im Vergleich zu Patienten ohne prolongiertes SIRS erkennbar an signifikant (p<0,001) höheren Werten (Median [25%- bis 75%-Percentile]) bei intensivstationärer Aufnahme von APACHE II (18 [13 bis 23] vs 10 [7 bis 14]), APACHE III (63 [49 bis 82] vs 41 [30 bis 52]) und SAPS II (43 [34 bis 52] vs 28 [22 bis 33]). Die abgeleiteten Größen des ROD waren ebenfalls signifikant erhöht bei den SIRS-Patienten (Tabelle 6). Das Alter der Patienten mit prolongiertem SIRS war im Median (25%- bis 75%-Percentile) mit 66 (59 bis 72) Jahren signifikant höher (p< 0,001) als bei Patienten ohne SIRS mit 63 (56 bis 70) Jahren. Der signifikant erhöhte Anteil an Frauen sowie an Patienten nach Herzklappenoperation wurden bereits in Kapitel 3.2 ausgeführt. Bei 37,9 % der Patienten mit prolongiertem SIRS bestand präoperativ eine Herzinsuffizienz Stadium NYHA IV gegenüber 25,4 % bei Patienten ohne SIRS (p<0,001). Notfalleingriffe waren signifikant häufiger erforderlich (p<0,001) mit 6,7 % bei Patienten mit prolongiertem SIRS als bei der Kontollgruppe mit 3,2 %. Intraoperative Komplikationen prädisponierten für die Entwicklung eines prolongierten SIRS (29,8 % bei Patienten mit SIRS gegenüber 7,6 % bei Patienten ohne SIRS, p<0,001).

Patienten, die ein prolongiertes SIRS über mindestens die drei ersten postoperativen Tage entwickelten, waren am ersten postoperativen Tag gekennzeichnet durch eine signifikant erhöhte Anzahl an Elektolytentgleisungen (14,0 % gegenüber 4,5 %; p<0,001), an therapiebedürftigen metabolischen Störungen (30,7 % gegenüber 6,4 %; p<0,001), der Notwendigkeit zur Gabe mehr als eines Inotropikums (44,5 % gegenüber 12,4 %; p<0,001) sowie der Notwendigkeit zur Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (13,7 % gegenüber 1,2 %; p<0,001). Insgesamt bestand signifikant öfter (p<0,001) ein Versagen von mindestens 2 Organsystemen bereits am 1. postoperativen Tag (15,1 % gegenüber 2,1 %). Signifikant häufiger war eine Massivtransfusion von über 5 Einheiten Blut (11,3 % gegenüber 1,7 %; p<0,001), eine Drucktransfusion (9,9 % vs 2,3 %; p<0,001), eine Volumentherapie von über 6 Litern (3,5 % vs 0,5 %; p<0,001) sowie eine Reoperation (7,8 % vs 1,5 %; p<0,001) erforderlich (Tabelle 6). Signifikant gehäuft traten Herzrhythmusstörungen auf erkennbar am Einsatz eines externen Herzschrittmachers (aktiv oder im stand by) mit 22,2 % gegenüber

11,9 % (p<0,001), der Notwendigkeit zur Kardioversion bei Tachykardie (4,3 % vs 1,0 %; p<0,001) sowie der kontinuierlichen Applikation von Antiarrhythmika (9,9 % vs 3,0 %; p<0,001). Eine Hämodialyse war bei 3,4 % der Patienten mit prolongiertem SIRS innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden erforderlich im Vergleich zu 0,6 % bei Patienten ohne SIRS (p< 0,001).

Tabelle 6: Univariate Analyse der perioperativen Risikofaktoren für die Entwicklung eines prolongierten SIRS

Kategoriale Variablen sind als Gesamtzahl (Prozent), stetige Variablen als Median [25%-75% Percentile] angegeben.

Präoperative Variablen	**ohne SIRS**	**mit SIRS**	**p**
Alter	63 [56-70]	66 [59-72]	<0,001
Notfalleingriff	98 (3,2%)	38 (6,7%)	<0,001
Weibliches Geschlecht	825 (26,7%)	206 (36,5%)	<0,001
NYHA IV	798 (25,4 %)	214 (37,9 %)	<0,001
Intraoperative kategoriale Variablen	**ohne SIRS**	**mit SIRS**	**p**
Komplikationen	236 (7,6%)	168 (29,8%)	<0,001
Operativer Eingriff			
CABG	2217 (71,8%)	301 (53,4%)	<0,001
Herzklappenoperation	522 (16,9%)	136 (24,1%)	< 0,001
Kombinierte CABG + Herzklappen-Operation	179 (5,8%)	79 (14,0%)	<0,001
Kontinuierliche Variablen am 1. postoperativen Tag	**ohne SIRS**	**mit SIRS**	**p**
APACHE II	10 [7-14]	18 [13-23]	<0,001
APACHE III	41 [30-52]	63 [49-82]	<0,001
SAPS II	28 [22-33]	43 [34-52]	<0,001
TISS	47 [42-52]	53 [47-60]	<0,001

Kategoriale Variablen am 1. postoperativen Tag	ohne SIRS	mit SIRS	p
≥2 Organversagen	65 (2,1 %)	85 (15,1 %)	<0,001
Elektrolytentgleisung	139 (4,5%)	79 (14,0%)	<0,001
Metabolische Störungen	199 (6,4%)	173 (30,7%)	<0,001
>1 Inotropikum	383 (12,4%)	251 (44,5%)	<0,001
Intraaortale Ballon Pumpe	37 (1,2%)	77 (13,7%)	<0,001
Kontinuierliche Antiarrhythmika	92 (3,0%)	56 (9,9%)	<0,001
Kardioversion bei Tachykardie	30 (1,0%)	24 (4,3%)	<0,001
Schrittmacher	368 (11,9%)	125 (22,2%)	<0,001
> 6 l Volumentherapie	14 (0,5%)	20 83,5%)	<0,001
>5 Einheiten Blutprodukte	51 (1,7%)	64 (11,3%)	<0,001
Drucktransfusion	70 (2,3%)	56 (9,9%)	<0,001
Reintubation	49 (1,6%)	14 (2,5%)	n.s.
Reoperation	46 (1,5%)	44 (7,8%)	<0,001
Dialyse	17 (0,6%)	19 (3,4%)	<0,001

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CABG: Coronary Artery Bypass Graft; NYHA: New York Heart Association; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

3.5.2 Einflußfaktoren zur Entstehung einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen

Patienten mit einer Sepsis während der primären postoperativen intensivstationären Behandlung zeichneten sich durch eine erhöhte Krankeitsschwere bereits am Aufnahmetag aus im Vergleich zu Patienten ohne spätere Sepsis, erkennbar an signifikant höheren Werten (Median [25%- bis 75%-Percentile]) bei intensivstationärer Aufnahme von APACHE II (21 [16 bis 26] vs 11 [8 bis 15]), p<0,001; APACHE III (79 [55 bis 95] vs 42 [31 bis 55], p<0,001) und SAPS II (49 [39 bis 60] vs 29 [23 bis 35], p<0,001). Die abgeleiteten Größen des ROD waren ebenfalls signifikant erhöht bei den SIRS-Patienten (Tabelle 7). Das Alter der Patienten mit späterer Sepsis war im Median (25%- bis 75%-Percentile) mit 66 (59 bis 72) Jahren signifikant höher (p< 0,001) als bei Patienten ohne SIRS mit 63 (56 bis 70) Jahren. Der

signifikant erhöhte Anteil an Frauen sowie an Patienten nach Herzklappenoperation wurden bereits in Kapitel 3.2 aufgeführt. Die Anzahl der Patienten mit einer präoperativ bestehenden Herzinsuffizienz NYHA IV war doppelt so hoch in der Patientengruppe mit anschließender Sepsis gegenüber den Patienten ohne septische Spätkomplikationen (51,1 % gegenüber 26,8 %, p<0,001). Notfalleingriffe waren im Gegensatz zu Patienten mit prolongiertem SIRS nicht signifikant häufiger mit 3,0 % bei Patienten mit Sepsis als bei der Kontollgruppe mit 3,8 %. Intraoperative Komplikationen prädisponierten allerdings analog zum SIRS auch für die Entwicklung einer Sepsis (51,9 % bei Patienten mit Sepsis gegenüber 9,5 % bei Patienten ohne Sepsis, p < 0,001).

Das gehäufte Auftreten von im TISS definierten Ereignissen innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden entsprach in noch akzentuierter Form den Ergebnissen der SIRS-Patienten. Patienten, die eine Sepsis im weiteren intensivmedizinischen Verlauf entwickelten, waren am ersten postoperativen Tag gekennzeichnet durch eine signifikant erhöhte Anzahl an Elektrolytentgleisungen (24,4 % gegenüber 5,3 %, p<0,001), an therapiebedürftigen metabolischen Störungen (49,6 % gegenüber 8,7 %, p<0,001), der Notwendigkeit zur Gabe mehr als eines Inotropikums (61,5 % gegenüber 15,7 %, p<0,001) sowie der Notwendigkeit zur Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (22,2 % gegenüber 2,4 %, p<0,001). Auch bei den späteren Septikern wurde am 1. postoperativen Tag signifikant häufiger ein mindestens Zweifach-Organversagen diagnostiziert (27,4 % gegenüber 3,2 %, p<0,001). Signifikant häufiger war eine Massivtransfusion von über 5 Einheiten Blut (19,3 % gegenüber 2,5 %, p<0,001), eine Drucktransfusion (15,6 % vs 3,0 %, p<0,001), eine Volumentherapie von über 6 Litern (7,4 % vs 0,7 %, p<0,001) sowie eine Reoperation (10,4 % vs 2,2 %, p<0,001) erforderlich (Tabelle 7). Signifikant gehäuft traten Herzrhythmusstörungen auf erkennbar am Einsatz eines externen Herzschrittmachers (aktiv oder im stand by) mit 30,4 % gegenüber 12,8 % (p<0,001), der Notwendigkeit zur Kardioversion bei Tachykardie (7,4 % vs 1,3 %, p<0,001) sowie der kontinuierlichen Applikation von Antiarrhythmika (11,9 % vs 3,8 %, p<0,001). Eine Hämodialyse war bei 6,7 % der Patienten mit späterer Sepsis innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden erforderlich im Vergleich zu 0,8 % bei Patienten ohne Sepsis (p< 0,001).

Tabelle 7: Univariate Analyse der perioperativen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis

Kategoriale Variablen sind als Gesamtzahl (Prozent), stetige Variablen als Median [25%-75% Percentile] angegeben .

Präoperative Variablen	**ohne Sepsis**	**mit Sepsis**	**p**
Alter	63 [56-70]	66 [59-72]	<0,001
Notfalleingriff	132 (3,8%)	4 (3,0%)	n.s.
Weibliches Geschlecht	825 (26,7%)	206 (36,5%)	<0,001
NYHA IV	943 (26,8 %)	69 (51,1 %)	<0,001
Intraoperative kategoriale Variablen	**ohne Sepsis**	**mit Sepsis**	**p**
Komplikationen	334 (9,5%)	70 (51,9%)	<0,001
Operativer Eingriff			
CABG	2460 (69,9%)	58 (43,0%)	<0,001
Herzklappenoperation	621 (17,7%)	37 (27,4%)	< 0,001
Kombinierte CABG + Herzklappen-Operation	233 (6,6%)	25 (18,5%)	<0,001
Kontinuierliche Variablen am 1. postoperativen Tag	**ohne Sepsis**	**mit Sepsis**	**p**
APACHE II	11 [8-15]	21 [16-26]	<0,001
APACHE III	42 [31-55]	79 [55-95]	<0,001
SAPS II	29 [23-35]	49 [39-60]	<0,001
TISS	48 [42-53]	60 [51-67]	<0,001

Kategoriale Variablen am 1. postoperativenTag	ohne Sepsis	mit Sepsis	p
≥ 2 Organversagen	113 (3,2 %)	37 (27,4 %)	<0,001
Elektrolytentgleisung	185 (5,3%)	33 (24,4%)	<0,001
Metabolische Störungen	305 (8,7%)	67 (49,6%)	<0,001
>1 Inotropikum	551 (15,7%)	83 (61,5%)	<0,001
Intraaortale Ballon Pumpe	84 (2,4%)	30 (22,2%)	<0,001
Kontinuierliche Antiarrhythmika	132 (3,8%)	16 (11,9%)	<0,001
Kardioversion bei Tachykardie	44 (1,3%)	10 (7,4%)	<0,001
Schrittmacher	452 (12,8%)	41 (30,4%)	<0,001
> 6 l Volumentherapie	24 (0,7%)	10 (7,4%)	<0,001
>5 Einheiten Blutprodukte	89 (2,5%)	26 (19,3%)	<0,001
Drucktransfusion	105 (3,0%)	21 (15,6%)	<0,001
Reintubation	57 (1,6%)	6 (4,4%)	<0,05
Reoperation	76 (2,2%)	14 (10,4%)	<0,001
Dialyse	27 (0,8%)	9 (6,7%)	<0,001

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CABG: Coronary Artery Bypass Graft; NYHA: New York Heart Association; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

3.5.3 Einflußfaktoren auf das Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen

Die verstorbenen Patienten waren durch eine erhöhte Krankeitsschwere bereits am Aufnahmetag gekennzeichnet im Vergleich zu den überlebenden Patienten, erkennbar an signifikant höheren Werten (Median [25%- bis 75%-Percentile]) bei intensivstationärer Aufnahme von APACHE II (22 [14 bis 29] vs 11 [8 bis 15], p<0,001), APACHE III (78 [56 bis 102] vs 42 [31 bis 54], p<0,001) und SAPS II (51 [37 bis 62] vs 29 [23 bis 35], p<0,001). Die abgeleiteten Größen des ROD waren ebenfalls signifikant erhöht bei den SIRS-Patienten (Tabelle 8). Das Alter der später verstorbenen Patienten war im Median (25%- bis 75%-Percentile) mit 68 (61 bis 74) Jahren signifikant höher (p< 0,001) als bei überlebenden Patienten mit 63 (56 bis 70) Jahren. Der signifikant erhöhte Anteil an Frauen sowie an Patienten nach Herzklappenoperation bestand analog zum Risikoprofil für die Entwicklung

eines prolongierten SIRS bzw. einer Sepsis (Tabelle 8). Die Anzahl der Patienten mit einer präoperativ bestehenden Herzinsuffizienz NYHA IV war doppelt so hoch bei den verstorbenen Patienten im Vergleich zu den Überlebenden (52,0 % gegenüber 26,6 %, $p < 0,001$). Notfalleingriffe waren im Gegensatz zu Patienten mit prolongiertem SIRS nicht signifikant häufiger mit 6,6 % bei den Verstorbenen gegenüber den Überlebenden mit 3,6 %. Intraoperative Komplikationen prädisponierten allerdings analog zu SIRS und Sepsis auch für einen letalen Verlauf (50,7 % bei den verstorbenen Patienten gegenüber 9,3 % bei den überlebenden Patienten, $p < 0,001$).

Das gehäufte Auftreten definierter Ereignisse innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden entsprach den Ergebnissen der Sepsis-Patienten. Die verstorbenen Patienten entwickelten am ersten postoperativen Tag eine signifikant erhöhte Anzahl an Elektolytentgleisungen (25,7 % gegenüber 5,1 %, $p<0,001$), an therapiebedürftigen metabolischen Störungen (46,7 % gegenüber 8,6 %, $p<0,001$), der Notwendigkeit zur Gabe mehr als eines Inotropikums (64,5 % gegenüber 15,3 %, $p<0,001$) sowie der Notwendigkeit zur Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (21,1 % gegenüber 2,3 %, $p<0,001$). Auch bei den später verstorbenen Patienten wurde am 1. postoperativen Tag signifikant häufiger ein mindestens Zweifach-Organversagen diagnostiziert (29,6 % gegenüber 3,0 %, $p<0,001$). Signifikant häufiger war eine Massivtransfusion von über 5 Einheiten Blut (23,0 % gegenüber 2,3 %, $p<0,001$), eine Drucktransfusion (14,5 % vs 3,0 %, $p<0,001$), eine Volumentherapie von über 6 Litern (7,9 % vs 0,6 %, $p<0,001$) sowie eine Reoperation (14,5 % vs 1,9 %, $p<0,001$) erforderlich (Tabelle 8). Signifikant gehäuft traten Herzrhythmusstörungen auf erkennbar am Einsatz eines externen Herzschrittmachers (aktiv oder im stand by) mit 42,1 % gegenüber 12,3 % ($p<0,001$), der Notwendigkeit zur Kardioversion bei Tachykardie (12,5 % vs 1,0 %, $p<0,001$) sowie der kontinuierlichen Applikation von Antiarrhythmika (15,1 % vs 3,6 %, $p<0,001$). Eine Hämodialyse war bei 9,2 % der Verstorbenen innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden erforderlich im Vergleich zu 0,6 % bei den Überlebenden ($p< 0,001$).

Tabelle 8: Univariate Analyse der perioperativen Risikofaktoren für einen letalen Ausgang

Kategoriale Variablen sind als Gesamtzahl (Prozent), stetige Variablen als Median [25%-75% Percentile] angegeben.

Präoperative Variablen	**Überlebende**	**Verstorbene**	**p**
Alter	63 [56-70]	68 [61-74]	<0,001
Notfalleingriff	126 (3,6%)	10 (6,6%)	n.s.
Weibliches Geschlecht	970 (27,7 %)	61 (40,1 %)	0,001
NYHA IV	933 (26,6 %)	79 (52,0 %)	<0,001
Intraoperative kategoriale Variablen	**Überlebende**	**Verstorbene**	**p**
Komplikationen	327 (9,3%)	77 (50,7%)	<0,001
Operativer Eingriff			
CABG	2446 (69,9%)	72 (47,4%)	<0,001
Herzklappenoperation	619 (17,7%)	39 (25,7%)	< 0,001
Kombinierte CABG + Herzklappen-Operation	234 (6,7%)	24 (15,8%)	<0,001
Kontinuierliche Variablen am 1. postoperativen Tag	**Überlebende**	**Verstorbene**	**p**
APACHE II	11 [8-15]	22 [14-29]	<0,001
APACHE III	42 [31-54]	78 [56-102]	<0,001
SAPS II	29 [23-35]	51 [37-62]	<0,001
TISS	48 [42-53]	60 [51-70]	<0,001

Kategoriale Variablen am 1. postoperativen. Tag	Überlebende	Verstorbene	p
≥2 Organversagen	105 (3,0 %)	45 (29,6 %)	< 0,001
Elektrolytentgleisung	179 (5,1%)	39 (25,7%)	<0,001
Metabolische Störungen	301 (8,6%)	71 (46,7%)	<0,001
>1 Inotropikum	536 (15,3%)	98 (64,5%)	<0,001
Intraaortale Ballon Pumpe	82 (2,3%)	32 (21,1%)	<0,001
Kontinuierliche Antiarrhythmika	125 (3,6%)	23 (15,1%)	<0,001
Kardioversion bei Tachykardie	35 (1,0%)	19 (12,5%)	<0,001
Schrittmacher	429 (12,3%)	64 (42,1%)	<0,001
> 6 l Volumentherapie	22 (0,6%)	12 (7,9%)	<0,001
>5 Einheiten Blutprodukte	80 (2,3%)	35 (23,0%)	<0,001
Drucktransfusion	104 (3,0%)	22 (14,5%)	<0,001
Reintubation	60 (1,7%)	3 (2,0%)	n.s.
Reoperation	68 (1,9%)	22 (14,5%)	<0,001
Dialyse	22 (0,6%)	14 (9,2%)	<0,001

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CABG: Coronary Artery Bypass Graft; NYHA: New York Heart Association; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

3.6 Ergebnisse der multiplen logistischen Regression

3.6.1 Einflußfaktoren zur Entstehung eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage) nach kardiochirurgischen Eingriffen

Die multiple logistische Regression nach der Vorwärts-Likelihood-Ratio Methode erbrachte ein Modell mit der größten positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein prolongiertes SIRS von 88,2 % bestehend aus drei Variablen (vgl. Tabelle 9). Bei ansonsten vergleichbarem Risikoprofil würde jede Erhöhung des APACHE II um einen Punkt das Risiko um den Faktor 1,17 erhöhen. Patienten, die mehr als ein Inotropikum am 1. postoperativen Tag benötigten, hatten ein um den Faktor 2,69 erhöhtes Risiko und Patienten mit therapiebedürftigen metabolischen Störungen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ ein um den Faktor 2,36 erhöhtes Risiko ein prolongiertes SIRS durchzumachen.

Tabelle 9: Risikofaktoren für die Entwicklung eines prolongierten SIRS nach kardiochirurgischen Eingriffen entsprechend der multiplen logistischen Regressionsanalyse

Variablen am 1. postoperativen Tag	Regressions-koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
APACHE II pro Punkt	0,160	0,009	1,17	1,15 – 1,19	<0,0001
> 1 Inotropikum	0,990	0,121	2,69	2,46 – 2,93	< 0,0001
Metabolische Störungen	0,858	0,146	2,36	2,07 – 2,65	< 0,0001
Konstante	-4,305	0,146			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

Um die Praktikabilität zu erhöhen, wurde anschließend eine Dichotomisierung des APACHE II durchgeführt. Dabei wurde als Cut-off der APACHE II-Wert des ersten postoperativen Tages eingesetzt, bei dem 50% der Patienten mit prolongiertem SIRS identifiziert werden konnten. Bei einem APACHE II von > 17 entwickelten 51,6 % der Patienten ein prolongiertes SIRS. Wurde nun dieser dichotomisierte Wert für die multiple logistische Regression verwendet, kam es zu einem Modell mit einer größten positiven Vorhersagekraft von 88,0 % bestehend aus nunmehr fünf Variablen (Tabelle 10). In absteigender Reihenfolge ließ sich ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines prolongierten SIRS vorhersagen: ein APACHE II > 17 am 1. postoperativen Tag, die Notwendigkeit von mehr als einem Inotropikum, das Vorliegen von therapiebedürftigen metabolischen Störungen bzw. von intraoperativen Komplikationen und weibliches Geschlecht.

Table 10: Risikofaktoren für die Entwicklung eines SIRS nach Dichotomisierung des APACHE II entsprechend der multiplen logistischen Regressionsanalyse

Präoperative Variable	Regressions -koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
Weibliches Geschlecht	0,430	0,112	1,54	1,32 – 1,76	<0,0001
Intraoperative Variable					
Intraoperative Komplikationen	0,696	0,142	2,00	1,72 – 2,28	<0,0001
Variablen am 1. postoperativen Tag					
APACHE II > 17	1,891	0,116	6,63	6,40 – 6,85	<0,0001
> 1 Inotropikum	1,031	0,121	2,80	2,57 – 3,04	<0,0001
Metabolische Störungen	0,987	0,142	2,68	2,40 – 2,96	<0,0001
Konstante	-3,960	0,226			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

3.6.2 Einflußfaktoren zur Entstehung einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen

Entsprechend Punkt 3.6.1 erbrachte die multiple logistische Regression nach der Vorwärts-Likelihood-Ratio Methode ein Modell mit der größten positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Sepsis von 96,4 % bestehend aus nur zwei Variablen (vgl. Tabelle 11). Bei ansonsten vergleichbarem Risikoprofil würde jede Erhöhung des APACHE II das Risiko um den Faktor 1,16 pro APACHE II-Punkt erhöhen. Patienten, die eine intraoperative Komplikation erlitten, hatten ein um den Faktor 4,64 erhöhtes Risiko eine Sepsis im weiteren intensivmedizinischen Verlauf zu erleiden.

Tabelle 11: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen entsprechend der multiplen logistischen Regressionsanalyse

Variablen am 1. postoperativen Tag	Regressions-koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
Intraoperative Komplikationen	1,534	0,203	4,64	4,24 – 5,03	<0,0001
APACHE II pro Punkt	0,146	0,013	1,16	1,13 – 1,18	<0,0001
Konstante	-7,497	0,337			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

Analog Punkt 3.6.1 wurde zur Optimierung der klinischen Anwendbarkeit eine Dichotomisierung des APACHE II vorgenommen. Da ein Cut-off des APACHE II am 1. postoperativen Tag mit einer 50%-igen Vorhersagewahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Sepsis nicht isoliert werden konnte, wurde in die erneute multiple logistische Regression der Cut-off für die Entwicklung eines SIRS (APACHE II > 17) gewählt. Wurde nun dieser dichotomisierte Wert für die multiple logistische Regression verwendet, kam es zu einem Modell mit einer größten positiven Vorhersagekraft von 96,0 % bestehend aus nunmehr drei Variablen (Tabelle 12). In absteigender Reihenfolge ließ sich ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines prolongierten SIRS vorhersagen: ein APACHE II > 17 am 1. postoperativen Tag sowie das Vorliegen von intraoperativen Komplikationen bzw. therapiebedürftigen metabolischen Störungen.

Table 12: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Sepsis nach Dichotomisierung des APACHE II entsprechend der multiplen logistischen Regression

Intraoperative Variable	Regressions-koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
Intraoperative Komplikationen	1,432	0,204	4,19	3,79 – 4,59	<0,0001
Variablen am 1. postoperativen Tag					
APACHE II > 17	1,934	0,210	6,63	6,40 – 6,85	<0,0001
Metabolische Störungen	1,426	0,206	4,16	3,76 – 4,57	<0,0001
Konstante	-6,142	0,304			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

3.6.3 Einflußfaktoren auf das Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen

Entsprechend Punkt 3.6.1 erbrachte die multiple logistische Regression nach der Vorwärts-Likelihood-Ratio Methode ein Modell mit der größten positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit für ein letales Outcome von 96,3 % bestehend aus sechs Variablen (vgl. Tabelle 11). Bei ansonsten vergleichbarem Risikoprofil würde jede Erhöhung des APACHE II das Risiko pro APACHE II-Punkt um den Faktor 1,14 erhöhen. In absteigender Reihenfolge wurden die folgenden Risikofaktoren für eine letalen Ausgang nach kardiochirurgischen Eingriffen isoliert (Tabelle 13): intraoperative Komplikationen, die Notwendigkeit für mehr

als ein Inotropikum, das Vorliegen von metabolischen Störungen, die Notwendigkeit für eine Therapie mit einem externen Herzschrittmacher und das weibliche Geschlecht.

Table 13: Risikofaktoren für ein letales Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen entsprechend der multiplen logistischen Regressionsanalyse

Präoperative Variable	Regressions-koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
Weibliches Geschlecht	0,597	0,199	1,82	1,43 – 2,21	0,003
Intraoperative Variable					
Intraoperative Komplikationen	1,020	0,210	2,77	2,36– 3,19	<0,0001
Variablen am 1. postoperativen Tag					
APACHE II pro Punkt	0,131	0,014	1,14	1,11 – 1,17	<0,0001
> 1 Inotropikum	0,986	0,216	2,68	2,26 – 3,10	<0,0001
Metabolische Störungen	0,709	0,222	2,03	1,60 – 2,47	0,001
Schrittmacher	0,646	0,211	1,91	1,50 – 2,32	0,002
Konstante	-7,978	0,457			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

Analog Punkt 3.6.1 wurde zur Optimierung der klinischen Anwendbarkeit eine Dichotomisierung des APACHE II vorgenommen. Bei einem APACHE > 27 starben 48,3% der Patienten im weiteren Verlauf. Wurde nun dieser dichotomiserte Wert für die multiple logistische Regression verwendet, kam es zu einem Modell mit einer größten positiven Vorhersagekraft für einen letalen Ausgang von 96,4 % bestehend aus sechs Variablen (Tabelle 14). In absteigender Reihenfolge ließ sich ein erhöhtes Risiko zur Entwickling eines prolongierten SIRS vorhersagen: ein APACHE II > 27 am 1. postoperativen Tag, die Notwendigkeit von mehr als einem Inotropikum, das Vorliegen von intraoperativen Komplikationen, die Notwendigkeit zur Kardioversion, das Vorliegen von therapiebedürftigen metabolischen Störungen bzw. und die Notwendigkeit zur Schrittmacher-therapie.

Table 14: Risikofaktoren für ein letales Outcome nach Dichotomisierung des APACHE II entsprechend der multiplen logistischen Regressionsanalyse

Intraoperative Variable	Regressions-koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
Intraoperative Komplikationen	1,272	0,206	3,57	3,16 – 3,97	<0,0001
Variablen am 1. postoperativen Tag					
APACHE II > 27	1,789	0,286	5,99	5,43 – 6,55	<0,0001
> 1 Inotropikum	1,274	0,210	3,57	3,16 – 3,99	<0,0001
Kardioversion	1,174	0,396	3,24	2,46 – 4,01	0,003
Metabolische Störungen	0,850	0,222	2,34	1,91 – 2,78	0,001
Schrittmacher	0,713	0,211	2,04	1,63 – 2,45	0,001
Konstante	-5,764	0,290			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

3.6.4 Anwendung des Prädiktionsmodells zur Prognose von SIRS auf die Prognose von Sepsis und Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen

Die klinische Anwendbarkeit von drei verschiedenen Prädiktionsmodellen für die Prognose der Entwicklung eines prolongierten SIRS bzw. einer Sepsis und einem letalen Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen ist nur eingeschränkt nutzbar. Gleichzeitig konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen eines prolongierten SIRS und der Entwicklung einer Sepsis ($r = 0{,}410$ $p < 0{,}01$) sowie zwischen dem Vorliegen eines SIRS und einem letalen Ausgang ($r = 0{,}287$ $p < 0{,}01$) beschrieben werden. Deshalb wurde nachfolgend in einer weiteren Regressionsanalyse überprüft, inwieweit das unter 3.6.1 entwickelte Risikomodell für das Vorliegen eines prolongierten SIRS auch für die Vorhersage einer Sepsis bzw. eines letalen Ausgangs angewendet werden kann.

Das zur Prognose des SIRS entwickelte Risikomodell bestehend aus fünf Variablen (APACHE II > 17, intraoperative Komplikationen, metabolische Störungen, die Notwendigkeit von mehr als einem Inotropikum sowie weibliches Geschlecht) konnte mit einer positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit von 96,1 % die Entwicklung einer Sepsis prognostizieren (Tabelle 15).

Tabelle 15: Risikostratifizierung für die Entwicklung einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung eines am SIRS entwickelten Modells

Präoperative Variable	Regressions-koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
Weibliches Geschlecht	0,381	0,205	1,46	1,06 – 1,87	0,063
Intraoperative Variable					
Intraoperative Komplikationen	1,189	0,213	3,28	2,87 – 3,70	<0,0001
Variablen am 1. postoperativen Tag					
APACHE II > 17	1,805	0,213	6,08	5,66 – 6,50	<0,0001
> 1 Inotropikum	0,909	0,220	2,48	2,05 – 2,91	<0,0001
Metabolische Störungen	1,175	0,216	3,24	2,82 – 3,66	<0,0001
Konstante	-6,551	0,413			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

Ein letales Outcome konnte ebenfalls mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 96,1 % durch dieses Modell beschrieben werden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Risikostratifizierung für ein letales Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung eines am SIRS entwickelten Modells

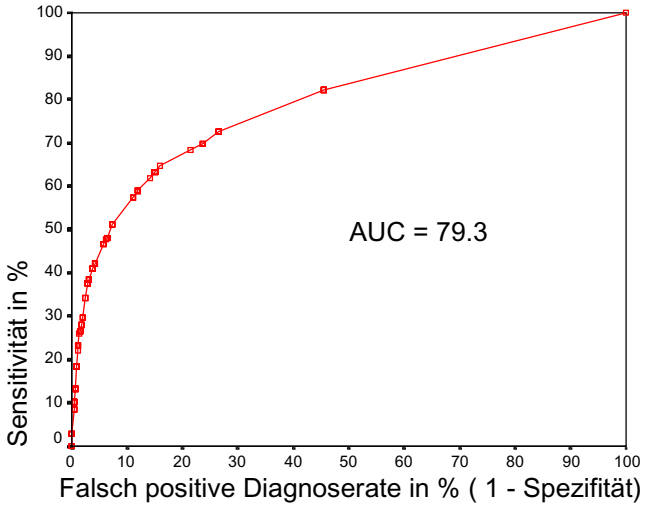
Präoperative Variable	Regressions -koeffizient	Standard Fehler	Odds ratio	95 % CI	p
Weibliches Geschlecht	0,502	0,193	1,65	1,27 – 2,03	0,009
Intraoperative Variable					
Intraoperative Komplikationen	1,156	0,202	3,18	2,78 – 3,57	<0,0001
Variablen am 1. postoperativen Tag					
APACHE II > 17	1,630	0,199	5,11	4,72 – 5,50	<0,0001
> 1 Inotropikum	1,222	0,207	3,39	2,99 – 3,80	<0,0001
Metabolische Störungen	1,021	0,207	2,78	2,37 – 3,18	<0,0001
Konstante	-6,525	0,393			

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CI = confidence interval

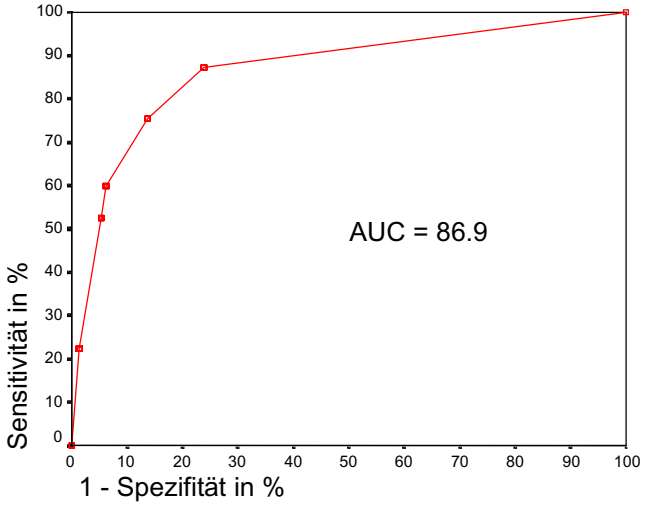
Die Erstellung von ROC-Kurven verdeutlicht graphisch die Vorhersagequalität der einzelnen Prädiktionsmodelle. Die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve=AUC) kann als Vergleichsparameter herangezogen werden. Die AUC für die einzelnen, an der jeweilig definierten Zielvariablen (SIRS, Sepsis und Outcome) entwickelten Prädiktionsmodelle (Abb. 3) waren der Übertragung des an der Zielvariablen SIRS entwickelten Modells auf die Zielvariablen Sepsis und Outcome (Abb. 4) vergleichbar bzw. sogar leicht unterlegen (Zielvariable Sepsis AUC 86,9 vs 88,8 und Zielvariable Outcome AUC 84,7 vs 87,8). Dies verdeutlicht eindrucksvoll die Anwendbarkeit der für die Zielvariable SIRS bestimmten Prädiktionsparameter auf die Zielvariablen Sepsis und Outcome.

Abbildung 3: ROC-Kurven für die unabhängig entwickelten Regressionsgleichungen

a) Modell zur Vorhersage eines SIRS



b) Modell zur Vorhersage einer Sepsis



c) Modell zur Vorhersage des letalen Outcomes

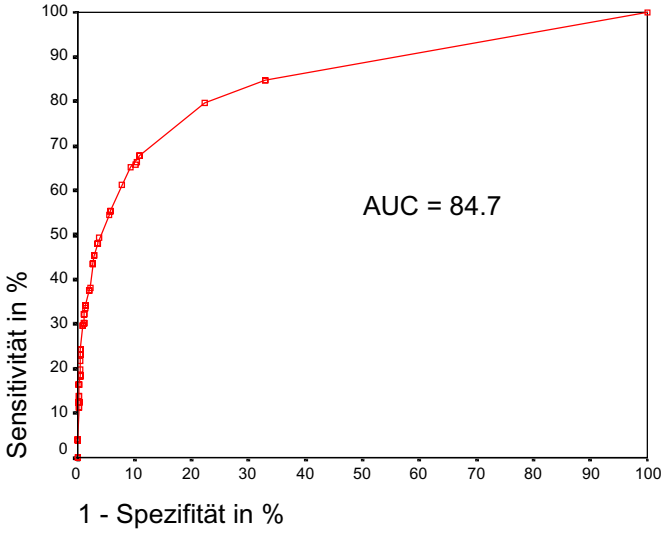
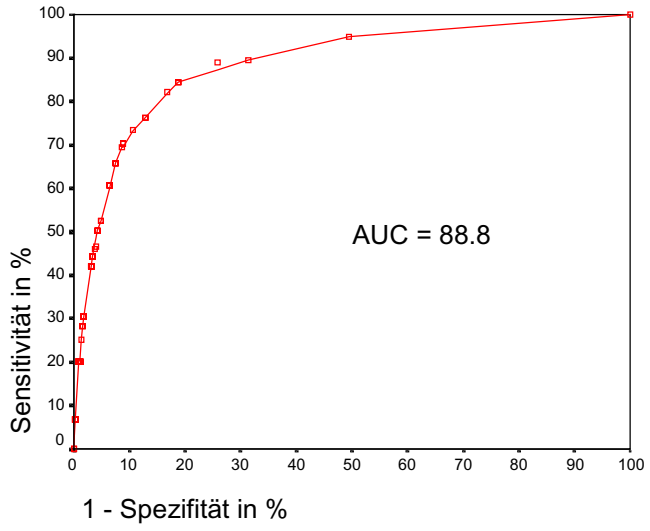
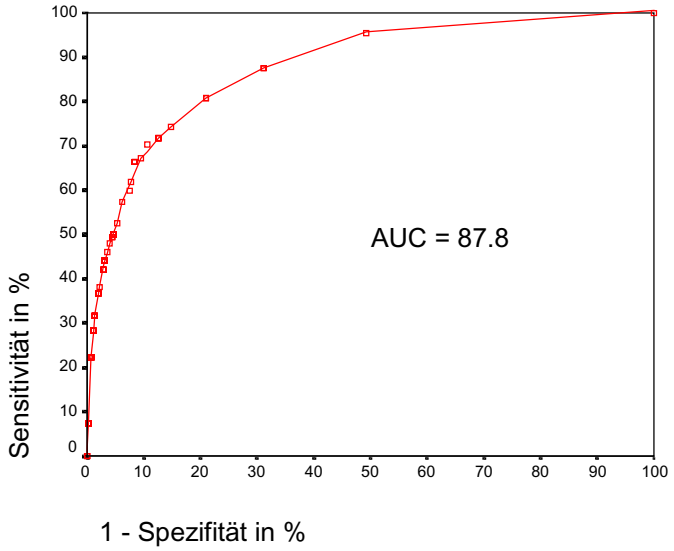


Abbildung 4: ROC-Kurven für die am Modell SIRS entwickelte Regressionsgleichung

a) Modell zur Vorhersage einer Sepsis



b) Modell zur Vorhersage eines letalen Outcome



3.7 Interne Validierung der Vorhersagekapazität

3.7.1 Logistische Regression

Entsprechend der π-Methode wurde die Vorhersagegenauigkeit des SIRS-Modells bezüglich der Prognose eines SIRS, einer Sepsis und des Outcome validiert. Durch das Prädiktionsmodell wurden 87.92 % der Patienten mit SIRS richtig erkannt (Tab. 17). Die Spezifität war mit 97,2 % sehr hoch bei einer Sensitivität von 36,9 %. Die positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit lag bei 71,0 % und die negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit bei 89,4 %.

Tabelle 17

Interne Validierung mittels logistischer Regression der Vorhersage eines SIRS

		Vorhergesagt SIRS		
		nein	**ja**	
Beobachtet SIRS	**nein**	**3003**	**85**	**3088**
	ja	**356**	**208**	**564**
Gesamtzahl		**3359**	**293**	**3652**

Richtig erkannte: 3211 (87,92 %)

Sensitivität: 37 %, positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 71 %

Spezifität: 97 %, negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 89 %

Die Validierung des Prädiktionsmodells, das ursprünglich am SIRS gewonnen wurde, zur Vorhersage einer Sepsis diskriminierte über 96 % der Patienten in die beobachtete Kategorie mit einer hohen Spezifität von 99 % bei einer Sensitivität von 20 % (Tabelle 18). Die hohe positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit von 97 % war von einer eingeschränkten negativen Nachtest-Wahrscheinlichkeit von 45 % begleitet. Die Validierung des gleichen Modells zur Vorhersage eines letalen Outcomes zeigte eine vergleichbar hohe Spezifität und negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit (Tabelle 19). Die Sensitivität mit 22 % und die positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit mit 57 % lagen etwas höher als bei der Vorhersage einer Sepsis.

Tabelle 18

Interne Validierung mittels logistischer Regression der Vorhersage einer Sepsis

		Vorhergesagt Sepsis		
		Nein	**ja**	
Beobachtet Sepsis	**nein**	**3484**	**33**	**3517**
	ja	**108**	**27**	**135**
Gesamtzahl		**3592**	**60**	**3652**

Richtig erkannte: 3511 (96,1 %)

Sensitivität: 20%, positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 45 %

Spezifität: 99 %, negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 97 %

Tabelle 19

Interne Validierung mittels logistischer Regression der Vorhersage eines letalen Outcome

		Vorhergesagt letales Outcome		
		nein	**ja**	
Beobachtet Letales Outcome	**nein**	**3474**	**26**	**3500**
	ja	**118**	**34**	**152**
Gesamtzahl		**3592**	**60**	**3652**

Richtig erkannte: 3508 (96,1 %)

Sensitivität: 22 %, positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 57 %

Spezifität: 99 %, negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 97 %

3.7.2 Künstliche neuronale Netze

Mittels der künstlichen neuronalen Netze wurden die Vorhersagegenauigkeit am ersten postoperativen Tag bezüglich des Auftretens eines prolongierten SIRS durch die fünf Variablen weibliches Geschlecht, intraoperative Komplikationen, APACHE II > 17 bei Aufnahme auf der Intensivstation, postoperativer Bedarf von mehr als einem Inotropikum sowie das Vorhandensein von therapiebedürftigen metabolischen Störungen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ analog entsprechend der π-Methode bestimmt. Dieses Modell zeigte einen hohen Anteil von richtig Erkannten an der Gesamtpopulation von 85,92 % bei einer Sensitivität von 49 % und einer Spezifität von 91 % (Tabelle 20) und bestätigte somit die Vorhersagekapazität der logistischen Regression. Anschließend wurde überprüft, inwieweit durch die Methode der künstlichen neuronalen Netze die Vorhersagegenauigkeit der Prognose eines SIRS durch den Einschluß aller in der univariaten Analyse signifiknaten Variablen gesteigert werden konnte. Der prozentuale Anteil der richtig Erkannten konnte mit 85,75 % nicht gesteigert werden (Tabelle 21). Eine Sensitivität von 55 % bei einer Spezifität von 90 % sowie eine vergleichbare positive (40 % vs 55 %) und negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit (94 % vs 91 %) verdeutlichen, daß eine Addition zusätzlicher Variablen zur Steigerung der prognostische Kapazität unter klinischen Gesichtspunkten nicht sinnvoll erscheint.

Tabelle 20

Interne Validierung mittels künstlicher neuronaler Netze der Vorhersage eines SIRS unter Verwendung der 5 Variablen des SIRS-Modells

		Vorhergesagt SIRS		
		nein	**ja**	
Beobachtet SIRS	**nein**	**2862**	**225**	**3087**
	ja	**289**	**274**	**563**
Gesamtzahl		**3151**	**499**	**3650**

Richtig erkannte: 3136 (85,92 %)

Sensitivität: 49 %, positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 55 %

Spezifität: 91 %, negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 91 %

Tabelle 21

Interne Validierung mittels künstlicher neuronaler Netze der Vorhersage eines SIRS unter Verwendung aller univariat signifikanten Variablen

		Vorhergesagt SIRS		
		nein	**ja**	
Beobachtet SIRS	**nein**	**2907**	**180**	**3087**
	ja	**340**	**223**	**563**
Gesamtzahl		**3247**	**403**	**3650**

Richtig erkannte: 3130 (85,75 %)

Sensitivität: 55 %, positive Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 40 %

Spezifität: 90 %, negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit: 94 %

4. Diskussion

4.1 Systemische Inflammation nach kardiopulmonalem Bypass

4.1.1 Inzidenz

In der vorliegenden Studie konnte am eigenen Patientengut von 3653 Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen bestätigt werden, daß Symptome einer systemischen Inflammation nach kardiopulmonalen Bypass häufig auftreten und bei 77,1 % der Patienten am ersten postoperativen Tag als definierte Symptome eines SIRS nachweisbar sind. Allerdings ist das Vorliegen eines SIRS zur Vorhersage einer prolongierten systemischen Inflammation wenig geeignet, da nur 20,0 % dieser Patienten ein prolongiertes SIRS über mindestens die ersten 72 Stunden postoperativ entwickelten. Bei nur 4,4 % der Patienten mit Symptomen eines SIRS am ersten postoperativen Tag trat im weiteren primären intensivmedizinischen Verlauf als Komplikation eine Sepsis auf.

Die Inzidenz eines SIRS am ersten postoperativen Tag erscheint höher als in der Literatur bisher beschrieben Die Angaben über das Auftreten eines „vasodilatatorischen Schock-Syndroms“ variieren zwischen 4 % [Tuman 1995] und 44% [Kristof 1999], abhängig davon, ob die Definition des Syndroms aufgrund klinischer, hämodynamischer oder pharmakologischer Kriterien erfolgte [Johnson 1999, Kristof 1999, Tuman 1995, Christakis 1994]. Kristof und Mitarbeiter untersuchten bei nur 79 Patienten das Auftreten eines postoperativen SIRS unter Verwendung einer hämodynamischen Definition [Kristof 1999]. In 44% ihrer Patienten trat an mindestens zwei nacheinanderfolgenden Meßzeitpunkten ein Abfall des systemisch vaskulären Widerstandindex auf unter 1800 dyn*sec/cm^5 * m^2 auf. Cremer und Mitarbeiter hatten bereits 1996 an 20 Patienten nach elektiven herzchirurgischen Operationen unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses einen signifikant verminderten systemisch vaskulären Widerstand mit konsekutivem Vasopressoreneinsatz als Ausdruck eines SIRS beschrieben [Cremer 1996]. Argenziano und Mitarbeiter publizierten bei zwanzig von 145 untersuchten Patienten (14 %) die Notwendigkeit zum Einsatz von Noradrenalin als Ausdruck einer systemischen Vasodilatation innerhalb der ersten 30 Minuten nach Abgang vom kardiopulmonalen Bypass [Argenziano 1998]. Christakis und Mitarbeiter untersuchten an 555 herzchirurgischen Patienten das Ausmaß eines systemischen Widerstandsverlusts anhand der benötigten Noradrenalin-Dosis [Christakis 1994]. Nur 22 % ihrer Patienten benötigten kein Noradrenalin bzw. eine maximale Dosis von 160 µg während

des kardiopulmonalen Bypass. Die übrigen 78 % der Patienten wurden mit 161 bis 800 µg Noradrenalin (36 %) bzw. mit mehr als 800 µg Noradrenalin (42 %) während des kardiopulmonalen Bypass behandelt, um einen arteriellen Mitteldruck von 50 mmHg bei einem Fluß von über 2,2 l/min/m² ohne chirurgische Manipulation aufrecht zu erhalten. Die Wahl eines Noradrenalinbedarfs von über 160 µg unter kardiopulmonalem Bypass als SIRS-Kriterium führte somit zu einer dieser Studie vergleichbaren Inzidenz von 78 % .

Die zitierten Studien sind im Vergleich zur vorliegenden Studie durch eine um den Faktor 10 bis 100 kleinere Fallzahl gekennzeichnet. Darüberhinaus wurden in diesen Studien die klassischen Kriterien des SIRS nicht erhoben. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv nach 24 Stunden der APACHE II und SAPS II erhoben, indem für die zurückliegende Zeit der im steady state am weitesten von der Norm abweichende Wert dokumentiert wurde. Als steady state wurde eine Zeitperiode von mindestens 6 Stunden definiert. Aus den vorliegenden Daten wurde dann die Zuordnung über das Vorhandensein des Merkmals SIRS entschieden. Durch diese im APACHE-Score vorgeschriebene Vorgehensweise könnte es zu einer erhöhten Inzidenz eines SIRS am ersten postoperativen Tag gekommen sein. Die Definition des prolongierten SIRS über mehr als drei aufeinanderfolgende Tage allerdings scheint den Nachteil der Datendokumentation entsprechend den APACHE-Kriterien zu minimieren. Ein deutlicher Vorteil liegt in der lückenlosen Datendokumentation über einen Zeitraum von über 4 Jahren auf einer spezialisierten Intensivstation mit einem hohen Patientenaufkommen. Die Größe der Patientenpopulation von 3653 Patienten an einem universitären Herzzentrum mit standardisierten prä-, intra-und postoperativen Therapieabläufen minimiert darüberhinaus im Vergleich zu einer multizentrischen Datenerhebung externe Einflußfaktoren wie unterschiedliche Temperaturen während des kardiopulmonalen Bypass (Hypo- versus Normothermie), oder unterschiedliche chirurgische, anästhesiologische oder intensivmedizinische Vorgehensweisen. Die Definition des prolongierten SIRS über mindestens die ersten drei postoperativen Tage wurde 1994 von Pilz und Mitarbeitern bei 110 kardiochirurgischen Patienten angewendet [Pilz 1994a]. Die Autoren beschrieben eine 67 %-ige Vorhersagenauigkeit von septischen Komplikationen durch das Vorhandensein eines prolongierten SIRS in ihrem Patientengut. Septische Komplikationen traten mit einer Inzidenz von 14,5 % im gesamten Patientenkollektiv auf, das aus Risikopatienten bestand. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die aus klinischer Indikation ein erweitertes hämodynamisches Monitoring bis mindestens zum zweiten postoperativen Tag benötigten und über mehr als 24 Stunden intensivmedizinisch behandelt

werden mußten. Die Inzidenz von septischen Komplikationen in der Studie von Pilz et al. entspricht der Inzidenz eines prolongierten SIRS in der vorgelegten unselektionierten Patientenpopulation nach kardiochirurgischen Eingriffen.

Nur 3,7 % der gesamten Patientenpopulation entwickelte im weiteren primären intensivmedizinischen Verlauf eine Sepsis nach den Kriterien der Konsensuskonferenz [Members American College Chest Physicians 1992]. Aus der selektionierten Patientengruppe mit prolongiertem SIRS entwickelten immerhin 21,8 % eine Sepsis. Über 91 % der Patienten mit einer Sepsis im primären intensivmedizinischen Verlauf waren durch ein prolongiertes SIRS über mindestens die ersten drei postoperativen Tage gekennzeichnet. Nur 9 % der Patienten mit Sepsis im weiteren intensivmedizinischen Verlauf wiesen an den ersten drei postoperativen Tagen keine Symptome eines SIRS auf. Die Besonderheit, daß in der zitierten Studie von Pilz et al. die Definition einer Sepsis oder von septischen Komplikationen nach klinischen Gesichtspunkten durch den behandelnden Chirurgen und Intensivmediziner gestellt wurden, könnte die unterschiedliche Inzidenz der Sepsis in den beiden Studien erklären [Pilz 1994a]. Die Anwendung der Sepsiskriterien nach der Konsensuskonferenz in einer Studie an 2615 Patienten eines griechischen Herzzentrums [Michalopoulos 1998] ergab eine Inzidenz einer schweren Sepsis von nur 2 % im untersuchten Patientenkollektiv. Demgegenüber publizierten Ford et al. in einer retrospektiven Studie an 321 Patienten nach arterio-koronarer Revaskularisierung bei 22 Patienten (6,8 %) eine durch mikrobiologischen Nachweis gesicherte Sepsis, wobei 75 % der Infektionen durch gramnegative Erreger hervorgerufen wurden [Ford 1991]. Eine mögliche Erklärung für die geringere Inzidenz einer Sepsis in der Studie von Michalopoulos et al. mag im geringeren Alter mit 61 Jahren im Vergleich zu 63 Jahren in der vorliegenden Studie liegen [Michalopoulos 1998]. Angaben über die Erkrankungsschwere des Patientengutes in der Studie von Michalopoulos, z.B. durch die Anwendung eines Score-Systems, sind nicht vorhanden, so daß eine unterschiedliche Ausprägung der Haupt- und Begleiterkrankungen als weiterer Einflußfaktor zu bedenken ist. Dennoch scheint das Auftreten einer Sepsis mit einer Häufigkeit von 3,7 % in der vorgelegten Studie den Ergebnissen der neueren Studien [Michalopoulos 1998] zu entsprechen im Vergleich zu dem deutlich erhöhten Auftreten in älteren Studien [Ford 1991] als Ausdruck einer Weiterentwicklung der chirurgischen Technik und der Qualität der intensivmedizinischen Behandlung, z.B. durch Standardisierung von Therapieabläufen [Kern + Kox 1999].

4.1.2 Entstehungsmechanismen

Die moderne Ära der Kardiochirurgie begann, als in den frühen 50er Jahren die Technik des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) entwickelt wurde. Obwohl die Notwendigkeit zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation offenkundig war, zeigte sich in den folgenden Jahren, daß ein ausgeprägter systemischer Inflammationsprozess mit dem CPB verbunden war [Kirklin 1991, Elgebaly 1994, Cremer 1996]. Kirklin vertrat die Hypothese, daß die negativen Effekte des CPB sekundär durch den Kontakt des Patientenblutes mit der Fremdoberfläche bedingt sei, was einen "whole body inflammatory response“ hervorrufen würde [Kirklin 1991]. Die Inflammation ist die erste, unspezifische Antwort eines vaskularisierten Gewebes auf eine Vielzahl von schädigenden Einflüssen als Versuch der Elimination des schädigenden Agens [Asimakopoulos 1999]. Allerdings kommt es in einigen Fällen zu einem Verlust der lokalen Begrenzung der Inflammation, so daß pro-inflammatorische Mediatoren mit vasoaktiven und chemotaktischen Effekten ausgeschüttet werden. Diese inflammatorisch humorale Kaskade ist gekennzeichnet durch eine Aktivierung verschiedener Systeme wie dem Komplementsystem, dem Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) sowie der inflammatorischen Zytokinkaskade [Boyle 1997]. Am Ende mündet dieser inflammatorische Prozeß in einer Aktivierung der Endothelzellen, Adhäsionsmoleküle, sowie der neutrophilen Granulozyten mit konsekutiver Freisetzung von Proteasen und freien Radikalen. Dies kann zum Auftreten von Organfunktionseinschränkungen bis zur Entwicklung eines multiplen Organ-Dysfunktions-Syndrom (MODS) nach einem kardiochirurgischem Eingriff beitragen. Zusätzlich zur Aktivierung der systemischen Inflammation durch den CPB können prolongierte nicht-pulsatile Perioden während des kardiopulmonalen Bypass und Situationen mit stark eingeschränktem Herzzeitvolumen nach Beendigung des CPB zu einer Endorgan-Ischämie führen [Verrier 1993].

Die Aktivierung des Komplementsystems stellt einen frühen Mechanismus dar, der die systemische Enzündungsreaktion triggert und verstärkt. Das Komplementsystem besteht in inaktivierter Form aus 9 Komponenten C1-9, während das System in der aktivierten Form aus mehr als 20 Komponenten besteht [Asimakopoulos 1999]. Der klassische Mechanismus der Komplement-Aktivierung besteht in der Bindung eines Antigen-Antikörper-Komplexes an C1. Dies führt zu einer Aufspaltung von C3 und C5 mit Produktion von C3b und C5b sowie der sogenannten Anaphylatoxine C3a und C5a. Die Anaphylatoxine können in der systemischen Entzündungsreaktion eine ausgeprägte Vasodilatation mit erhöhter Gefäßpermeabilität, Leukozytenaktivierung, Chemotaxis und Leukozytenadhäsion sowie die

Phagozytose von Mikroorganismen durch neutrophile Granulozyten und Monozyten hervorrufen. Bei kardiochirurgischen Patienten überwiegt jedoch ein alternativer Aktivierungsprozeß des Komplementsystems. Durch die initiale Ablagerung von kleinen Mengen von C3b auf der Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine, des Oxygenators und des erforderlichen Schlauchsystems kommt es zu einem überschießenden Abbau von C3 und einer zunehmenden Ablagerung von C3b auf den Fremdoberflächen [Asimakopoulos 1999]. Konsekutiv kommt es zu einem Abbau von C5 zu C5a und C5b. Das einmal gebildete C5b interagiert mit weiteren Komplementfaktoren und führt zu einer Bildung von sogenannten mebran-attackierenden Komplexen (membrane attacking complexes MAC). Diese MAC verursachen eine Lyse von prokaryotischen Zellen, aber auch eine Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen [Moore 1994]. Modifizierend auf die Komplementaktivierung und konsekutive Aktivierung der neutrophilen Granulozyten bei kardiochirurgischen Patienten, die unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypass operiert werden, können Heparin und Hypothermie wirken [Moore 1988]. In der vorliegenden Studie ist ein Einfluß dieser Faktoren auf die Inzidenz eines prolongierten SIRS oder einer Sepsis unwahrscheinlich, da alle Patienten entsprechend klinikinternen Standards vollheparinisiert wurden und ein normothermer nicht-pulsativer CPB verwendet wurde.

Die Aktivierung von Leukozyten und ihre Mobilisierung in Richtung auf die geschädigte Region stellt eine wichtige Funktion der körpereigenen Abwehr dar. Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) im besonderen spielen eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen und bei der Reparatur verletzten Gewebes [Weiss 1989]. Eine im SIRS charkteristische überschießende Aktivierung der PMN führt jedoch zur Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und einer direkt gewebeschädigenden Wirkung von proteolytischen Enzymen [Asimakopoulos 1999]. Eine überschießende Aktivierung der PMN ist an der Pathogenese des „Capillary leak syndrome“ mit reduzierter Mikrozirkulation und Endorganschädigung beteiligt bis hin zur Entwicklung eines MODS [Welbourn 1991, Partrick 1996]. Spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der PMN können durch proinflammatorische Zytokine aktiviert werden, wie Interleukin (IL)-1, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-α, Interferon (IFN)-γ , Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) sowie die aktivierten Komplementfaktoren C3a und C5a. Neutrophile ihrerseits können proinflammatorische Faktoren (IL-1, TNF-α, IL-6, IL-8, IFN-γ) sezernieren [Fujishima 1995]. Neutrophile interagieren mit Endothelzellen über die Expression spezifischer Adhäsionsmoleküle an ihrer Oberfläche [Albelda 1994]. Das schädigende Potential der

aktivierten PMN hängt von ihrer Fähigkeit zur Endotheladhärenz ab. Die PMN-Endothelzelladhäsion kann zu einer Freisetzung von toxischen Substanzen aus den intrazellulären Speichern der PMN und zur Bildung von NADPH-Oxidase und dem Enzym Myeloperoxidase führen, die an der Bildung von freien Radikalen beteiligt sind [Weiss 1989]. Neben proteolytischen Enzymen aus den neutrophilen Granulozyten können diese freien Radikale als zellschädigende Mediatoren endothelial und subendothelial wirken. Partrick et al. konnten bei Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff zeigen, daß ein vulnerables Fenster zwischen 3 und 12 Stunden postoperativ besteht, indem zirkulierende PMN´s aktiviert sind zur Freisetzung von zytotoxischen Superoxidanionen und Elastase [Partrick 1998]. Gleichzeitig kommt es zur Entwicklung eines zellulären Defekts der PMN zwischen dem zweiten und dritten postoperativen Tag nach CPB. Damit kann es zu einer erhöhten Infektionsgefahr sowohl in der direkten postoperativen Phase wie auch bis zum dritten postoperativen Tag kommen. Dies kann zur Inzidenz von 14,5 % eines prolongierten SIRS bis mindestens einschließlich des dritten postoperativen Tages in der vorgelegten Studie beigetragen haben.

Neben der Komplementaktivierung kommt den Zytokinen eine zentrale Rolle bei der Entwicklung eines SIRS nach CPB zu. Nach Initiierung des CPB konnte in verschiedenen Studien ein Anstieg der pro-inflammatorischen Zytokine TNF-α [Cremer 1996, Holzheimer 1994, Kotani 2000, Grünenfelder 2000] und IL-1 [Lahat 1992, Menasche 1994] beschrieben werden. TNF-α und IL-1 werden hauptsächlich von aktivierten Monozyten gebildet und führen ihrerseits zu einer Aktivierung von PMN, Makrophagen und Endothelzellen. Das inflammatorische Zytokin IL-6 wird von aktivierten Monozyten und Endothelzellen gebildet. Erhöhte Plasmaspiegel von IL-6 wurden bei einer Vielzahl von akuten inflammatorischen Prozessen wie akuter Pankreatitis und Sepsis nachgewiesen [Asimakopoulos 1999]. Ein Anstieg von IL-6 beim CPB wurde mehrfach nachgewiesen mit Erreichen eines Peaks nach 4 Stunden [Cremer 1996, Holzheimer 1994, Grünenfelder 2000]. IL-8 wirkt als Zytokin mit niedrigem Molekulargewicht vor allem leukozytenaktivierend und wird neben Monozyten und PMN vor allem von Endothelzellen gebildet, was zum Anstieg von IL-8 nach CPB beitragen kann [Frering 1994]. Neuere Studien haben eine erhöhte Zytokinproduktion in alveolaren Makrophagen im Vergleich zu Monozyten im Plasma nachgewiesen, was Hinweis für einen erhöhten pulmonalen inflammatorischen Prozess nach CPB sein könnte [Kotani 2000]. Allerdings hat eine Senkung der während des CPB gebildeten inflammatorischen Zytokine bei erwachsenen Patienten durch Ultrafiltation keinen Einfluß auf das klinische

Outcome [Grünenfelder 2000], was den alleinigen Zusammenhang zwischen initialer Zytokinaktivierung und der Entstehung eines prolongierten SIRS nach CPB in Frage stellt. Die Möglichkeit einer zweiten Aktivierung des Zytokinsystems z.B. durch eine intraoperative Komplikation oder eine postoperative myokardiale Ischämie erscheint möglich [Spies 2001].

Die Adhäsion zwischen Leukozyten und Endothel wird durch die Expression von drei Hauptgruppen der Adhäsionsmoleküle unterstützt: den Selectinen, den Integrinen und den Immunglobulinen [Asimakopoulos 1999]. Die Selectine, die für das Rolling der Leukozyten am Endothel verantwortlich sind, werden in drei Untergruppen unterteilt: das L-Selectin wird auf allen Leukozytentypen exprimiert, das P-Selectin wird auf Plättchen und das E-Selectin nur auf aktivierten Endothelzellen gebildet. Integrine werden auf beinahe allen Zelltypen gefunden und sind durch unterschiedliche α- und β-Untereinheiten gekennzeichnet. Sie erleichtern die feste Anhaftung der Leukozyten am Endothel und deren Migration ins umliegende Gewebe. Das intrazelluläre und das vaskuläre Adhäsionsmolekül (ICAM-1 und VCAM-1) aus der Familie der Immunglobuline werden auf PMN und Endothelzellen gebildet und agieren als Bindungsstelle für die Integrine [Albelda 1994]. Die Plasmaspiegel von ICAM-1 und E-Selectin bei septischen Patienten mit präexistenter koronarer Herzerkrankung (KHK) sind erhöht im Vergleich zu septischen Patienten ohne präexistente KHK als Zeichen einer andauernden endothelialen Schädigung in der Progression der Sepsis bei KHK-Patienten mit primär vorgeschädigter endothelialer Struktur [Kern 2001b]. Insbesondere die Integrine werden durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation hochreguliert und erreichen einen Spitzenspiegel während der ersten 4-24 Stunden postoperativ [Le Deist 1996], was zur hohen Inzidenz eines SIRS innerhalb der ersten 24 Stunden (77,1 % in der vorliegenden Studie) beitragen kann.

Der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) ist ein weiterer Mediator, der im Pathomechanismus von lokaler und systemischer Inflammation, Ischämie-Reperfusionssyndromen und Schocksituationen eingebunden ist [Schlame 1998]. PAF wird von verschiedenen Zellen einschließlich Thrombozyten, PMN, Makrophagen, Monozyten wie auch Endothelzellen gebildet, die gekennzeichnet sind durch eine Aktivierung bei Anwendung des CPB. Die Plasmaelimination von PAF durch die Funktion der PAF-Acetylhydrolase, eines isolierten Lipoprotein-gebundenen Enzyms, entfaltet somit eine anti-inflammatorische Wirkung [Tjoelker 1995]. Unter dem Einsatz des CPB kommt es zu einem signifikanten Abfall dieses Enzyms, der über mindestens drei Tage bestehen bleibt [Schlame 1998], was somit ebenfalls

die Inzidenz eines prolongierten SIRS beeinflussen kann. Kardiochirurgische Patienten mit einem postoperativen SIRS sind darüberhinaus durch einen signifikant niedrigeren präoperativen Plasmaspiegel der PAF-Acetylhydrolase gekennzeichnet, was ursächlich eine erhöhte Gefährdung für das Eintreffen einer systemischen Entzündungsreaktion darstellen könnte [Schlame 1998].

Das C-reaktive Protein (CRP) ist als sogenanntes Akute-Phase-Protein ein sensitiver Marker für eine Infektion. Die Plasmaspiegel von CRP steigen auch nach großen chirurgischen Eingriffen und im Falle eines SIRS [Boeken 1998]. In einigen Studien kam es zu einem langanhaltenden Anstieg des CRP nach CPB [Aouifi 1999], in anderen Studien kam es zu keinen signifikanten Veränderungen innerhalb der ersten 4 Stunden nach einem kardiochirurgischen Eingriff unter Verwendung des CPB [Hensel 1998], womit keine Zusatzinformation zur Unterscheidung eines nicht-infektiösen SIRS nach CPB und einer bereits präoperativ bestehenden möglichen Infektion durch den CRP-Wert zu erhoffen ist. Präoperativ erhöhte CRP-Werte ohne klinische Zeichen einer Infektion scheinen allerdings ein sensitiver Indikator zu sein für die Selektion von Patienten mit erhöhtem perioperativen Risiko [Boeken 1998]. In den letzten Jahren wurde zur Differenzierung eines SIRS und einer bakteriellen oder mykotischen Infektion nach kardiochirurgischen Eingriffen der Serumspiegel des Procalcitonins (PCT) eingesetzt. Auch dieser Faktor zeigte in einigen Studien eine Erhöhung bei Auftreten eines postoperativen SIRS nach CPB [Aouifi 1999]. Im eigenen Patientengut konnte aber eine Korrelation zwischen der Inzidenz des SIRS ohne pulmonale Komplikationen nach CPB und dem PCT-Spiegel nicht bestätigt werden [Hensel 1998].

Plasmatische Phospholipase A_2 (PLA_2) ist ein weiteres Akute-Phase-Protein, das in die Bildung von pro-inflammatorischen Mediatoren eingebunden ist [Nevalainen 1993]. PLA_2 ist ein lipolytisches Enzym, das Phospholipide zu korrespondierenden löslichen Komponenten und freien Fettsäuren hydrolysiert. In tierexperimentellen und klinischen Studien war eine erhöhte PLA_2-Aktivität mit verschiedensten lebensbedrohlichen Erkrankungen vergesellschaftet, wie akute Pankreatitis, septischer Schock oder Multiorganversagen [Kern 2000a]. Die PLA_2-Plasmaaktivität wird durch die Gabe von hochdosiertem Heparin in Vorbereitung des CPB deutlich erhöht [Nakamura 1995]. Es gibt Hinweise, daß die PLA_2-Aktivität die erhöhte Produktion von Eikosanoiden während kardiochirurgischer Eingriffe verursacht. Eikosanoide ihrerseits werden für verschiedenste pathologische Veränderungen im

Rahmen des CPB verantwortlich gemacht [Nakamura 1995]. So wird beispielweise die in einigen Fällen zu beobachtende ausgeprägte pulmonale Vasokonstiktion nach Protamingabe einer plötzlichen Abnahme der PLA_2-Aktivität zugeschrieben, die das Verhältnis vom vasodilatierenden 6-Keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ zum vasokonstringierenden Thromboxane B_2 verschiebt [Hirsh 1981]. Als Quelle für die heparininduzierte PLA_2-Freisetzung konnte das Hepato-Splanchnikus-Gebiet identifiziert werden [Kern 2000]. Allerdings ist die heparininduzierte PLA_2-Freisetzung durch Protamingabe reversibel und scheint somit nicht für das Auftreten eines prolongierten SIRS nach CPB verantwortlich zu sein.

Einer der Hauptmechanismen, der neben der Kontaktaktivierung durch die Fremdoberfläche für die Enstehung eines SIRS nach CPB verantwortlich gemacht wird, ist die Freisetzung von Endotoxin. Das Lipopolysaccharid Endotoxin, eine Komponente der Zellwand gram-negativer Bakterien, ist im Nanogrammbereich toxisch für Menschen [Suffredini 1989] und aktiviert die inflammatorische Kaskade [Danner 1991]. Endotoxin wurde im Blut kardiochirurgischer Patienten wiederholt nachgewiesen [Rocke 1987]. Als mögliche Quelle wurde vor allem eine Translokation aufgrund einer gestörten Barrierefunktion der Darmmukosa angesehen [Fink 1991, Martinez-Pellus 1997]. Bei Beginn der extrakorporalen Zirkulation des CPB konnte bereits eine erhöhte intestinale mikrovaskuläre Permeabilität nachgewiesen werden [Cox 1999]. Die Zufuhr von Enoximone, einem Phosphodiesterase-III-Inhibitor, während und nach dem CPB konnte den Endotoxinspiegel im venösen Blut aus dem Hepato-Splanchnikus-Gebiet senken als Ausdruck eines positiven Effektes auf die Gewebsperfusion und Integrität der Barrierefunktion der Darmmukosa [Loick 1997]. Darüberhinaus wird bereits seit dem frühen fetalen Leben in jedem Individuum zuerst durch mütterlichen transplazentaren Transfer, dann durch wiederholte Exposition eine endogen Immunität gegen Endotoxin in verschiedenem Ausmaß gebildet [Hamilton-Davies 1997]. Präoperativ bereits bestehende hohe Antikörperspiegel scheinen einen protektiven Effekt auf die Entstehung perioperativer Komplikation bei herzchirurgischen Eingriffen zu haben [Hamilton-Davies 1997, Bennett-Guerrero 1997]. Darüberhinaus scheinen kardiochirurgische Patienten, die präoperativ bei Anwendung eines intrakutanen Testsystems mit definierten Antigenen eine anerge Reaktion zeigten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung perioperativer Infektionen zu haben [Kress 1987]. Gastrointestinale Komplikationen treten nach herzchirurgischen Eingriffen zwar selten (< 1%) auf, sind aber durch eine hohe Mortalität von über 30 % gekennzeichnet [Sakorafas 1999]. Als Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Infektion aufgrund einer bakteriellen Translokation wurde

die Länge der Zeitperiode ohne enterale Ernährung identifiziert [Ford 1991]. Dem wurde während des Untersuchungszeitraumes Rechnung getragen, indem die klinikinternen Standards eine frühe enterale Ernährung auch bei intubierten Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff vorsahen [Kern + Kox 1999].

Entsprechend dem Risikoprofil für die Entwicklung der Arteriosklerose treten bestimmte Vorerkrankungen, die auf eine gestörte Endothelfunktion zurückzuführen sind, bei herzchirurgischen Patienten gehäuft auf. So weisen Patienten mit arteriellem Hypertonus Zeichen einer endothelialen Dysfunktion auf, die mit einem Defizit an Stickstoffmonoxid (NO) bzw. mit einem gesteigertem Abbau einergeht [Star 1993]. Dabei ist es bislang nicht geklärt, ob die endotheliale Dysfunktion Ursache oder Folge der Hypertonie ist. Darüberhinaus beschrieb Ludmer [Ludmer 1986] bereits 1986 die paradoxe Vasokonstriktion durch Acetylcholin bei Patienten mit milder (< 20 % Einengung der Koronarien) und schwerer (> 50 % Einengung der Koronarien) koronarer Herzkrankheit. Physiologischerweise dilatiert Acetylcholin Blutgefäße durch Freisetzung von NO aus dem Endothel. Wenn das Endothel dagegen geschädigt ist, wirkt Acetylcholin selbst paradoxerweise vasokonstringierend durch einen direkten Effekt auf die freigelegte glatte Gefäßmuskelzelle [Basseneger 1992]. Der paradoxe Effekt auf Acetylcholin kann deshalb als Beweis für das Vorliegen von endothelialer Dysfunktion dienen. Als weitere Grunderkrankung beeinflußt Diabetes mellitus die NO-Wirkung negativ. Nach Bucala et al. [1991] zerstören die bei Diabetikern vermehrt anfallenden Glykosilierungsprodukte das NO auf Gewebeproteinen.

Als weiterer Faktor, der die Häufigkeit des Auftretens eines SIRS nach CPB beinflussen könnte, kommen die pharmakologischen Einflüsse der perioperativ verabreichten Medikamente in Frage. So konnte gezeigt werden, daß Patienten, die präoperativ mit einem Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer behandelt wurden, in der perioperativen Phase einen erhöhten Bedarf an Katecholaminen aufwiesen [Boeken 1999]. Wurde eine präoperative Behandlung mit ACE-Hemmern postoperativ nicht weitergeführt, stieg das Risiko für Mikrozirkulationsstörungen. Die Inhibierung der Angiotensin II-Bildung könnte somit das Auftreten eines postoperativen SIRS nach einem kardiochirugischen Eingriff unter Verwendung des CPB begünstigen [Boeken 1999]. In der vorliegenden Studie wurden Daten über die präoperative Medikation nicht erhoben. Allerdings könnte die in der univariaten Analyse ermittelte signifikant erhöhte Häufigkeit von Patienten mit präoperativ bestehender Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV in der Patientengruppe mit prolongiertem SIRS in der

für dieses Krankheitsbild etablierten Dauertherapie mit ACE –Inhibitoren liegen. Im durch die multiple logistische Regression erstellten Modell allerdings wurde das Vorhandensein einer präoperativen Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV und damit ein möglicher Einfluß einer Dauertherapie mit ACE-Hemmern nicht als unabhängiger Prädiktor für die Entstehung eines SIRS identifiziert.

Die Verwendung verschiedener Anästhesie-Techniken ist als weiterer möglicher Einflußfaktor auf die Häufigkeit eines SIRS zu beachten [Scott 1998]. Obwohl bekannt ist, daß nach einer Anästhesie für einen chirurgischen Eingriff, der ein nicht zu vernachlässigendes Trauma darstellt, eine allgemeine immunsupprimierende Wirkung nachweisbar ist [Stanojevic-Bakic 1999, Galley 1998], liegen zur Zeit jedoch keine klinische Studien vor, die Vorteile einer bestimmten Anästhesie-Technik nachgewiesen hätten [Christensen 1997]. Darüberhinaus wurde diese hier vorliegende Untersuchung an nur einem Zentrum durchgeführt mit einem definierten Anästhesieregime für den genannten Untersuchungszeitraum [Kern + Kox 1999]. In den definierten perioperativen Standard-Prozeduren war auch die intraoperative Gabe von 1000 mg Methylprednisolon sowie die routinemäßige Verabreichnung von 3 Millionen Einheiten Aprotinin, einem Inhibitor der Serin-Protease, vorgesehen. In vielen Studien konnte gezeigt werden, daß die perioperative hochdosierte Gabe von Aprotinin die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen reduziert und die allgemeine systemische Inflammation nach CPB abschwächt [Harig 1999, Murkin 1997]. Die zusätzliche Gabe von Steroiden konnte darüberhinaus die perioperative Freisetzung von IL-6 und IL-8 minimieren und die Konzentration vom anti-inflammatorisch wirkenden IL-10 nach CPB erhöhen [Tassani 1999, Yilmaz 1999]. Da in dem angegebenen Untersuchungszeitraum das bestehende Regime nicht geändert wurde und zwei potentiell die inflammatorische Wirkung günstig beeinflussende Substanzen angewendet wurden, erscheint die beschriebene Häufigkeit des prolongierten SIRS nach CPB repräsentativ unter einem standardisierten und entsprechend wissenschaftlicher Erkenntnissen aktualisiertem Regime und nicht durch eine systematische Änderung des medikamentösen Regimes beeinflußt zu sein.

4.2 Einfluß eines prolongierten SIRS und einer Sepsis auf das Outcome nach kardiochirurgischen Eingriffen

Die am eigenen Patientengut identifizierten 564 Patienten mit prolongiertem SIRS waren durch eine signifikant verlängerte Beatmungsdauer, eine verlängerte Behandlungsdauer auf

der Intensivstation und eine erhöhte Krankenhausliegedauer gekennzeichnet. Die um den Faktor 10 signifikant erhöhte ICU- und Krankenhausmortalität im Vergleich zu Patienten ohne prolongiertes SIRS unterstreicht die klinische Relevanz der frühzeitigen Identifikation dieses Patientengutes mit erhöhtem perioperativen Risiko.

Die Arbeitsgruppe von Werdan konnte an 945 Patienten nachweisen, die von Juni bis Dezember 1996 an drei deutschen Herzzentren behandelt wurden, daß Patienten, die aufgrund eines APACHE II Scores von mindestens 24 als Risikopatienten für die Entwicklung eines eskalierten SIRS angesehen wurden [Pilz 1994a], signifikant länger beatmet werden mußten [Kuhn 2000]. Cremer und Mitarbeiter hatten in einer prospektiven Studie Patienten mit hämodynamisch instabiler hyperdynamer Kreislauffunktion und der Notwendigkeit zur Therapie mit Vasokonstriktoren nach herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation mit einer Kontrollgruppe verglichen [Cremer 1996]. Die Patientengruppe mit einer solchermaßen aufgrund hämodynamischer Parameter identifizierten systemischen Entzündungsreaktion war durch eine signifikant verlängerte Beatmungszeit gekennzeichnet. Im Median waren die Ergebnisse mit 44 Stunden Beatmungszeit für die Patienten mit systemischer Inflammationsreaktion im Vergleich zu 12 Stunden Beatmungszeit in der Kontrollgruppe mit den Ergebnissen der vorgelegten Patientenpopulation vergleichbar. Als Pathomechanismus für die Enstehung der verlängerten Beatmungszeit könnte das im Tiermodell nachgewiesene multiple Sequestrationsmodell dienen [Picone 1999]. Die durch den CPB hervorgerufene pulmonale Sequestration durch priming aktivierter PMN ohne Lungenschädigung resultiert nach erneuter Aktivierung der PMN durch kleine Dosen an Endotoxin als „second hit“ in einer Aktivierung der „primed“ PMN mit konsekutiven multiplen kleinen Lungeninfarkten. Dieses Modell könnte den die Beatmungszeit verkürzenden Effekt einer Steroidbehandlung bei herzchirurgischen Patienten erklären [Harig 1999]. Die in der Arbeit von Cremer identifizierte Population mit systemischer Inflammationsreaktion nach herzchirurgischen Eingriffen zeichnete sich ebenfalls durch eine verlängerte intensivmedizinische Behandlungsdauer aus [Cremer 1997]. Die im Median mit 116 Stunden um den Faktor 4 verlängerte Behandlungszeit auf der Intensivstation im Vergleich zur Kontollgruppe mit 30 Stunden entspricht der in der vorgelegten Studie ermittelten intensivstationären Behandlungsdauer. Die Behandlungsdauer ist darüberhinaus eine entscheidende Determinante der intensivstationären Kosten [Kern + Kox 1999, Kern 2001a]. Die Mortalität war in der prospektiven Studie von Cremer aufgrund der kleinen Patientenzahl von 10 Patienten je Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. In der mit 945

Patienten größeren Patientenpopulation von Kuhn und Mitarbeitern kam es zu einer erhöhten Krankenhaus-Mortalität in der Gruppe mit nach APACHE II mittlerem Risiko (6,8 %) im Vergleich zur Gruppe mit nach APACHE II niedrigem Risiko (1,7 %) [Kuhn 2000]. Die in dieser Studie isolierte Hochrisiko-Gruppe hatte mit 30,1 % eine deutlich höhere Krankenhaus-Mortalität als die Patienten mit prolongiertem SIRS in der vorliegenden Patientenpopulation mit 17,6 %. Allerdings war der APACHE II-Wert in der Gruppe mit prolongiertem SIRS im Median mit 18 auch deutlich unter dem von Kuhn angegebenen Grenzwert von $\geq$24. In der Arbeit von Christakis und Mitarbeitern dagegen zeigte sich an 555 herzchirurgischen Patienten keine signifikante Differenz der Mortalität in Abhängigkeit von Noradrenalinbedarf unter dem CPB als Ausdruck der systemischen Inflammation [Christakis 1994]. In der Tendenz hatten die Patienten mit einem höheren Vasopressorenbedarf eine niedrigere Mortalität (0,75 % im Vergleich zu 1,6 %) als die Patienten ohne oder nur geringem Vasopressorenbedarf, was auf eine systematische Beeinflussung der Mortalität durch die aggressivere medikamentöse Therapie schließen läßt.

Erwartungsgemäß imponierten die 135 Patienten mit einer Sepsis während ihrer primären postoperativen intensivstationären Behandlung in der vorliegenden Studie mit hoch signifikant verschlechterten Parametern für das klinische Outcome. Neben einer mehr als verdoppelten Beatmungszeit sowie Behandlungsdauer auf der Intensivstation und Krankenhausliegedauer zeichnete sich die Patientengruppe mit Sepsis vor allem durch eine deutlich erhöhte intensivstationäre Mortalität aus mit 40,7 % gegenüber 1,6 % bei Patienten ohne Sepsis. Septischen Komplikationen kommt somit nach wie vor ein bedeutender Anteil an Todesfällen nach herzchirurgischen Eingriffen zu.

Michalopoulos und Mitarbeiter [1998] isolierten in ihrem Patientengut von 2615 erwachsenen Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff nur 41 Patienten (2 %) mit Sepsis entsprechend der Definition nach den internationalen auch in vorliegender Studie angewendeten ACCP/SCCM Kriterien [Members American College Chest Physicians 1992]. Dieses von Michalopoulos selektionierte Patientengut zeigte entprechend vorliegender Studie eine signifikant Verlängerung der Beatmungszeit sowie der intensivstationären und Krankenhausbehandlungsdauer. Die Absolutwerte der Beatmungszeit war in der Sepsisgruppe allerdings deutlich erhöht mit 31 Tage im Vergleich zur vorliegenden Studie. Auch die intensivstationäre Behandlungsdauer war mit 40 Tagen deutlich länger, was an unterschiedlichen Behandlungsstandards und Verlegungskriterien liegen könnte. Das

Vorhandensein einer Intensivüberwachungseinheit ist ein entscheidender Faktor für eine frühzeitige Verlegung von Patienten nach einem prolongierten intensivmedizinischen Verlauf. Die Mortalität war mit 32% in der Sepsisgruppe gegenüber 2 % in der Patientenpopulation ohne septische Komplikationen in einem vergleichbaren Bereich wie das Ergebnis der vorliegenden Studie. In der älteren Arbeit von Ford und Mitarbeitern konnte eine signifikant verlängerte Beatmungsperiode bei Patienten mit postoperativen Infektionen nachgewiesen werden [Ford 1991], allerdings war auch die Beatmungsdauer der Patienten ohne infektiöse Komplikationen im Vergleich mit heutigen Studien verlängert als Ausdruck eines in den letzten Jahren geänderten Managements dieser Patienten [Kern 2001a]. Die Arbeitsgruppe von Pilz und Werdan publizierte das Auftreten von septischen Komplikationen bei 14,5 % von 110 erwachsenen Patienten nach einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff [Pilz 1994a]. Die Patientengruppe mit septischen Komplikationen war in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie durch eine signifikant verlängerte Beatmungszeit wie auch intensivstationäre Behandlungszeit und Krankenhausliegedauer gekennzeichnet. Als weitere Indikatoren für eine intensivierte Therapie und als möglicher Kostenfaktor in dieser Patientengruppe gaben die Autoren darüberhinaus noch einen signifikant verlängerten Einsatz von Vasopressoren und eine gesteigerte Dauer der antibiotischen Therapie an. Die Mortalität war in der Gruppe mit septischen Komplikationen mit 56,3 % noch deutlicher erhöht als bei der Kontrollgruppe mit 3,2 % . Zusammenfassend liegen die Ergebnisse der klinischen Outcomeparameter für Patienten mit prolongiertem SIRS bzw. einer Sepsis nach den ACCP/SCCM Kriterien in der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit den in der Literatur publizierten Ergebnissen und zeigen, daß es sich um eine repräsentative Stichprobe zur Identifikation eines Risikoprofils handelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind darüberhinaus an einer deutlich größeren Patientenpopulation als alle anderen Vergleichstudien gewonnen worden.

4.3 Einfluß eines prolongierten SIRS und einer Sepsis auf die Kosten nach kardiochirurgischen Eingriffen

Rasant steigende Kosten im Gesundheitswesen einerseits und begrenzte Mittel auf der anderen Seite lassen in den letzten Jahren immer mehr ökonomische Aspekte in den Mittelpunkt der Betrachtungen rücken. Die Notwendigkeit der gerechten Verteilung der vorhandenen Recourcen wirft ökonomische und ethische Fragen auf, denen sich die Intensivmediziner und unsere gesamte Gesellschaft stellen müssen. Im stationären Bereich

machen die Kosten für die Intensivmedizin ungefähr 10 % der gesamten Krankenhauskosten aus [Betschart 1995]. Mit einem weiteren Anstieg ist zu rechnen, wobei die aus den USA berichteten Zahlen von 20 bis 30 % sicherlich eine Obergrenze markieren [Frutiger 1999]. Unter diesem Gesichtspunkt wird die Bedeutung der Patienten mit SIRS und Sepsis nach herzchirurgischen Eingriffen als besonders kostenintensive Patientengruppe deutlich. Die 564 Patienten mit prolongiertem SIRS (15,4 % der Gesamtpopulation) benötigten insgesamt 52,9 % der Bettentage und 57,7 % der Gesamtkosten der intensivmedizinischen Behandlung im Untersuchungszeitraum. Die 135 septischen Patienten (3,7 %) verursachten alleine 24,6 % der intensivstationären Behandlungstage sowie 28,7 % der Gesamtkosten im Untersuchungszeitraum.

Als Meßinstrument diente in dieser Arbeit das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS). Der TISS ist ein validiertes Meßverfahren zur Bestimmung des intensivmedizinischen Arbeitsaufwandes und hat sich als internationaler Goldstandard durchgesetzt [Miranda 1999, Burns 2000]. Eine differenzierte Erfassung des technischen und personellen Aufwandes und die Möglichkeit der direkten Umrechnung in wahre aufgewendete Geldmittel, des Vergleiches der entstandenen Kosten mit anderen Stationen sowie der patientengruppenbezogenen Analyse sind nur einige der Vorteile dieses Systems. Die größten anteilsmäßigen Kosten in der Intensivmedizin machen gegenwärtig die Personalkosten aus. In der Schweizer Intensivmedizin wurde der Personalkostenanteil je nach Charakter der Intensivstation mit 60-70 % angegeben [Frutiger 1999], wogegen eine Kostenanalyse in London lediglich 43 % Personalkosten ergab [Singer 1994]. Die Kostenberechnung pro TISS-Punkt erfolgte entsprechend vorliegender Daten nach einem allgemein akzeptierten Modell [Frutiger 1999] und führte zu einem Wert von 72 DM pro TISS-Punkt [Kern + Kox 1999]. Die Kostenberechnung stellt somit eine Umrechnung der angefallenen TISS-Punkte dar. Im Rahmen der Datensammlung zur Validierung des APACHE-Scores wurde in einer separaten Auswertung das Augenmerk auf die länger beatmeten Patienten gerichtet und die durch diese Gruppe verursachten Kosten sowie deren Outcome [Wagner 1989]. Insgesamt nahmen zwölf Intensivstationen und 3.884 Patienten an der Studie teil. Es handelte sich um ein gemischtes Patientengut, wovon ca. 50 % mindestens einen Tag beatmet werden mußten. In Analogie zur vorliegenden Studie wurden die anfallenden TISS-Punkte ausgewertet. Die länger als 6 Tage beatmeten Patienten, welche nur einen Anteil von 6 % ausmachten, verursachten ingesamt 37% der anfallenden Kosten. Die hohe Mortalität dieser Patienten (54 % der länger als 6 Tage beatmeten Patienten) spiegelt sich in signifikant höheren effektiven Kosten pro Überlebenden

und somit einer sehr schlechten Kosten-Nutzen-Relation wider. Die steigenden Kosten entsprechend steigender TISS-Punkte mit Zunahme der Beatmungsdauer konnten vorab am eigenen Patientengut bestätigt werden [Kern 2001a]. Insgesamt 66 Patienten (9,6 % der Gesamtpopulation) wurden länger als 2 Tage beatmet und verursachten 42,8 % der intensivstationären Kosten im Untersuchungszeitraum. Vergleichbare Untersuchungen über die Kostenintensivität kardiochirurgischer Patienten mit prolongiertem SIRS bzw. Sepsis liegen bisher nicht vor. Die unter 4.2 zitierten Studien, die eine signifikant verlängerte Beatmungsdauer und intensivstationäre Behandlungsdauer bei Patienten mit SIRS nachgewiesen haben, implizieren damit auch gesteigerte Behandlungskosten für diese selektionierten Patientengruppen ohne eine genauere Kostenberechnung vorzunehmen [Cremer 1996, Michalopoulos 1998, Pilz 1994a]. Die erhöhte Mortalität in der Patientengruppe mit prolongiertem SIRS und insbesondere bei Patienten mit Sepsis während ihres primär intensivmedizinischen Verlaufs führt zu deutlich erhöhten effektiven Kosten pro Überlebendem von 44.636 DM bei Patienten mit SIRS im Vergleich zu 5051 DM in der Kontollgruppe bzw. von 134.696 DM bei septischen Patienten im Vergleich zu 7511 DM bei Patienten ohne Sepsis.

4.4 Wertigkeit von Scoringverfahren im kardiochirurgischen Patientengut

Über Sinn und Stellenwert von prognostischen Scoringsystemen in der Herzchirurgie wurden in der Vergangenheit oft kontroverse Diskussionen geführt. Trotz zahlreicher spezifischer Faktoren bzw. Umstände, die den perioperativen Verlauf kardiochirurgischer Patienten in scheinbar unvorhersehbarer Weise beeinflussen und nicht ausnahmslos erfaßt werden können [Turner 1991], sprechen einige solide Argumente für die Anwendung solcher prädiktiven Scores auf dieses außergewöhnliche Patientengut. So ist es beispielsweise möglich, mittels einer präoperativen Risikoeinschätzung dem Patienten und seinen Angehörigen eine Orientierungshilfe bezüglich des zu erwartenden Erfolges eines herzchirurgischen Eingriffs zu geben. Weiterhin können solche Scoresysteme den behandelnden Arzt auf wahrscheinlich eintretende Komplikationen vorbereiten, was maßgeblich die Entscheidung darüber beeinflußt, ob ein Patient auf eine Intensivstation aufgenommen wird bzw. dort verbleibt oder auf eine Wachstation oder Intermediate-Care-Station verlegt werden kann. In jüngster Zeit gewinnt die Qualitätskontrolle bzw. –sicherung aus administrativen sowie ökonomischen Erwägungen heraus zunehmende Bedeutung. Auch hier leisten Scoresysteme als Klassifizierungsinstrumente wertvolle Dienste. In diesem Fall erlaubt die Berechnung der Standardized Mortality Ratio (SMR) einer Institution, wie der postoperativen Intensivstation, ihre Leistungsfähigkeit im zeitlichen Verlauf sowie im Vergleich mit anderen Einrichtungen zu kontrollieren. Da die absolute Sterblichkeit ohne Rücksicht auf den Zustand der Patienten bei Aufnahme nur unzulänglich die Leistung einer Station widerspiegelt, geht in die SMR das Risikoprofil der Patienten als vorhergesagte Mortalität mit ein. Welcher Score zur Berechnung dieser vorhergesagten Mortalität herangezogen wird, ist von untergeordneter Bedeutung, vorausgesetzt, daß bei Vergleichen immer das gleiche System verwendet wird. Am weitesten verbreitet und an den unterschiedlichsten Patientenkollektiven validiert ist das APACHE II-Risk-Of-Death (ROD). Auch die von Boyd und Mitarbeitern [1993] geäußerten Bedenken hinsichtlich der Anwendung physiologischer Scores zur Ermittlung der SMR konnten mangels praktikabler Alternativen dieses einfache Hilfsmittel aus der Qualitätskontrolle nicht verdrängen [Boyd 1993].

Unter der Thematik „Scoringsysteme in der Herzchirurgie“ haben zahlreiche Autoren Studien veröffentlicht, welche sich durch zum Teil sehr unterschiedliche methodische Ansätze auszeichnen. So wurden einerseits bereits existierende allgemeine intensivmedizinische Scores wie der APACHE II und III hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf ein rein postoperativ kardiochirurgisches Patientengut getestet [Becker 1995, Little 1995, Turner 1991, Turner

1995], auf der anderen Seite entwickelte man spezifische Scoringsysteme, welche in unterschiedlichem Maße klinische Anwendung fanden [Higgins 1997, Kondruweit 1996, O´Connor 1992, Paiement 1983, Parsonnet 1989, Thompson 1995, Tumann 1992]. Um aus dem häufig umfangreichen Pool von gesammelten Daten diejenigen Faktoren zu selektieren, welche geeignet sind, eine Outcome-Vorhersage zu treffen, kamen statistische Verfahren zum Einsatz, wie die univariate (Chi-Quadrat-, Fishers-Exact-, Student-t-, Wilcoxon-Rank-Sum-Test) und die multivariate Analyse (schrittweise logistische Regression). Als Zielvariablen bzw. Endpunkte dienten neben der Mortalität auch die Morbidität [Higgins 1997] sowie die Liegedauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus und die damit verbundenen Kosten [Smith 1997]. Mit dem Ziel, verschiedene Verfahren oder Scores hinsichtlich ihrer prädiktiven Potenz bzw. ihres Diskriminationsvermögens zu vergleichen, bedienten sich in den letzten Jahren immer mehr Autoren des Verfahrens der ROC-Kurven, sei es in Form der graphischen Darstellung oder des numerischen Wertes der Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve) [Hanley 1982]. Aber auch die Anwendung von spezifischen, an herzchirurgischem Patientengut entwickelten Scores erwies sich als problematisch. Verschiedene Populationen, unterschiedliche Operationstechniken, abweichende Prädiktoren und anders definierte Endpunkte sind in diesem Zusammenhang zu nennen [Falk 1996]. Weiterhin werden moderne Entwicklungen in der Operationstechnik bis hin zu minimal-invasiven Eingriffen sowie stetige Verbesserungen in der prä- und postoperativen Pflege bzw. Therapie nicht berücksichtigt, was besonders bei den älteren Score-Systemen Gewicht erhält und somit die Übertragung der Risikoabschätzung auf heutige Verhältnisse schwierig gestaltet.

In der vorliegenden Studie wurden entsprechend des APACHE II neben der Erfassung chronischer Vorerkrankungen hauptsächlich postoperative Daten erhoben. Allein definierte intraoperative Komplikationen sowie die Parameter des TISS zur Einschätzung der postoperativen Pflegeintensität wurden darüberhinaus dokumentiert. Das läßt den Vergleich mit den meisten spezifischen herzchirurgischen Scores nur bedingt zu, da diese den Schwerpunkt auf prä- und intraoperative Informationen legen. An einer Auswahl von 687 Patienten des vorliegenden Patientengutes aus dem Jahre 1997 konnten durch Kombination mit einer chirurgischen Datenbank zusätzlich prä- und intaoperative Daten ergänzt werden. Allerdings zeigte sich, daß die Auswertung von prä- und intraoperativen Daten zur Vorhersage einer verlängerten Beatmungszeit nicht geeignet waren [Kern 2001a]. Die Anwendung etablierter Scoring-Systeme mit der zusätzlichen Dokumentation von definierten

intraoperativen Komplikationen lieferte dagegen ein Prädiktionsmodell bezüglich des Risikos einer verlängerten Beatmungszeit von mindestens 48 Stunden, das 96,1 % der Patienten richtig zuordnete. Der Vergleich mit den Prädiktionsmodellen anderer Studien, die jeweils unterschiedliche, nicht durch etablierte Scores definierte prä-, intra- und postoperative Variablen einbezogen [Thompson 1997, Wong 1999], wirft die Frage auf, inwieweit die durch die Auswahl der jeweiligen für das Prädiktionsmodell zur Verfügung stehenden Daten beeinflußbaren Prädiktionsmodelle auf andere Institutionen übertragbar sind. Obwohl Knaus und Mitarbeiter Patienten nach arterio-koronarer Revaskularisierung aufgrund intitial hoher APACHE II-Werte und geringer Mortaliät von ihrer Validierung ausgeschlossen haben [Knaus 1985a] und der TISS während der ersten 24 Stunden hauptsächlich die bereits im Operationssaal angelegten Überwachungsmethoden widerspiegelt [Mazer 1993], liefert die Anwendung von etablierten Score-Systeme verläßliche Prädiktionsmodelle [Kern + Kox 1999, Kern 2000b] und eröffnet die Möglichkeit einer Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Institutionen.

In einem Vergleich der prädiktiven Potenz bezüglich der Mortalitätsvorhersage von APACHE II, SAPS II und anderen in England gebräuchlichen Scoring-Systemen an über 10.000 Patienten in 5 schottischen Intensivstationen zeigte der SAPS II zwar die beste Vorhersagegenauigkeit, der APACHE II aber war aufgrund der überragenden Kalibration das am besten geeignete Scoring-Verfahren für einen Mortalitäts-Vergleich zwischen verschiedenen Intensivstationen [Livingston 2000]. In einer Studie an 3 deutschen Herzzentren wendeten Kuhn und Mitarbeiter den APACHE II zur Risikoeinschätzung nach kardiochirurgischen Eingriffen erfolgreich an [Kuhn 2000]. Im Vergleich zu einer Pilotstudie aus den Jahren 1988 bis 1990 stieg der APACHE II-Grenzwert zur Erkennung eines 50 %igen Mortalitätsrisikos in der 1996 durchgeführten Studie von 24 auf 27 Punkte. Darüberhinaus wurde der APACHE II als Grenzwert zur Diskriminierung von Patienten mit erhöhtem Risiko einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen angewendet [Pilz 1994b]. Die Patientengruppe mit einem APACHE II < 19 zeichnete sich durch eine sehr niedrige Mortalität von 1% aus, wohingegen die Mortalität der Patienten mit erhöhtem Risiko (APACHE II 19-23) bei 14 % lag und bei immerhin 76 % in der Patientengruppe mit hohem Risiko (APACHE II > 23). Weiterhin veröffentlichten Turner und Mitarbeiter die Ergebnisse einer Untersuchung an über 1000 kardiochirurgischen Patienten (65 % Bypass-, 21 % Klappen, 9 % kombinierte und 5 % sonstige Operationen) [Turner 1995]. Sie testeten überwiegend postoperativ zu erhebende Variablen bezüglich ihres Einflusses auf Mortalität

und Liegedauer auf der Intensivstation (> 24 h). Mit diesem Ziel sammelten sie die zur Berechnung des APACHE II bzw. III und des Parsonnet-Scores benötigten Daten, intraoperative Besonderheiten und aufgetretene Komplikationen. Nach Anwendung der schrittweisen logistischen Regression stellten sich 5 signifikante Faktoren als geeignet heraus, eine Vorhersage über die Krankenhaus-Mortalität zu treffen. Parallelen zur hier vorliegenden Arbeit weist ebenfalls eine Veröffentlichung von Higgins und Mitarbeitern auf [Higgins 1997]. In Erweiterung des bereits von diesen Autoren entwickelten präoperativen Cleveland-Score testeten sie den Einfluß intra- und unmittelbar postoperativ verfügbarer Faktoren auf die Mortalität sowie Morbidität von Patienten nach einer Bypass-Operation (isoliert oder kombiniert mit Klappen-Operation). 4918 Patienten und 100 Variablen gingen in die Analyse ein. Nach schrittweiser logistischer Regression erwiesen sich 8 Faktoren als signifikant hinsichtlich einer Vorhersage der Mortalität, welche vergleichbar zur vorliegenden Untersuchung bei 3,1 % lag.

Der Frage, inwiefern eine Prognoseeinschätzung durch Scores überhaupt erforderlich und der subjektiven Beurteilung durch Ärzte und Pflegepersonal überlegen ist, wurde in der Vergangenheit vielerorts nachgegangen. So entwickelten Lee und Mitarbeiter an konservativ behandelten Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine Regressionsgleichung zur Outcome-Vorhersage [Lee 1986]. An einer Stichprobe von 100 Patienten verglichen sie die durch 5 erfahrene Kardiologen vorhergesagten 1- und 3–Jahres-Mortalitätsraten mit denen des eigenen statistischen Modells. Das Regressionsverfahren erwies sich der großen Variabilität der subjektiven Einschätzungen überlegen, was sich in einer höheren Genauigkeit der Vorhersagen widerspiegelte. Dies wurde später auch von Chang [1994] bestätigt, der mit dem in der vorliegenden Studie angewendeten RIYADH-Programm auf einer interdisziplinären Intensivstation eine falsch positive Vorhersagerate von 0 % erzielte, was in starkem Kontrast zu 11- 17 % falsch verstorben vorhergesagten Patienten durch ärztliches und pflegerisches Personal stand. Dagegen ließen Kruse und Mitarbeiter auf ihrer internistischen Intensivstation die klinische Prognoseeinschätzung durch das Personal (57 Ärzte, 33 Schwestern) gegen das rechnerisch ermittelte APACHE II-Risk-of-Death antreten [Kruse 1988]. Es zeichneten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Qualität der Vorhersage ab.

Die bisher dargestellten Resultate werfen die Frage nach systematischen oder methodischen Fehlern auf. In der vorliegenden Studie wurden täglich die APACHE II- und SAPS II-Daten

sowie die OFS-Charakteristika durch das ärztliche sowie die TISS-Punkte durch das pflegerische Personal erhoben. Um die Fehlerquellen zu minimieren, sind wichtige Definitionen und Kodierungen auf den Erhebungsbögen übersichtlich dargestellt. Desweiteren waren die physiologischen Daten einschließlich der Laborparameter der letzten 24 Stunden am Patientenbett leicht der Kurve zu entnehmen, so daß kein zusätzlicher Zeitaufwand durch Recherchen entstand. Ließ der Stationsbetrieb keine Zeit zum Ausfüllen der Protokolle, wurde sich durch nachträgliche Kurveneinsicht und Übertragung der Werte um Vollständigkeit bemüht. Trotz dieser Bemühungen entstand ein Datenverlust von 5 %, was durchaus im Vergleich zu anderen Datenbanken vertretbar ist. So gingen beispielsweise bei der Original-APACHE II-Studie 13% [Knaus 1985a], bei einer groß angelegten Validierungsstudie in Großbritannien und Irland sogar 20 % der Fälle aufgrund unvollständiger Daten verloren [Rowan 1993]. Absolute Kostenberechnungen und Betrachtungen zur Bettenauslastung sind in diesem Fall nur unter Vorbehalt anzuwenden. Auf weitere Probleme bei der Erstellung solcher Datenbanken parallel zur Stations-Routine wiesen bereits Goldhill, Fery-Lemonnier sowie Charlson [Charlson 1987, Fery-Lemonier 1995, Goldhill 1996] hin. Beobachter-abhängige Variabilität, fälschlicherweise zu niedrig angegebene Score-Werte und damit Anstieg der SMR sowie Definitions- und Überwachungsprobleme sind hier am häufigsten genannt. In der vorliegenden Studie ist zu diskutieren, inwieweit der Einfluß einer eventuell vorhandenen beobachterabhängigen Variablität durch das wechselnde ärztliche und pflegerische Personal über einen Zeitraum von 4 Jahren zu einer systematischen Beeinflussung des Ergebnisses in eine Richtung geführt hat. Ziel der Untersuchung war eine Dokumentation des Auftetens eines prolongierten SIRS und einer Sepsis mit nachfolgender Risikostratifizierung. Die Outcome-Parameter wurden zum Untersuchungszeitraum nicht zur externen Qualitätskontrolle eingesetzt. Um einen systematischen Fehler durch unterschiedliche Zeitperioden des Untersuchungs- und Validierungspatientengutes mit davon abhängigen personellen oder technischen Umstellungen zu vermeiden, wurde die Methode der gruppeninternen Validierung gewählt.

4.5 Validierung von Prognose-Scores

Die Beurteilung der relativen Vorhersagequalität eines Prädiktionsmodells hängt entscheidend von dem geplanten Einsatzgebiet für das Prädiktionsmodell ab. Wenn der Einsatz des Modells zur Identifikation bestimmter Patientengruppen innerhalb einer Institution bestimmt ist, beispielsweise für die frühzeitige Erkennung von Risikopatienten und deren prophylaktische

Therapie, ist die Diskriminationsfähigkeit die entscheidende Größe dieses Modells. Wenn ein Prädiktionsmodell allerdings zur Qualitätskontrolle zwischen verschiedenen Institutionen eingesetzt werden soll, beispielsweise durch die Berechnung der SMR, dann ist die Kalibrierung des Modells die entscheidende Determinante, und die Diskriminationsfähigkeit des Modells wird demgegenüber zweitrangig [Livingston 2000]. Castella und Mitarbeiter hatten dementsprechend argumentiert, daß ein Modell erst nach einer fachgerechten Kalibration auf Polulationen angewendet werden kann, die außerhalb der ursprünglichen Patientenpopulation liegen, an der das jeweilige Prädiktionsmodell entwickelt wurde [Castella 1995]. Erst dann könnte die eigentliche Diskriminationsfähigkeit des Prädiktionsmodells analysiert werden.

Die klassische Kalibration bzw. Validierung eines Prädiktionsmodells besteht in der Separation von einer Patientenpopulation, an der das Prädiktionsmodell entwickelt wird, und einer anderen Population, an der das Prädiktionsmodell bezüglich der Vorhersagegenauigkeit getestet wird. So entwickelten Tu und Mitarbeiter wie auch Higgins und Mitarbeiter ihre jeweiligen Prädiktionsmodelle an dem kardiochirurgischen Patientengut eines Kalender- bzw. Fiskaljahres und validierten die entwickelten Prognosemodelle an dem Patientengut des darauffolgenden Jahres [Tu 1995, Higgins 1997]. Diese Vorgehensweise birgt allerdings die Gefahr einer systematischen Beeinflussung des Validierungsvorganges durch mögliche Änderungen des innerbetrieblichen Ablaufes oder des Case Mix der Patienten, die auch durch gängige Dokumentationsmethoden nicht erfaßt werden können. So ist der Publikationen von Kuhn und Mitarbeitern zu entnehmen [Kuhn 2000], daß der ursprünglich an einem Patientengut der Jahre 1988 bis 1990 entwickelte APACHE II-Grenzwert für die Diskrimination von Patienten mit einer vorhergesagten 50 %igen Mortalität [Pilz 1994b], in einer Validierungsstudie an einem Patientengut von 1996 sich nicht mehr bestätigte und von ursprünglich $\geq$ 24 Punkten auf $\geq$ 28 Punkten angepaßt werden mußte. Dieser Gefahr Rechnung tragend wurde in aktuellen Publikationen eine interne Validierung durchgeführt. Wong und Mitarbeiter wandten zur Validierung ihrer Prädiktionsmodelle zur Diskrimination von Patienten mit Notwendigkeit zur prolongierten Beatmung, einer verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer und einer erhöhten Mortalität eine interne Validierungsmethode an [Wong 1999]. Vergleichbar zu der in der vorliegenden Studie angewendeten statistischen Vorgehensweise, selektionierten die Autoren nach dem Zufallsprinzip Untergruppenpaare aus der Gesamtpopulation. Die eine Untergruppe diente dann zur Entwicklung der Prädiktionsmodelle, wohingegen die jeweiligen übriggebliebenen

Untergruppen zur Validierung der Prädiktionsmodelle dienten. Anschließend wurde für das einzelne Untergruppenpaar das Verhältnis von vorhergesagtem zu beobachtetem Outcome dokumentiert. Dieses Vorgehen wurde als „Bootstrap validation“ bezeichnet. Anschließend wurde die Gesamtvorhersagequalität des Prädiktionsmodells durch die Addition der einzelnen Flächen unter der ROC-Kurven dargestellt. Dieses Vorgehen ist vergleichbar zu der in der vorliegenden Studie dargestellten Addition der jeweiligen richtig und falsch vorhergesagten Fälle, die anschließend zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität bzw. der positiven und negativen Nachtest-Wahrscheinlichkeit der Gesamtpopulation dienten. Harrell et al. demonstrierten, daß eine interne Validierung eine nahezu unbeeinflußte Schätzung der prädiktiven Vorhersagegenauigkeit mit relativ niedriger Varianz liefert und daß mit dieser Methode eine geringere Fallzahl erforderlich ist als bei externen Validierungsmethoden [Harrell 1996]. Allerdings ist eine Anwendung des in der vorliegenden Studie isolierten Prädiktionsmodells in einer multizentrischen Studie darüberhinaus sinnvoll und kann aufgrund von Unterschieden im Patientengut bzw. in den Behandlungsstandards zwischen verschiedenen Herzzentren erst eine definitive Aussage über die Vorhersagegenauigkeit an einem unabhängigen Patientengut ermöglichen.

4.6 Prädiktion eines erhöhten Risikos zur Entwicklung eines prolongierten SIRS (≥ 3 Tage), einer Sepsis und eines letalen Ausgangs nach kardiochirurgischen Eingriffen

4.6.1 Verwendung eines Prädiktionsmodells für prolongiertes SIRS (≥ 3 Tage), Sepsis und Outcome

In der vorliegenden Studie wurde am ersten postoperativen Tag das Risiko bezüglich des Auftretens eines prolongierten SIRS mit hoher Vorhersagequalität beschrieben durch die fünf Variablen weibliches Geschlecht, intraoperative Komplikationen, APACHE II > 17 bei Aufnahme auf der Intensivstation, postoperativer Bedarf von mehr als einem Inotropikum sowie das Vorhandensein von therapiebedürftigen metabolischen Störungen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ. Die Anwendung dieses Modells auf das Risiko, eine Sepsis zu entwickeln bzw. während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben, zeichnete sich durch eine Vorhersagenauigkeit aus, die sich aufgrund einer vergleichbaren Fläche unter der ROC-Kurve nicht von den isoliert in Bezug auf die einzelnen Zielvariablen entickelten Modellen unterschied. Die Anwendung nur eines Modells mit identischen Variablen erleichtert aus klinischer Sicht die Anwendbarkeit dieses prognostischen Modells.

Bei der Entwicklung eines eigenen Risiko-Scores testeten Tu und Mitarbeiter identische Variablen mittels logistischer Regression bezüglich ihres Einflusses auf eine verlängerte intensivstationäre bzw. Gesamt-Krankenhaus-Liegedauer sowie auf die Krankenhausletalität [Tu 1995]. Allerdings wählten sie im Vergleich zur vorliegenden Studie die zu testenden Variablen willkürlich aus und nicht nach einer vorherigen univariaten Testung. Obwohl die logistische Regression unterschiedliche Ergebnisse der einzelnen Variablen bezüglich der Beeinflussung der unterschiedlichen Zielvariablen ergab, zeigte die Validierung des aus der Regressiongleichung entwickelten Risiko-Scores eine Übereinstimmung mit dem vorhergesagten Outcome bzw. dem Verbrauch an Resourcen an 9 Herzzentren in Ontario. Allerdings wurde die Zielvariable eines prolongierten SIRS bzw. einer Sepsis in der zitierten Studie nicht berücksichtigt. Aufgrund einer erleichterten klinischen Anwendbarkeit für pharmakologische Prüfungen beschränkte die Arbeitsgruppe von Werdan die Prognose eines erhöhten Risikos auf ein prolongiertes SIRS auf das Vorliegen eines APACHE II $\geq$24 am Morgen des 1. postoperativen Tages [Kuhn 2000, Pilz 1994a]. Gleichzeitig beschrieben die Autoren einen Anstieg der Krankenhausmortalität mit steigendem APACHE II. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit entwickelten die Autoren allerdings kein eigenes Risikomodell ihres Patientengutes.

Andererseits wendeten Higgins und Mitarbeiter an ihrem kardiochirurgischen Patientengut bewußt getrennt nach der Zielvariablen isolierte Regressionsmodelle an [Higgins 1997]. Sie isolierten unterschiedliche Variablen zur Vorhersage eines erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos, aus deren Summe anschließend ein eigener Risiko-Score entwickelt wurde. Allerdings subsummierten die Autoren unter Morbidität auch die intensivstationäre Mortalität, die somit mit der zweiten Zielvariablen Krankenhausmortalität interferieren könnte. In ähnlicher Vorgehensweise analysierten Wong und Mitarbeiter ihre Datenbank bezüglich des Risikos auf verzögerte Extubation und eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer sowie auf die Krankenhausletalität [Wong 1999]. Sie entwickelten separate Regressionsmodelle und anschließend separate Risiko-Scores für die genannten Zielparameter. Die beiden letzten zitierten Arbeiten berücksichtigten jedoch weder das Riskio für ein prolongiertes SIRS noch für die Entwicklung einer Sepsis.

Die Beurteilung der Verwendung eines oder mehrerer separater Prädiktionsmodelle hängt von dem geplanten Einsatzgebiet für das Prädiktionsmodell ab. Wenn der Einsatz des Modells

zur Identifikation bestimmter Patientengruppen mit einem unabhängigen definierten Merkmal bestimmt ist, beispielsweise für die frühzeitige Erkennung von Risikopatienten für die Entwicklung perioperativer Herzrhythmusströrungen und deren prophylaktische Therapie, könnte die Diskriminationsfähigkeit die entscheidende Größe dieses Modells darstellen, und damit wäre das jeweilige separat erstellte Risikomodell vorzuziehen (vgl. Tabelle 9,11,13). Wenn eine Abhängigkeit der Risikovariablen besteht, wie in der vorgelegten Arbeit für die Korrelation der Zielvariablen prolongiertes SIRS, Sepsis und Tod nachgewiesen wurde, dann könnte die erleichterte klinische Anwendbarkeit nur eines Prädiktionsmodells mit fünf leicht zu erhebenden definierten Variablen als entscheidende Determinante im Vordergrund stehen.

4.6.2 Einzelvariablen des Prädiktionsmodells

Die fünf Variablen weibliches Geschlecht, intraoperative Komplikationen, APACHE II > 17 bei Aufnahme auf der Intensivstation, postoperativer Bedarf von mehr als einem Inotropikum sowie das Vorhandensein von therapiebedürftigen metabolischen Störungen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ diskriminierten in Bezug auf das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein der Zielvariablen prolongiertes SIRS 88 % der Patienten richtig. Jeweils 96 % der Patienten konnten durch die aus diesen Variablen entwickelten Regressionsgleichungen richtig zugeordnet werden bezüglich des Auftretens oder Nicht-Auftretens einer Sepsis bzw. eines letalen Ausgangs.

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Arbeit wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien ein erhöhtes perioperatives Risiko für weibliche Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen mußten, beschrieben [Parsonnet 1989, O´Connor 1990, Hannan 1990, Tuman 1992, Edwards 1994, Tu 1995, Wong 1999]. Kürzlich beschrieben Butterworth und Mitarbeiter in einer Datenbankauswertung von 51 akademischen Herzzentren in den U.S.A., daß das Vorhandensein des Merkmals weibliches Geschlecht für eine verlängerte Nachbeatmungsperiode sowie für einen prolongierten intensivstationären und Gesamt-Krankenhausaufenthalt prädisponiert [Butterworth 2000]. Im Gegensatz dazu weisen allerdings auch Studien die Theorie einer erhöhten Mortalität von Frauen mit koronarer Herzerkrankung zurück [Hochmann 1997, Coronado 1997]. In diesen Studien konnte kein geschlechtsspezifischer Mortalitätsunterschied nachgewiesen werden. Kristof und Mitarbeiter wiesen sogar ein gehäuftes Auftreten eines peripheren Widerstandsverlusts als Ausdruck

eines SIRS bei männlichen Patienten im Vergleich zu weiblichen Patienten nach [Kristof 1999].

In Übereinstimmung mit vorliegender Studie demonstrierten Michalopoulos und Mitarbeiter, daß intraoperative Komplikationen in 46 % der Patienten auftraten, die im Verlaufe des intensivstationären Aufenthaltes septische Komplikationen aufwiesen [Michalopoulos 1998]. Mittels multipler logistischer Regression isolierten Wong und Mitarbeiter das Auftreten einer exzessiven Blutung postoperativ als einen Hauptprädiktor für eine prolongierte Beatmunsgzeit bzw. für die intensivstationäre Behandlungsdauer [Wong 1999]. Allerdings definierten sie die Untergrenze mit 750 ml Blutverlust in 6 Stunden deutlich niedriger im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, in der die Definition einen intraoperativen Blutverlust von über 2 Litern als Untergrenze festschrieb.

Die übrigen großen, teilweise multizentrisch angelegten Studien dokumentierten keine vergleichbaren definierten intraoperativen Komplikationen [Übersicht in Tu 1995]. Die verlängerte Bypass- oder auch Aorten-Cross-Clamping-Zeit, die von anderen Autoren als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines SIRS [Christakis 1994], einer Sepsis [Michalopoulos 1998] und eines letalen Outcomes [Higgins 1997] isoliert wurden, sind in der vorliegenden Studie im Auftreten von intraoperativen Problemen subsummiert. Die Operations-, Bypass- oder auch Aorten-Cross-Clamping-Zeiten sind in der vorliegenden Studie nicht dokumentiert worden, so daß ein Vergleich mit oben zitierten Studien nicht möglich ist. Allerdings konnte in einer eigenen Studie an der Patientenpopulation eines Jahres gezeigt werden, daß die aus einer kardiochirurgischen Datenbank hinzugefügten Zeiten nicht genutzt werden konnten, um ein verläßliches Prädiktionsmodell zur Vorhersage einer prolongierten Nachbeatmungsphase zu erstellen [Kern 2001a].

Die Verwendung des APACHE II als Prädiktor für eine Patientenselektion mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines prolongierten SIRS [Kuhn 2000] oder von septischen Komplikationen [Pilz 1994a] wurde vornehmlich von der Arbeitsgruppe um Werdan propagiert. Der Vorteil eines etablierten Score-Systems ohne zusätzliche Daten-Dokumentation liegt auf der Hand. Allerdings wurde in keiner der zitierten Studien eine logistische Regression zur Isolierung unabhängiger Prädiktoren durchgeführt. Vielmehr wurde ein Grenzwert für den APACHE II festgelegt, der in der Evaluationsphase bei $\geq$24 lag zur Diskrimination von Patienten mit hohem Risiko auf septische Komplikationen [Pilz

1994a]. In der Validierungsphase wurde der Grenzwert neu definiert entsprechend einer beobachteten Mortalität von über 50 %, was zu einer Erhöhung des Grenzwertes auf ≥28 führte [Kuhn 2000]. In älteren Studien an allgemeinchirurgischem Patientengut war ein APACHE II von > 15 als Grenzwert eingesetzt worden [Marshall 1990]. In der vorliegenden Studie wurde im Gegensatz zu allen in diesem Zusammenhang zitierten Studien der APACHE II als unabhängiger Prädiktor für die Entstehung eines prolongierten SIRS isoliert. Eine Dichotomisierung zur Erleichterung der klinischen Anwendbarkeit mit einem Grenzwert von > 17, bei dem eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines SIRS vorlag, führte zu keiner Beeinträchtigung der prädiktiven Potenz des Modells. Die hohe positive Vorhersagewahrscheinlichkeit des vorgestellten Modells belegt eindeutig die qualitativ bessere Diskriminationsfähigkeit im Vergleich zur Verwendung der in der Literatur beschriebenen Grenzwerte des APACHE II zur Identifizeirung von Risikopatienten [Pilz 1994a, Marshall 1990, Kuhn 2000].

Die Notwendigkeit zum Einsatz von mehr als einem Inotropikum konnte als unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen eines eskalierten SIRS sowie für die Entwicklung einer Sepsis bzw. eines letalen Ausgangs isoliert werden. Michalopoulos und Mitarbeiter konnten in Übereinstimmung mit diesem Ergebnis feststellen, daß Patienten mit einer Sepsis im weiteren intensivmedizinischen Verlauf im Mittel signifikant mehr inotrope Substanzen bei Aufnahme benötigten im Vergleich zu Patienten ohne spätere Sepsis [Michalopoulos 1998]. Der Einfluß von Inotropika auf eine verzögerte Extubation, einen prolongierten intensivmedizinischen Verlauf [Wong 1999] und auf ein negatives Outcome [Edwards 1994] konnte mittels vergleichbarer statistischer Methoden in großen Studien an kardiochirurgischen Patienten bestätigt werden.

Das Vorhandensein von therapiebedürftigen metabolischen Störungen entsprechend der in der vorliegenden Studie verwendeten Definition wurde unseres Wissens nach bisher nicht in Studien zur Isolierung von Prädiktoren für eine eskaliertes SIRS nach CPB verwendet. Allerdings wiesen Higgins und Mitarbeiter nach, daß ein erniedrigter arterieller Bikarbonat-Spiegel bei Aufnahme auf der Intensivstation als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität dient [Higgins 1997]. Bei der Berechnung ihres in der Publikation vorgestellten Scores geht ein arterieller Bikarbonatspiegel bei Aufnahme auf die Intensivstation von unter 21 mmol/l mit einem Score-Wert von 4 Punkten ein. Dieser Grenzwert stimmt mit der vorliegenden Definition einer therapiebedürftigen metabolischen

Störung überein. Allerdings könnte das verlängerte Beobachtungsintervall über die ersten 24 Stunden die Inzidenz der metabolischen Störung in der präsentierten Studie beeinflußt haben.

Im Gegensatz zur Literatur [Higgins 1997, Michalopoulos 1997, Tu 1995, Edwards 1994, Parsonnett 1989, Hannan 1990, O´Connor 1992] war das Alter zwar in der univariaten Analyse signifikant unterschiedlich zwischen den Patienten mit und ohne prolongiertes SIRS, Sepsis oder letalem Ausgang, wurde aber in dem durch die multiple logistische Regression gewonnenen Prädiktionsmodell nicht als unabhängiger Prädiktor isoliert. Allerdings zeigten die Ergebnisse der multivariaten Analyse von Christiakis und Mitarbeitern [1994], daß ein erhöhtes Alter die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines niedrigen systemischen Widerstandes als Ausdruck eines prolongierten SIRS unter CPB sogar senkt. Dies könnte an der altersbedingten Veränderung des Endothels liegen, was durch die Altersabhängigkeit der Serumspiegel von Adhäsionsmolekülen eindrucksvoll nachgewiesen wurde [Boldt 1997]. Eigene Studien konnten anhand der Adhäsionsmoleküle eine eingeschränkte Endothelreserve auf die Entwicklung einer Sepsis bei Atherosklerose nachweisen [Kern 2001b]. Inwieweit diese Ergebnisse auf den Alterungsprozess beim Endothel zu übertragen sind, ist derzeit nicht zu beantworten.

Als zweiter, in der Literatur häufig genannter Parameter gilt eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung bis Grad 4 wurde in Studien zur Ermittlung einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität als unabhängiger Prädiktor isoliert [Wong 1999, Tu 1995]. Andere Autoren setzten als Grenzwert für eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion eine Erniedrigung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) auf unter 40 % bzw. unter 35 % ein [Amado 1999, Argenziano 1998, Michalopoulos 1998]. Christakis konnte allerdings in der zitierten Studie zur Inzidenz des vasodilatatorischen Schocks unter CPB einen protektiven Effekt einer eingeschränkten LVEF nachweisen [Christakis 1994]. In der vorliegenden Studie wurde die präoperative Ejektionsfraktion nicht dokumentiert. Allerdings zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer präoperativ bestehenden Herzinsuffizienz Grad IV nach NYHA zwischen Patienten mit und ohne SIRS, Sepsis bzw.letalem Ausgang. Allerdings wurde auch dieser Parameter durch die multiple logistische Regression nicht als unabhängiger Prädiktor berücksichtigt. Das gleiche Ergebnis erbrachte die statistische Auswertung im Gegensatz zur Literatur für die Parameter Herzklappenoperation vs

Bypassoperation [Tu 1995], Notfallindikation [Tu 1995, Wong 1999], postoperativer Einsatz einer IABP [Higgins 1997] oder die Notwendigkeit zur Reoperation [Tu 1995].

Die im Gegensatz zur Literatur nicht berücksichtigten Parameter könnten durch die Unterschiede in der Datenerfassung begründet sein. Es besteht eine große Variabilität in bezug auf die Variablenselektion zwischen den verschiedenen Studien [Kern 2001a]. Demzufolge scheint ein Prädiktionsmodell immer von den zur Verfügung stehenden Daten beeinflußt zu sein. Roche und Durieux wiesen bereits 1994 darauf hin, daß intern entwickelte Guidelines gegenüber einer Übernahme externer Guidelines zu favorisieren seien, da sie die spezifischen Besonderheiten der einzelnen Institutionen berücksichtigen würden [Roche 1994].

4.6.3 Ausblick

Neben der wissenschaftlichen Fragestellung ist die entscheidende Determinante der Qualität eines Prädiktionsmodells, inwieweit die tägliche klinische Praxis beeinflußt werden kann. Am häufigsten werden Risiko-Scores eingesetzt, um das individuelle Sterberisiko eines Patienten zu bestimmen [Parsonnet 1989, Higgins 1992, Hattler 1994, Roques 1995, Tu 1995, Pons 1997, Trembley 1993, Roques 1999]. Jedoch scheint die postoperative Morbidität sowohl die Lebensqualität der Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff, als auch die Krankenhaus-Kosten entscheidend zu beeinflussen [Higgins 1998]. Kürzlich verglichen Geissler und Mitarbeiter [2000] die Vorhersagequalität von sechs im herzchirurgischen Patientengut validierten Score-Systemen. Bezüglich der Mortalitätsvorhersage zeigte der Euro-Score [Roques 1999] die höchste prädiktive Potenz im Vergleich mit dem Parsonnet- [Parsonnet 1989], dem Cleveland- [Higgins 1992], dem French- [Roques 1994], dem Pons- [Pons 1997] und dem Ontario Province Risk (OPS)-Score [Tu 1995]. Die Vorhersagequalität der Morbidität war für alle getesteten Score-Systeme bedeutend niedriger [Geissler 2000]. Die Autoren folgerten daraus, daß die Entwicklung spezieller Prädiktions-Modelle zur Vorhersage der Morbidität wünschenswert sei. Die vorliegende Arbeit folgt dieser Vorgabe mit der Berechnung einer intern validierten Regressionsgleichung zur Vorhersage des Risikos, ein prolongiertes SIRS oder eine Sepsis während des primären intensivstationären Aufenthaltes nach einem kardiochirurgischen Eingriff zu entwickeln. Der Einfluß beider Parameter auf die Krankenhaus-Liegedauer, die Behandlungskosten und letztendlich auch das Outcome konnte am eigenen Patientengut eindrucksvoll demonstriert werden.

Möglichkeiten zur Qualitätskontrolle und zur Erstellung von Kosten-Nutzen-Analysen besonders in den kostenintensiven Bereichen der Intensivmedizin und der Herzchirurgie haben durch die neuesten Entwicklungen im Gesundheitswesen entscheidend an Bedeutung gewonnen. Die Einführung des geplanten Patientenklassifikationssystem der Diagnosis Related Groups (DRG) in Deutschland wird diese Entwicklung noch verstärken [Rochell 2000]. So werden international im Bereich der Herzchirurgie multizentrische Datenbanken angelegt, um im sogenannten „benchmarking“ eine Qualitätskontrolle zwischen verschiedenen Zentren zun ermöglichen [Roques 1999, Clinical Process Improvement 1998]. In den USA hat das University Health System Consortium (UHC) bereits vor 6 Jahren ein „benchmarking project“ organisiert, um den teilnehmenden universitären Herzzentren einen Vorsprung im Qualitätsmanagement zu ermöglichen in diesem kommerziell hart umkämpften Gebiet der Medizin [Clinical Process Improvement 1998]. Eine Auswertung der Daten entsprechend einer Risikostratifizierung der operierten Patienten ist aber Voraussetzung für einen erfolgreichen Einsatz dieser Datenbanksysteme [Higgins 1998]. Darüberhinaus kann eine frühzeitige Diskrimination von Risikopatienten zu einer Anwendung von individuell für dieses Risikoprofil entwickelten Behandlungsstandards führen. So belegen die Ergebnisse von Fitzpatrick und Mitarbeitern, daß die Anwendung von definierten Management-Algorithmen in der Rettungsstelle bei Patienten mit plötzlichen Brustschmerzen die Beurteilung der Erkrankungsschwere dieser Patienten verbessert [Fitzpatrick 1999]. Am eigenen Patientengut führte die Einführung von inhaltlichen und organisatorischen Standards zu einer Senkung der Mortalität und einer verbesserten Kosten-Nutzen-Relation der intensivmedizinischen Behandlung von erwachsenen Patienten nach herzchirurgischenen Eingriffen [Kern + Kox 1999]. Die Entwicklung, Anwendung und spätere wissenschaftliche Auswertung der Effektivität von Standards zur intensivmedizinischen Behandlung kardiochirurgischer Patienten mit erhöhtem Risiko auf die Entwicklung einer prolongierten systemischen Inflammationsreaktion oder einer Sepsis setzt eine frühzeitige Identifizierung dieser Patienten voraus. Die vorliegenden Regressionsgleichungen könnten zu diesem Zweck eingesetzt werden.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der frühzeitigen Diskrimination von Risikopatienten besteht im Zusammenhang mit klinischen Studien. So ist im komplexen Zusammenspiel der Zytokinkaskade der durch die extrakorporale Zirkulation induzierten systemischen Inflammationsreaktion eine prophylaktische Therapie von zu definierenden Risikopatienten

sinnvoll. Zu diesem Zweck wurde zur klinischen Prüfung der Effektivität einer frühzeitigen Therapie mit Immunglobulinen eine Diskrimination von Patienten mit erhöhtem Risisko auf septische Komplikationen mittels des APACHE II-Scores durchgeführt [Kuhn 2000, Pilz 1994b, Werdan 1999]. Der ursprünglich zur Identifizierung der Patienten mit hohem Risiko auf septische Komplikationen angewendete Grenzwert des APACHE II von > 23 [Pilz 1994b] mußte in einer zeitversetzten Validierungsstudie auf > 27 angepaßt werden [Kuhn 2000]. Der ehemalige Grenzwert des APACHE II von > 23 hätte zu einer erhöhten Patientenrekrutierung mit einem mittleren Mortalitätsrisiko von 30 % geführt [Kuhn 2000]. Die Anwendung einer Sterbewahrscheinlichkeit als Diskriminationsmerkmal für das Risiko von septischen Komplikationen erscheint zumindest nur eingeschränkt beurteilbar. Der Einsatz verschiedener getesteter Grenzwerte für APACHE II und SAPS II hat am vorgestellten Partientengut zu keinem vergleichbaren Resultat geführt. Die im vorgestellten, intern validierten Modell für die Zielvariable prolongiertes SIRS ($\geq$ 3 Tage) erreichte hohe Spezifität von über 97 % geht zu Lasten einer eingeschränkten Sensitivität von 39 %. Der hohe Anteil an durch dieses Modell richtig erkannten Patienten ohne Vorliegen des jeweiligen Merkmals unterstreicht, inwieweit durch Anwendung dieses Modells die falsche Zuordnung von Patienten ohne erhöhtes Risiko vermieden werden kann. Im vorgestellten Patientengut ist die Krankenhaus-Mortalität der Patienten mit prolongiertem SIRS bzw. Sepsis mit 17 % bzw. 43 % zwar deutlich erhöht, ist aber von nur eingeschränkter Bedeutung für die Diskrimination von Risikopatienten. Eine hohe Spezifität der Diskrimationsmodelle ist immer dann zu fordern, wenn der Einfluß einer pharmakologischen Therapie auf die Mortalität untersucht werden soll. Der Effekt einer spezifischen Therapie kann bevorzugt an einer homogenen Patientenpopulation nachgewiesen werden [Abraham 2000]. Kürzlich wies Vincent auf die Schwierigkeiten hin nachzuweisen, daß neue Interventionen zu einer verbesserten Überlebensrate der Intensivpatienten führen [Vincent 2000]. Dies mag an der ungenügenden Diskriminationsfähigkeit der verwendeten Modelle zur Auswahl der Studienpopulation liegen. Die vorliegenden Regressionsgleichungen ermöglichen es somit, am Patientengut dieser Institution prospektiv Patienten mit hoher Spezifität zu selektionieren mit erhöhtem Risiko auf ein prolongiertes SIRS bzw. eine Sepsis. Bei der zunehmenden Verfügbarkeit von handlichen elektronischen Datenverarbeitungssystemen ist die Anwendung einer vorher definierten Regressionsgleichung zur Patientendiskrimination während der täglichen klinischen Arbeit ohne eine deutliche Erhöhung des Arbeitsaufwandes möglich. Die hohe negative Nachtest-Wahrscheinlichkeit der verwendeten Regressionsgleichung könnte bei der Interpretation einer möglichen pharmakologischen, prophylaktischen Therapie dieser

Risikopopulation hilfreich sein. Eine hohe Patientenhomogenität könnte einer Fallzahlreduktion entgegenkommen und somit auch aus kommerziellen Gründen von Bedeutung sein.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der Diskrimination von Patienten mit erhöhtem Risiko auf ein eskaliertes SIRS bzw. einer Sepsis mittels vorgestellter Regressionsgleichung besteht in der weiteren Erforschung der pathophysiologischen Besonderheiten bei Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation. Eine Vielzahl von Studien hat sich speziell mit dem Zusammenspiel der Zytokinkasakade bei Patienten mit eskalierter systemischer Inflammationsreaktion beschäftigt [Bone 1996, Boyle 1997, Butler 1993, Elgebaly 1994, Frering 1994, Hill 1998a, Hill 1998b, Khabar 1997, Marie 1998, Menasche 1995, Moore 1988, Prondzinsky 1997, Schlame 1998, Westaby 1987]. Der Wissenszuwachs in den letzten Jahren verursacht eine steigende Anzahl von Parametern, die in dieser Fragestellung des pathophysiologischen Zusammenspiels bei Patienten mit eskalierter systemischer Inflammation im Vergleich zu Patienten ohne systemische Inflammationsreaktion auf ein identisches operatives Trauma von wissenschaftlichen Interesse sind. Eine hohe Spezifität bei der Isolierung von Risikopatienten würde auch bei der Durchführung einer Grundlagenerforschung zu einer Reduzierung der erforderlichen Patientenzahl beitragen und somit Resourcen freisetzen zur Bestimmung weiterer Parameter.

Allerdings kann der vorgestellte Algorithmus zur Patientenselektion nicht in anderen Institutionen beispielsweise im Rahmen von multizentrischen Studien angewendet werden ohne eine vorhergehende multizentrische Validierungsstudie. Eine weitere Limitierung der vorgestellten Ergebnisse könnte in der niedrigen Sensitivität liegen. Im vorgestellten Patientengut betrug die Inzidenz für die Entwicklung eines prolomgierten SIRS ($\geq$ 3 Tage) bzw. einer Sepsis 15,4 % bzw. 3,7 %. Um eine ausreichende Patientenzahl für eine pharmakologische oder auch pathophysiologische Studie zu erreichen, könnte mit einer geringen Sensitivität eine verlängerte Untersuchungsperiode verbunden sein.

Der Zusammenhang von Krankenhaus-Liegedauer und anfallenden Kosten konnte auch für kardiochirurgische Patienten bestätigt werden [Loop 1995, Riordan 2000, Williams 1998]. Die gegenwärtige gesundheitspolitische Situation läßt die Frage nach der Kosteneffizienz immer mehr in den Vordergrund rücken. In der vorliegenden Studie konnte bei Patienten mit prolongiertem SIRS ($\geq$ 3 Tage) bzw. Sepsis nach einem kardiochirurgischen Eingriff sowohl

eine im Vergleich zu unkompliziert verlaufenden Operationen verlängerte intensivstationäre und Gesamt-Krankenhaus-Liegedauer wie auch deutlich erhöhte Behandlungskosten nachgewiesen werden. Die Vorhersage individuell anfallender Kosten für den einzelnen Patienten ist mittels Score-Systemen oder mittels Risikomodellen nicht möglich [Riordan 2000]. Die Anwendung von Risikomodellen kann der Qualitätskontrolle und dem Nachweis eines Kostentrends dienen. So ließe eine Zunahme von Risikopatienten für die Entwicklung eines eskalierten SIRS bzw. einer Sepsis während eines Untersuchungszeitraums aufgrund der im vorliegenden Patientengut beobachteten verlängerten Behandlungsdauer mit einer Zunahme der Behandlungskosten rechnen. Gegenüber der Verwaltungsbehörde könnte die Anwendung der Risikomodelle frühzeitige Argumentationshilfen für eine patientenbedingte Kostenzunahme ermöglichen. Eine individuelle Vorhersage des Kostenrisikos für den einzelnen Patienten während der intensivmedizinischen Behandlung ist mit den vorgestellten Risikomodellen jedoch nicht möglich und erscheint auch nicht sinnvoll.

5 Zusammenfassung und Schlußfolgerung

1.) In der vorliegenden Studie konnte am eigenen Patientengut von 3653 Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen bestätigt werden, daß Symptome einer systemischen Inflammation nach kardiopulmonalem Bypass häufig auftreten und bei 77,1 % der Patienten am ersten postoperativen Tag als definierte Symptome eines SIRS nachweisbar sind. Allerdings ist das Vorliegen eines SIRS zur Vorhersage einer prolongierten systemischen Inflammation wenig geeignet, da nur 20,0 % dieser Patienten ein prolongiertes SIRS über mindestens die ersten 72 Stunden postoperativ entwickelten. Bei nur 4,4 % der Patienten mit Symptomen eines SIRS am ersten postoperativen Tag trat im weiteren primären intensivmedizinischen Verlauf als Komplikation eine Sepsis auf. Insgesamt entwickelten 14,5 % der untersuchten Patienten ein prolongiertes SIRS über mindestens die ersten 72 Stunden postoperativ. Nur 3,7 % der gesamten Patientenpopulation entwickelte im weiteren primären intensivmedizinischen Verlauf eine Sepsis. Aus der selektionierten Patientengruppe mit prolongiertem SIRS entwickelten immerhin 21,8 % eine Sepsis. Über 91 % der Patienten mit einer Sepsis im primären intensivmedizinischen Verlauf waren durch ein prolongiertes SIRS über mindestens die ersten drei postoperativen Tage gekennzeichnet. Nur 9 % der Patienten mit Sepsis im weiteren intensivmedizinischen Verlauf wiesen an den ersten drei postoperativen Tagen keine Symptome eines SIRS auf. Demnach kommt der frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko auf eine prolongierte systemische Entzündungsreaktion eine entscheidende Bedeutung zu bei einer möglichen frühzeitigen Prophylaxe der späteren Entwicklung einer Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen.

2.) Die am eigenen Patientengut identifizierten 564 Patienten mit prolongiertem SIRS waren durch eine signifikant verlängerte Beatmungsdauer, eine verlängerte Behandlungsdauer auf der Intensivstation und eine erhöhte Krankenhausliegedauer gekennzeichnet. Die um den Faktor 10 signifikant erhöhte ICU- und Krankenhausmortalität im Vergleich zu Patienten ohne prolongiertes SIRS unterstreicht die klinische Relevanz der frühzeitigen Identifikation dieses Patientengutes mit erhöhtem perioperativen Risiko. Erwartungsgemäß imponierten die 135 Patienten mit einer Sepsis während ihrer primären postoperativen intensivstationären Behandlung in der vorliegenden Studie mit hoch signifikant verschlechterten Parametern für das klinische Outcome. Neben einer mehr als verdoppelten Beatmungszeit sowie Behandlungsdauer auf der Intensivstation und

Krankenhausliegedauer zeichnete sich die Patientengruppe mit Sepsis vor allem durch eine deutlich erhöhte intensivstationäre Mortalität aus mit 40,7 % gegenüber 1,6 % bei Patienten ohne Sepsis. Septischen Komplikationen kommt somit nach wie vor ein bedeutender Anteil an Todesfällen nach herzchirurgischen Eingriffen zu.

3.) Die 564 Patienten mit prolongiertem SIRS (15,4 % der Gesamtpopulation) benötigten insgesamt 52,9 % der Bettentage und 57,7 % der Gesamtkosten der intensivmedizinischen Behandlung im Untersuchungszeitraum. Die 135 septischen Patienten (3,7 %) verursachten alleine 24,6 % der intensivstationären Behandlungstage sowie 28,7 % der Gesamtkosten im Untersuchungszeitraum. Unter diesem Gesichtspunkt wird die Bedeutung der Patienten mit einem prolongierten SIRS ($\geq$ 3 Tage) bzw. einer Sepsis nach herzchirurgischen Eingriffen als besonders kostenintensive Patientengruppe deutlich.

4.) Die fünf Variablen weibliches Geschlecht, das Auftreten definierter intraoperativer Komplikationen, ein APACHE II- Score > 17 bei Aufnahme auf der Intensivstation, der postoperative Bedarf von mehr als einem Inotropikum sowie das Vorhandensein von definierten, therapiebedürftigen metabolischen Störungen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ diskriminierten in Bezug auf das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein der Zielvariablen prolongiertes SIRS ($\geq$ 3 Tage) mehr als 88 % der Patienten richtig. Jeweils über 96 % der Patienten konnten durch die aus diesen Variablen entwickelten Regressionsgleichungen richtig zugeordnet werden bezüglich des Auftretens oder Nicht-Auftretens einer Sepsis bzw. eines letalen Ausgangs. Bei der zunehmenden Verfügbarkeit von handlichen elektronischen Datenverarbeitungssystemen erscheint die Anwendung dieser aus maximal 5 einfach zu erhebenden Variablen sowie einer Konstanten bestehenden Regressionsgleichung zur Identifizierung von Risikopatienten am 1. postoperativen Tag ohne eine deutliche Erhöhung des klinischen Arbeitsaufwandes möglich.

5.) Die Entwicklung, Anwendung und spätere wissenschaftliche Auswertung der Effektivität von Therapie-Standards zur intensivmedizinischen Behandlung kardiochirurgischer Patienten mit erhöhtem Risiko auf die Entwicklung einer prolongierten systemischen Inflammationsreaktion oder einer Sepsis setzt eine frühzeitige Identifizierung dieser Patienten voraus. Die im vorgestellten, intern validierten Modell für die Zielvariable prolongiertes SIRS ($\geq$ 3 Tage) erreichte hohe Spezifität von über 97 % geht zu Lasten

einer eingeschränkten Sensitivität von 39 %. Der hohe Anteil an durch dieses Modell richtig erkannten Patienten ohne Vorliegen des jeweiligen Merkmals unterstreicht, inwieweit durch Anwendung dieses Modells die falsche Zuordnung von Patienten ohne erhöhtes Risiko vermieden werden kann. Im vorgestellten Patientengut ist die Krankenhaus-Mortalität der Patienten mit prolongiertem SIRS bzw. Sepsis mit 17 % bzw. 43 % zwar deutlich erhöht, ist aber von nur eingeschränkter Bedeutung für die Diskrimination von Risikopatienten. Eine hohe Spezifität der Diskrimationsmodelle ist immer dann zu fordern, wenn der Einfluß einer pharmakologischen Therapie auf die Mortalität untersucht werden soll. Der Effekt einer spezifischen Therapie kann bevorzugt an einer homogenen Patientenpopulation nachgewiesen werden. Die vorliegenden Regressionsgleichungen ermöglichen es somit, am Patientengut dieser Institution prospektiv Patienten mit hoher Spezifität zu selektionieren mit erhöhtem Risiko auf ein prolongiertes SIRS bzw. eine Sepsis. Allerdings kann der vorgestellte Algorithmus zur Patientenselektion nicht in anderen Institutionen beispielsweise im Rahmen von multizentrischen Studien angewendet werden ohne eine vorhergehende multizentrische Validierungsstudie.

6.) Möglichkeiten zur Qualitätskontrolle und zur Erstellung von Kosten-Nutzen-Analysen besonders in den kostenintensiven Bereichen der Intensivmedizin und der Herzchirurgie haben durch die neuesten Entwicklungen im Gesundheitswesen entscheidend an Bedeutung gewonnen. Die Einführung des geplanten Patientenklassifikationssystems der Diagnosis Related Groups (DRG) in Deutschland wird diese Entwicklung noch verstärken. Die Anwendung von Risikomodellen kann der Qualitätskontrolle und dem Nachweis eines Kostentrends dienen. Gegenüber der Verwaltungsbehörde könnte die Anwendung der Risikomodelle frühzeitige Argumentationshilfen für eine patientenbedingte Kostenzunahme ermöglichen. Eine individuelle Vorhersage des Kostenrisikos für den einzelnen Patienten während der intensivmedizinischen Behandlung ist mit den vorgestellten Risikomodellen jedoch nicht möglich und erscheint auch nicht sinnvoll.

Literaturliste:

1. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM, Glauser M, Parsons P, Fisher CJ Jr., Repine JE
   Consensus conference definitions for sepsis, sepsic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. Crit Care Med 28: 232-235 (2000)

2. Albelda SM, Smith CW, Ward PA
   Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J 8: 504-512 (1994)

3. Argenziano M, Choudri AF, Moazami N, Levin H, Landry DW, Oz MC
   A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. Circulation 96 (Suppl 2). II286-290 (1997)

4. Argenziano M, Chen JM, Choudri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR, Rose EA, Landry DW, Oz MC
   Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressure agent. J Thorac Cardiovasc Surg 116: 973-980 (1998)

5. Arregui LM, Moyes DG, Lipmann J, Fatti LP
   Comparison of disease severity scoring systems in septic shock. Crit Care Med 19: 1165-1171 (1991)

6. Asimakopoulos G
   Mechansims of the systemic inflammatory response. Perfusion 14: 269-277 (1999)

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

8. Barriere, SL, Lowry, SF
   An overview of mortality prediction in sepsis. Crit Care Med 23: 376-393 (1995)

9. Bassenge E
Clinical relevance of endothelium-derived relaxing factor (EDRF). Br J Clin Pharmacol 34 (Suppl. 1): 37S-42S (1992)

10. Bennett-Guerrero E, Ayuso L, Hamilton-Davies C, White WD, Barclay R, Smith PK, King SA, Muhlbaier LH, Newman MF, Mythen MG
Relationship of preoperative antiendotoxin core antibodies and adverse outcomes following cardiac surgery. JAMA 277: 646-650 (1997)

11. Becker RB, Zimmermann JE, Knaus WA, Wagner DP, Sennef MG, Draper EA, Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD
The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource and mortality after coronary bypass surgery. J Cardiovasc Surg 36 (1): 1-11 (1995)

12. Bein T, Unertl K
Möglichkeiten und Grenzen von Score-Systemen in der Intensivmedizin. Anästesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 28:476-83 (1993)

13. Betschart M
Was kostet ein Pflegetag auf der chirurgischen Intensivstation des Kantonsspitals St. Gallen? Schw Med Wochenschr 125 (Suppl. 73) S7 (1995)

14. Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E
Increased preoperative C-reactive (CRP)-values without signs of infection and complicated course after cariopulmonary bypass (CPB)-operations. Eur J Cardio-thoracic Surg 13: 541-545 (1998)

15. Boeken U, Feindt P, Mohan E, Zimmermann N, Micek M, Kalweit G, Gams E
Post-perfusion syndrome and disturbed microcirculation after cardiac surgery: the role of angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Thorac Cardiovasc Surg 47: 347-351 (1999)

16. Boldt J, Müller M, Heesen M, Papsdorf M, Hempelmann G
Does age influence circulating adhesion molecules in the crtically ill? Crit Care Med 1: 95-100 (1997)

17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ
Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 101: 1644-1655 (1992)

18. Bone RC
Toward the theory regarding the pathogenesis of the systemic inlammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 24: 163-172 (1996)

19. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA
Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 112: 225-43 (1997)

20. Boyd O, Grounds RM
Physiological scoring systems and audit. Lancet 341: 1573-1574 (1993)

21. Boyle EM Jr, Pohlmann TH, Johnson MC, Verrier ED
The systemic inflammatory response. Ann Thorac surg 64: S31-37 (1997)

22. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B
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 (1995)

23. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A
Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in diabetes. J Clin Invest 87: 432-438 (1991)

24. Burchardi H
Brauchen wir die Vorhersage des „Outcome“ in der Intensivmedizin ? Anästh Intensivmed 36:153-160 (1995)

25. Burns SM, Ryan B, Burns JE
The weaning continuum use of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III, Burns Weaning assessment Program, Therapeutic Intervention Scoring System, and Wean Index scores to establish stages of weaning. Crit Care Med 28. 2259-2267 (2000)

26. Butler J, Rocker GM, Westaby S
Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 55: 552-229 (1993)

27. Castella X, Artigas A, Bion JF, Kari A
A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: Results of a multicenter, multinational study. Crit Care Med 23: 1327-1332 (1995)

28. Chang RWS, Bihari DJ
Outcome prediction for the individual patient in the ICU.Unfallchirurg 97:199-204 (1994)

29. Chang RWS, Jacobs S, Lee B
Predicting outcome among intensive care unit patients using computerised trend analysis of daily APACHE II scores corrected for organ systems failure. Intensive Care Med 14:558-566 (1988)

30. Charlson ME, Ales KL, Simon R, MacKenzie CR
Why predictive indexes perform less well in validation studies. Is it magic or methods? Arch Intern Med 147: 2155-2162 (1987)

31. Clinical Process Improvement: Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Clinical Benchmarking Database
Report no. 3 Oack Brook, IL, University HealthSystem Consortium: Clinical Practice Advancement Center (1998)

32. Coronado BE, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP
Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study. J Am Coll Cardiol 29: 1490-1496 (1997)

33. Cox CS, Allen SA, Brennan M
Analysis of intestinal microvascular permeability associated with cardiopulmonary bypass. J Surg Res 83: 19-26 (1999)

34. Cremer, J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, Haverich A, Schlag G, Borst HG
Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg 61: 1714-1720 (1996)

35. Christiakis GT, Fremes SE, Koch FP, Harwood S, Juhasz S, Sharpe E, Deemar KA, Hamilton C, Chen E, Rao V, Chang G, Goldman BS
Determinants of low systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 58: 1040-1049 (1994)

36. Christensen VB, Tonnesen E, Sorensen IJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB
Effects of anesthesia based on high versus low doses of opioids on acute phase cytokine and acute phase protein levels in patients undergoing cardiac surgery. Acta Anesthesiol Scand 41: 1-8 (1997)

37. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara L
Therapeutic Intervention Scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. Crit Care Med 2: 57-60 (1974)

38. Cullen DJ
Results and costs of intensive care. Anesthesiology 47: 203-216 (1977)

39. Danner RL, Ellin RJ, Hosseini JM, Wesley RA, Reilly JM, Parillo JE
Endotoxemia in human septic shock. Chest 99: 169-175 (1991)

40. Dick W, Pehl S, Tsanova I, Heinrichs W, Brost F, Eich P
Therapeutic Intervention Scoring System (TISS). Untersuchung zur Bemessung des Pflegezeitaufwandes auf einer interdisziplinären operativen Intensivbehandlungsstation. Anästhesiol Intensivmed 31: 18-21 (1990)

41. Diehl JM, Staufenbiel T
Statistik mit SPSS für Windows, 1. Auflage, Verlag Dietmar Klotz, Eschborn (1997)

42. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M
Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience. Ann Thorac Surg 57: 12-19 (1994)

43. Elgebaly SA, Houser SL, El Kerm AF, Doyle K, Gillies C, Dalecki K
Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. Ann Thorac Surg 57: 391-396 (1994)

44. Falk V, Walther T, Diegeler A, Mohr FW
Stellenwert von Scoringsystemen in der Herzchirurgie. Langenbecks Arch Chir (Suppl II): 303-306 (1996)

45. Fery-Lemonnier E, Landais P, Loirat P, Kleinknecht D, Brivet F
Evaluation of severity scoring systems in ICUs- translation, conversion and definition ambiguities as a source of inter-observer variability in APACHE II, SAPS II and OSF. Intensive Care Med 21: 356-360 (1995)

46. Fink MP
Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. Crit Care Med 19: 627-638 (1991)

47. Fitzpatrick MA, Dodd M, Schoevers D, Tracey E
Do management algorithms improve chest pain triage? Med J Aust 171(8): 396-397 (1999)

48. Ford EG, Baisden CE, Matteson ML, Picone AL
Sepsis after coronary bypass grafting: evidence for loss of the gut mucosal barrier. Ann Thorac Surg 52: 514-517 (1991)

49. Frering B, Philipp I,Ddehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM
Circulating cytokines in poatients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 108: 636-641 (1994)

50. Frutiger A
Qualitätssicherung in der Intensivmedizin: die Situation in der Schweiz. Schw Med Wochenschr 129: 1592-1599 (1999)

51. Fujishima S, Aikawa N
Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. Intensive Care Med 21: 277-285 (1995)

52. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR
The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. Anesth Analg 86: 1289-1293 (1998)

53. Geissler HJ, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Régnier F, Mehlhorn U, Südkamp M, deVivie ER
Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. Eur J Cardio-thorac Surg 17: 400-406 (2000)

54. Gemke RJBJ, Bonsel GJ, McDonald J, van Vught AJ
Patient characteristics and resource utilisation in pediatric intensive care. Arch Dis Child 71: 291-296 (1994)

55. Girotti MJ, Brown SJL
Factors predicting discharge from intensive care: a canadian experience.
Can Anaesth Soc J 33:294-299 (1985)

56. Goldhill DR, Withington PS
The effect of casemix adjustment on mortality as predicted by APACHE II. Intensive Care Med 22: 415-419 (1996)

57. Grünenefelder J, Zünd G, Schoeberlein A, Maly FE, Schurr U, Guntli S, Fischer K, Turina M
Modified ultrafiltation lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. Eur J Cardio-Thorac Surg 17: 77-83 (2000)

58. Hamilton-Davies C, Barclay GR, Cardigan RA, McDonald SJ, Purdy G, Machin SJ, Webb AR
Relationship between preoperative endotoxin immune status, gut perfusion, and outcome from valve replacement surgery. Chest 112: 1189-1196 (1997)

59. Hanley JA, Mc Neil BJ
The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. Radiology 143: 29-36 (1982)

60. Hannan EL, Kilburn H Jr, O´Donnell JF, Lukacik G, Shields EP
Adult open heart surgery in New York State: an analysis of risk factors and hospital mortality rates. JAMA 264: 2768-2774 (1990)

61. Harig F, Feyrer R, Mahmoud F, Blum U, von der Emde J
Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin. Thorac Cardiovasc Surg 47: 111-118 (1999)

62. Harrell FE, Lee KL, Mark DB
Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing costs. Stat Med 15: 361-387 (1996)

63. Hattler BG, Madia C, Johnson C, Armitage JM, Hardesty RL, Kormos RL, Payne DN, Griffith BP
Risk stratification using the Society of Thoracic Surgeons program. Ann Thorac Surg 52: 1348-1352 (1994)

64. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernhard GR, Russell JA
A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. Chest 104: 230-35 (1993)

65. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ
Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 89: 93-104 (1998)

66. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranadi L
Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary bypass patients. JAMA 267: 2344-2348 (1992)

67. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Lee JR, Starr NJ, Knaus WA, Cosgrove DM
ICU Admission Score for Predicting Morbidity and Mortality Risk After Coronary Artery Bypass Grafting. Ann Thorac Surg 64: 1050-1058 (1997)

68. Higgins TL
Quantifying risk and assessing outcome in cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 12: 330-340 (1998)

69. Hill GE
Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? J Cardiothorac Vasc Anesth 12 (2 Suppl 1): 21-25 (1998a)

70. Hill GE, Pohorecki R, Whitten CW
Plasma lipid concentations correlate inversly with CPB-induced interleukin-6 release. Can J Anaesth 45: 509-514 (1998b)

71. Hirsh PD, Campbell WB, Willerson JT, Hillis LD
Prostaglandins and ischemic heart disease. Am J Med 71: 1009-1026 (1981)

72. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, Thompson B, Steingart R, Knatterud G, Braunwald E, for the TIMI investigators
Outcome and profile of women amd men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. J Am Coll Cardiol 30: 141-148 (1997)

73. Hoffmann N
Simulation Neuronaler Netze. Braunschweig: Vieweg, 1. Auflage, S. 114-131 (1991)

74. Holzheimer RG, Molloy RG, Görlach H, Wilkert S, Hehrlein F
IL-6 and TNFα release in association with neutophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. Infection 22: 37-42 (1994)

75. Hosmer DW, Lemeshow S
Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons, p. 25-26 (1989)

76. Johnson MR
Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: Are we any closer to understanding the enigma? Crit Care Med 27: 1048-1050 (1999)

77. Khabar KS, elBarbary MA, Khouqueer F, Devol M, el-Gains S, el-Halees Z
Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/ multiple organ dysfunction syndromes. Clin Immunol Immunopathol 85: 97-103 (1997)

78. Keene R, Cullen DJ
Therapeutic Intervention Scoring System: Update 1983: Crit Care Med 11: 1-3 (1983)

79. Kern H, Kox WJ
Impact of standard procedures and clinical standards on cost-effectiveness and intensive care unit performance in adult patients after cardiac surgery. Intensive Care Med 25: 1367-1373 (1999)

80. Kern H, Johnen W, Braun J, Frey B, Rüstow B, Kox WJ, Schlame M
Origin of heparin-induced phospholipase A2 during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 91: 528-532 (2000)

81. Kern H, Redlich U, Hotz H, v. Heymann C, Grosse J, Konertz W, Kox WJ
Risk factors for prolonged ventilation after cardiac surgery using APACHE II, SAPS II, and TISS- comparison of three different models. Intensive Care Med 27: 407-415 (2001a)

82. Kern H, Wittich R Rohr U, Kox WJ, Spies CD
Increased endothelial injury in septic patients with coronary artery disease. Chest 119 : 874-883 (2001b)

83. Kirklin JK
Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 51: 529-531 (1991)

84. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE
APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 13:818-829 (1985a)

85. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE
Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 202: 685-693 (1985b)

86. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmermann JE, Berger M, Bastsos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, Harrell FE
The APACHE III prognostic system : risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 100: 1619-1636 (1991)

87. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, Wagner DP
Evaluation of definitions for sepsis. Chest 101: 1656-1662 (1992)

88. Knaus WA, Harrell FE, Fisher CJ, Wagner DP, Opal SM, Sadoff JC, Draper EA, Walawander CA, Conboy K, Grasela TH
The clinical evaluation of new drugs for sepsis : a prospective study design based on survival analysis. JAMA 270:1233-1241 (1993)

89. Kondruweit M, Deng M, Roeder N, Middelbergt D, Hammel D, Scheld HH
Anwendung des modifizierten Cleveland Score in einer herzchirurgischen Klinik. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 3: 8-10 (1996)

90. Kotani N, Hashimoto H, Sessler D, Muaoka M, Wang JS, O´Connor MF, Matsuki A
Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. Anesth Analg 90: 1039-1045 (2000)

91. Kox WJ, Wauer H
Grenzen der Intensivmedizin. Zentralbl Chir 121: 515-520 (1996)

92. Kress HG, Gehrsits P, Elert O
Predictive value of skin testing, neutrophil migration and C-reactive protein for postoperative infections in cardiopulmonary bypass patients. Acta Anaesthesiol Scand 31: 397-404 (1987)

93. Kristof AS, Magder S
Low systemic vascular resistance state in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 27: 1121-1127 (1999)

94. Krongrad A, Lai S
Artificial neuronal networks in urology: con. Urology 54: 949-951 (1999)

95. Kuhn C, Müller-Werdan U, Schmitt DV, Lange H, Pilz G, Kreuzer E, Mohr FW, Zerkowski HR, Werdan K
Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988-1990: the ESICS-study pilot project. Eur J Cardio-Thorac Surg 17: 30-37 (2000)

96. Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW
Comparison of clinical assessment with APACHE II for predicting mortality risk in patients admitted to a medical intensive care unit. JAMA 260: 1739-1742 (1988)

97. Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, Merin G
Serum levels of IL-1, Il-6 and tumor necrosis factors in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy. Clin Exp Immunol 89: 255-260 (1992)

98. Le Deist F, Menasche P, Bel A, Lariviere J, Piwnica A, Bloch G
Patterns of changes in neutrophil adhesion molecules during normothermic cardiopulmonary bypass. A clinical study. Eur J Cardiothorac Surg 10: 279-283 (1996)

99. Lee KL, Pryor DB, Harrell FE, Califf RM, Behar VS, Floyd WL, Morris JJ, Waugh RA, Whalen RE, Rosati RA
Predicting outcome in coronary disease. Statistical models versus expert clinicians. Am J Med 80: 553-560 (1986)

100. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitsch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D
A simplified acute physiology score for ICU patients. Crit Care Med 12: 975-977 (1984)

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

102. Lilliefors WH
On the Kolmogorov-Smirnov test for Normality with mean and variance unknown. J of the American Statistical Association 62: 399-402 (1967)

103. Little JP, Oduro A, Ghosh S
Length of intensive care and outcome after cardiac surgery.Lancet 345: 729 (1995)

104. Livingston BM, MacKirdy FN, Howie JC, Jones R, Norrie JD
Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. Crit Care Med 28: 1820-1827 (2000)

105. Loick HM, Mölhoff T, Berendes E, Hammel D, Van Aken H
Influence of enoximone on systemic and splanchnic oxygen utilization and endotoxin release following cardiopulmonary bypass. Intensive Care Med 23: 267-275 (1997)

106. Loop FD
You are in charge of cost. Ann Thorac Surg 60: 1509-1512 (1995)

107. Ludmer PL
Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholin in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 315: 1046-1051 (1986)

108. Mälstam J, Lind L
Therapeutic Intervention Scoring system (TISS)- a method for measuring workload and calculating costs in the ICU. Acta Anaesthesiol Scand 36: 758-763 (1992)

109. Marie C, Muret J, Fitting C, Losser MR, Payen D, Cavaillon JM
Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophiles in septic and nonseptic inflammatory response syndrome. Blood 91: 3439-3446 (1998)

110. Marshall J, Sweeney D
Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. Arch Surg 125: 17-23 (1990)

111. Martinez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina J, Fuentes T, Moro J
Endogenous endotoxinemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. Intensive Care Med 23: 1251-1257 (1997)

112. Mazer CD, Byrick RJ, Sibbald WJ, Chovaz PM, Goodmann SJL, Girotti MJ, Hall JK, Pagliarello J
Postoperative utilization of critical care services by cardiac surgery: A multicenter study in the Canadian healthcare system. Crit Care Med 21: 851-859 (1993)

113. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Commitee
Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies. Crit Care Med 20: 864-74 (1992):

114. Menasche P, Haydar S, Peynet J, Du Buit C, Merval R, Bloch G, Tedgui A
A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: the temperature dependent release of catokines. J Thorac Cardiovasc Surg 107: 293-299 (1994)

115. Menasche P
The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. Curr Opinion Cardiol 10: 597-604 (1995)

116. Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S
Severe sepsis in cardiac surgical patients. Eur J Surg 164: 217-222 (1998)

117. Miranda DR
Outcome assessment- TISS as a tool to evaluate cost-effectiveness of immunological treatment. Eur J Surg Suppl 584:51-55 (1999)

118. Moore FD
Therapeutic regulation of the complement system in acute injury states. Adv Immunol 56: 267-299 (1994)

119. Moore Jr FD, Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF
The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Ann Surg 208: 95-103 (1988)

120. Müller-Plathe O
Säure-Basen-Gleichgewicht und Blutgase. In: Thomas L (ed), Labor und Diagnose. Frankfurt: TH Books Verlagsgesellschaft, 5. Auflage, S. 327 (1998)

121. Müller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K
Cytokines and the heart – molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. R.G. Landes Company, Austin. Chapman & Hall, New York USA/ Springer, Heidelberg New York Tokyo 1996

122. Murkin JM
Cardiopulmonary bypass and the inflammatory response: a role for serine protease inhibitors? J Cardiothorac Vasc Anesth 11: 19-23 (1997)

123. Nakamura H, Kim DK, Philbin D, Peterson MB, Delvos F, Koski G, Bonventre JV
Heparin-enhanced plasma phospholipase A_2 activity and prostacyclin synthesis in patients undergoing cardiac surgery. J Clin Invest 95: 1062-1070 (1995)

124. Natanson C (moderator)
Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. Ann Intern Med 120 : 771-83 (1994)

125. Neugebauer E, Lefering R, Bouillon B
Die Bedeutung von Scores für die Therapieplanung und Therapiebeurteilung beim individuellen Intensivpatienten- Grundsätzliches. Arch Chir 113 (Suppl II):293-289(1996)

126. Nevalainen TJ
Serum phospholipases A_2 in inflammatory diseases. Clin Chem 39:2453-2459 (1993)

127. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, Coffin LN, Morton JR, Maloney CT, Nowicki ER, Levy DG, Tryzelaar JF, Hernandez F
Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary bypass graft surgery. Circulation 85: 2110-2118 (1992)

128. Ohri SK
Systemic inflammatory response and the splanchnic bed in cardiopulmonary bypass. Perfusion 11: 200-212 (1996)

129. Paiement B, Pelletier C, Dyrda I, Maille JG, Boulanger M, Taillefer J, Sahab P, Delorme M, Dupont E
A Simple Classification of the Risk in Cardiac Surgery. Can J Anaesth 30:61-68 (1983)

130. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Barnett CC, Silliman CC
Neutrophil priming and activation in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. New Horizons 4: 194-210 (1996)

131. Partrick DA, Moore EE, Fullerton DA, Barnett CC, Meldrum DR, Silliman CC
Cardiopulmonary bypass renders patienst at risk for multiple organ failure via early neutrophil priming and late neutrophil disability. J Surg Res 86: 42-49 (1999)

132. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD
A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart desease. Circulation 79 I3-I12 (1989)

133. Picone AL, Lutz CL, Finck C, Carney D, Gatto LA, Paskanik A, Searles B, Sneyder K, Nieman G
Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. Ann Thorac Surg 67:978-985 (1999)

134. Pilz G, Kääb S, Kreuzer E, Werdan K
Evaluation of definitions and parameters for sepsis assessment in patients after cardiac surgery. Infection 22: 8-17 (1994a)

135. Pilz G, Frauenberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, Seidel D
Early prediction of outcome in score-identified, post-cardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor p55 concentrations. Crit Care Med 24: 596-600 (1996)

136. Pilz G, Kreuzer E, Kääb S, Appel R, Werdan K
Early sepsis treatment with immunoglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients. Chest 105: 76-82 (1994b)

137. Pittet D
Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: Incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. Intensive Care Med 21: 302-309 (1995)

138. Pons JMV, Granados A, Espinas JA, Borras JM, Martin I, Moreno V
Assessing open heart surgery mortality in Catalonia (Spain) throug a predictive risk model. Eur J Cardio-thorac Surg 11: 415-423 (1997)

139. Prondzinsky R, Müller-Werdan U, Pilz G, Witthaut R, Stabenow I, Werdan K, Zerkowski HR
Systemische Entzündungsreaktionen extrakorporaler Verfahren (II): Der kardiopulmonale Bypass. Wien Klin Wochenschr 109: 346-353 (1997)

140. Riordan CL, Engoren M, Zacharias A, Schwann TA, Parenteau GL, Durham SJ, Habib RH
Resource utilization in coronary artery bypass operation: does surgical risk predict costs? Ann Thorac Surg 69: 1092-1097 (2000)

141. Rochell B, Roeder N
DRGs für Deutschland: Die Selbstverwaltung verständigt sich auf die australischen AR-DRGs als Basis für das künftige deutsche Patientenklassifikationssystem. Arzt und Krankenhaus, 8:1-16 (2000)

142. Roques F, Gabrielle F, Michel P, de Vincentiis C, David M, Baudet E
Quality of care in adult heart surgery: proposal for self-assessment approach based on a french multicenter study. Eur J Cardio-thorac Surg 9: 433-440 (1995)

143. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pinna Pintor P, Salomon R, Thulin L
Risk factors and outcome in european cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. Eur J Cardio-thorac Surg 15: 816-823 (1999)

144. Rowan KM, Kerr JH, Major E, Mc Pherson K, Short A, Vessey MP
Intensive Care Society's APACHE II study in Britain and Ireland-II: outcome comparison Of intensive care units after adjustment for case mix by the American APACHE II method. BMJ 307: 977-981 (1993)

145. Sakorafas GH, Tsiotos GG
Intra-abdominal complications after cardiac surgery. Eur J Surg 165: 820-827 (1999)

146. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snydman DR
Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. JAMA 278: 234-40 (1997)

147. Schlame M, Schmid AB, Haupt R, Rüstow B, Kox WJ
Study of platelet-activating factor acetylhydrolase in the perioperative period of patients undergoing cardiac surgery. Shock 9: 313-319 (1998)

148. Schöneburg E, Hansen N, Gawelczyk A
Neuronale Netzwerke. Haar: Markt & Technik, 1. Auflage, S. 90-100 (1990)

149. Scott BH
Opioids in cardiac surgery: cardiopulmonary bypass and inflammatory response. Int J Cardiol 64 [Suppl 1] S35-41 (1998)

150. Singer M, Myers S, Hall G, Cohen SL, Armstrong RF
The cost of intensive care: a comparison of one unit between 1988 and 1991. Intensive Care Med 20: 542-549 (1994)

151. Smith PK, Smith LR, Muhlbaier LH
Risk Stratification for Adverse Economic Outcomes in Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg 64: 61-63 (1997)

152. Spies CD, Kern H, Schröder T, Sepold H, Lang P, Stangl K, Sinha P, Schaffartzik W, Kox WJ, Jain U
Myocardial ischemia is associated with immune modulation and increased morbidity after noncardiac surgery. Anesthesiology (submitted 2001)

153. Stanojevic-Bakic N, Vuckovic-Dekic L, Radomirovic S, Juranic Z, Jovanovic N
The influence of surgery and anesthesia on lymphocyte functions in breast cancer patients: in vitro effects of indomethacin. Neoplasma 46: 54-60 (1999)

154. Star AR
Southwest internal medical conference : nitric oxide. Am J Med Sci 306: 348-358 (1993)

155. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parillo JE
The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. N Engl J Med 321: 280-287 (1989)

156. Tassani P, Richter JA, Barankay A, Braun SL, Haehnel C, Spaeth P, Schad H, Meisner H
Does high-dose methylprednisolone in aprotini-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypas grafting procedures? J Cardiothorac Vasc Anesth 13: 165-172 (1999)

157. Teasdale G, Jennet B
Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 2: 81-84 (1974)

158. Thompson MJ, Elton RA, Sturgeon KR, Manclarck SL, Fraser AK, Walker WS, Cameron EWJ
The Edinburgh cardiac surgery score survival prediction in the long stay ICU cardiac surgical patient. Eur J Cardiothorac Surg 8: 419-425 (1995)

159. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, Stafforini DM, Dietsch G, Schimpf B, Hooper S, Le Trong H, Cousens LS, Zimmerman GA, et al.
Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetyhydrolase. Nature 374:549-553 (1995)

160. Tremblay NA, Hardy JF, Perault J, Carrier M
A simple classification of the risk in cardiac surgery: the first decade. Can J Anaesth 40: 103-111 (1993)

161. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD, and the Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario
Multicenter validation of a risk index for hospital mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Circulation 91: 677-684 (1995)

162. Tuman KJ, Mc Carthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankowich AD
Morbidity and duration of ICU day after cardiac surgery; a model for preoperative risk assessment. Chest 102: 36-44 (1992)

163. Tuman KJ, McCarthy RJ, O´Connor CJ, Holm WE, Ivankovich AD
Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 80: 473-479 (1995)

164. Turner JS, Mudaliar YM, Chang RWS, Morgan CJ
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) scoring in a cardio-thoracic intensive care unit. Crit Care Med 19 1266-1269 (1991)

165. Turner JS, Morgan CJ, Thakrar B, Pepper JR
Difficulties in prediction outcome in cardiac surgery patients. Crit Care Med 23: 1843-1850 (1995)

166. Verrier ED, Shen I
Potential role of neutrophil anti-adhesion therapy in myocardial stunning, myocardial infarction, and organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. J Cradiol Surg 8: 309-312 (1993)

167. Vincent JL
Which therapeutic interventions in critical care medicine have been shown to reduce mortality in prospective, randomized, clinical trials? A survey of candidates for the Belgian Board Examination in Intensive Care Medicine. Crit Care Med 28: 1616-1620 (2000)

168. Wagner DP
Economics of prolonged mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 140: 14-18 (1989)

169. Wei JT, Tewari A
Artificial neuronal networks in urology: pro. Urology 54:945-948 (1999)

170. Weiss SJ
Tissue destruction by neutrophiles. N Engl J Med 320: 365-376 (1989)

171. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB
Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: Central role of the neutrophile. Br J Surg 78: 651-655 (1991)

172. Werdan K
The overall concept: immunglobulins as adjuvants for mediastinitis- does it make sense? Eur J Surg Suppl 584: 33-38 (1999)

173. Wernecke KD
Angewandte Statistik für die Praxis. Addison-Wesley, Bonn, Paris [u.a.], S. 166-168 (1995)

174. Westaby S
Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass: a systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. Intensive Care Med 13: 89-95 (1987)

175. Williams Jr TE, Fanning WJ, Benton Jr WC, Kakos GS, Miller RL, Esterline WJ, Hankins D
What is the marginal cost for marginal risk in cardiac surgery? Ann Thorac Surg : 1969-1971 (1998)

176. Wong DT, Cheng DCH, Kustra R, Tibshirani R, Karski J, Carroll-Monro J, Sandler A
Risk factors of delayed extubation, prolonged length of stay in the intensive care unit, and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: a new cardiac risk score. Anesthesiology 91: 936-944 (1999)

177. Yilmaz M, Ener S, Akalin H, Sagdic K, Serdar OA, Cengiz M
Effect of low-dose methyl prednisolone on serum cytokine levels following extracorporal circulation. Perfusion 14: 201-206 (1999)

178. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE, Wortel CH, Fink MP, Dellinger RP, Teng NNH, Allen IE, Bergher HJ, Knatterud GL, Lobuglio AF, Smith CR
Treatment of gram-negative bacteriemia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. New Engl. J Med 324: 429-436 (1991)

179. Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Sun X, Hakim RB, Nystrom PO
A comparison of risk and outcomes for patients with organ system failure : 1982-1990. Crit Care Med 24: 1633-1641 (1996)

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Gemäß der Habilitationsordnung der Charité:

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungensverfahren anhängig sind,

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt und die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind

- und mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 12.03.2001

Dr. med. Hartmut Kern

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. Dr. med. Wolfgang J. Kox, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin der Charité (Campus Mitte), für seine fördernde Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit sowie für die kontinuierliche Beratung und kritische Durchsicht des Manuskripts.

Mein besonderer Dank gilt darüberhinaus der leitenden Oberärztin Frau Professor Dr. med. Claudia Spies für Ihre Unterstützung und die kritische Begleitung bei der Fertigstellung einiger der in dieser Schrift vorgestellten Untersuchungen. Herrn PD Dr. med. Michael Schlame danke ich für seine klinische Kooperation in der Zeit der gemeinsamen Arbeit auf der ITS III und seine Geduld bei der Hilfestellung zur Bearbeitung biochemischer Fragestellungen. Herrn Professor Dr. rer. nat. Bernd Rüstow und allen Mitarbeitern seines Labors danke ich für die Möglichkeit zur biochemischen Arbeit und die kritischen Anmerkungen bei der Bearbeitung biochemischer Fragestellungen.

Zu großem Dank bin ich auch Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Konertz (Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie) verpflichtet, der es mir ermöglichte, die vorgestellte Untersuchung am gemeinsamen Patientengut durchzuführen.

Herrn Professor Dr. Klaus-Dieter Werneke (Institut für Biometrie) sowie seinem Mitarbeiter Herrn Dr. Henning Cammann möchte ich für die Beratung und praktische Hilfe bei der statistischen Auswertung der Arbeit sehr herzlich danken. Für die jahrelange, unkomplizierte Betreuung in statistischen Fragen danke ich besonders Herrn Dr. rer. nat. Heinz Redlich (Zentrum für Information und Kommunikation an der Universität Potsdam).

Herrn Tony Chang danke ich für die Unterstützung beim Aufbau der Datenbank und der Datenverwaltung. Meinem Doktoranden Herrn Dr. med. Uwe Redlich danke ich für sein Engagement weit über seine Doktorarbeit hinaus und seine Mitarbeit bei der Verwaltung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datenbank. Ich bedanke mich darüberhinaus bei ihm und meinem Kollegen Herrn Dr. med. Torsten Schröder für die Anregungen und Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Auswertung.

Mein Dank gilt allen ärztlichen Mitarbeitern in der Abteilung, die mir durch ihre klinische Mehrarbeit die Möglichkeit zur Fertigstellung dieser Arbeit gegeben haben. Stellvertretend

möchte ich meinen Kollegen Frau Dr. med. Ute Rohr, Herrn Dr. med. Jochen Grosse, Herrn Dr. med. Jan Braun sowie Herrn Dr. med. Christian von Heymann besonders danken. Zu großem Dank bin ich allen Plegekräften der ITS III verpflichtet, die trotz der hohen Arbeitsbelastung durch ihre exzellente Pflege der kardiochirurgischen Patienten sowie die lückenlose Datenerfassung einen bedeutenden Anteil an dieser Arbeit geleistet haben.

Ich bin mir bewußt, daß ich ohne die Unterstützung meiner Familie das Vorhaben nicht hätte durchführen und fertigstellen können. Deshalb gebührt mein herzlichster Dank meiner Frau Edit und meinen Kindern Niels und Leonie. Ihre liebevolle und verständnisvolle Unterstützung, aber auch ihre konstruktive Kritik waren von unschätzbarem Wert für das Gelingen des Vorhabens.