

**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

**Klinik für Intensivmedizin**

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Kluge

**Der chronische Intensivpatient**

**Demografie und Outcome von Patienten, die 90 Tage oder länger auf der  
Intensivstation behandelt wurden.**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**vorgelegt von:**

**Dorothee Amann aus Emmendingen**

**Hamburg 2018**

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 05.06.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Kluge

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Matthias Augustin

1	Inhaltsverzeichnis	
1	INHALTSVERZEICHNIS .....	3
2	EINLEITUNG.....	7
2.1	Entwicklung der Intensivmedizin .....	7
2.2	Aufgabe der intensivmedizinischen Behandlung.....	7
2.3	Intensivmedizin in der Bundesrepublik Deutschland .....	8
2.4	Der chronische Intensivpatient oder Chronic Critical Illness.....	8
2.4.1	Chronische Erkrankungen.....	9
2.4.2	Chronische Niereninsuffizienz.....	9
2.4.3	Weaning und prolongierte Beatmung.....	10
2.5	Langzeittherapie auf der Intensivstation in der Literatur.....	10
3	DIE FRAGESTELLUNG .....	13
4	MATERIAL UND METHODEN .....	14
4.1	Studiendesign .....	14
4.2	Ethik-Kommission.....	14
4.3	Das Studienzentrum (UKE) .....	14
4.4	Datenerhebung .....	16
4.4.1	Das klinikinterne Patientendatenmanagementsystem ICM .....	16
4.4.2	Zusätzliche Datenquellen.....	17
4.4.3	Patientenselektion.....	17
4.4.4	Demographische und klinische Parameter.....	17
4.4.5	Erhobene Scores .....	17
4.4.6	Follow-up .....	22
4.5	Datenanalyse und Statistik.....	23
5	ERGEBNISSE .....	25
5.1	Patientenkollektiv .....	25
5.1.1	Demographische Daten .....	25
5.1.2	Vorerkrankungen bei Aufnahme auf die Intensivstation.....	27
5.1.3	Aufnahmeindikation und Fachgruppe.....	28
5.1.4	Scoring.....	29
5.2	Laborchemische Blutuntersuchung und Blutgasanalyse am Aufnahmetag30	
5.3	Therapie auf der Intensivstation .....	31

5.4	Statistische Auswertung nach 90 und 365 Tagen Langzeit-Intensivtherapie 33	
5.5	Überlebenszeitanalyse.....	39
5.5.1	Univariate und multivariate Cox-Regression .....	39
5.5.2	Receiver Operating Characteristics bezogen auf das Alter.....	40
5.5.3	Kaplan-Meier-Darstellung .....	42
5.6	Entlassung von der Intensivstation.....	44
5.7	Sterblichkeit auf der Intensivstation.....	45
5.8	Follow-Up nach Entlassung.....	46
5.9	Funktionelles Outcome.....	47
6	DISKUSSION .....	48
6.1	Die Studie.....	48
6.2	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Chronical Critical Illness .....	51
6.3	Patientenalter .....	51
6.4	Operative versus konservative Aufnahme.....	52
6.5	Der SOFA . Score und SAPS II.....	54
6.6	Krankenhaus . Sterblichkeit und funktionelles Outcome .....	56
6.7	Limitationen der Studie.....	58
7	ZUSAMMENFASSUNG .....	59
8	SUMMARY .....	60
9	ANHANG.....	61
10	LITERATURVERZEICHNIS.....	64
11	DANKSAGUNG .....	68
12	LEBENS LAUF .....	69
13	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charlson Comorbidity Index.....	18
Tabelle 2: Simplified Acute Physiology Score. ....	19
Tabelle 3: Sequential Organ Failure Assessment Score.....	20
Tabelle 4: Overall Performance Category Score (OPC).....	21
Tabelle 5: Cerebral Performance Category Scale (CPC). ....	22
Tabelle 6: Aufnahmediagnosen und Ursache für die Aufnahme auf die Intensivstation .....	28
Tabelle 7: Gemessene Laborparameter bei Aufnahme .....	30
Tabelle 8: Anzahl der transfundierten allogenen Blutprodukte. (IQR:Interquartile Range).....	32
Tabelle 9: Übersicht des Vergleichs zwischen Überlebenden und Verstorbenen und die statistische Berechnung ausgewählter Parameter an T90.....	35
Tabelle 10: Übersicht des Vergleichs zwischen Überlebenden und Verstorbenen und die statistische Berechnung ausgewählter Parameter an T365. ....	37
Tabelle 11: Univariate Regressionsanalyse nach Cox an T365. ....	39
Tabelle 12: Multivariate Regressionsanalyse nach Cox an T365. ....	40
Tabelle 13: Verteilung der Patienten nach OPC geordnet.....	47
Tabelle 14: Vergleich der chirurgischen versus konservativen Patienten.....	53
Tabelle 15: Erhobene Parameter. ....	62

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chronical Critical Illness aus Nelson et al., 2010 (7). ....	12
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten.....	26
Abbildung 3: Aufteilung der Patienten nach BMI. Legende: BMI Body Mass Index.....	27
Abbildung 4 SOFA Score am Aufnahmetag und an Tag 45 unterteilt nach Aufnahmegrund. Legende: SOFA Seuquential Organ Failure Assessment. ....	29
Abbildung 5: SAPS II Score unterteilt nach Aufnahmegrund. Legende: SAPS- Score Simplified Acute Physiology Score.....	30
Abbildung 6: Beatmungsdauer in Stunden. ....	31
Abbildung 7: ROC des Alters für 90+365 Tage Überleben. Legende: ROC Receiver Operating Characteristic.....	41
Abbildung 8: Kaplan Meier Überlebenskurve der chirurgischen und konservativen Patienten. ....	42
Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenskurve der Patienten mit und ohne Isolierungspflicht.....	43
Abbildung 10: Verlegung von der Intensivstation. ....	44
Abbildung 11: Verweildauer im Krankenhaus in Tagen.....	45
Abbildung 12: Verstorbene auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Liegedauer in Tagen im Zeitraum 2008-2016.....	46
Abbildung 13: Beschluss der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg. .	61

## Abkürzungsverzeichnis

ADVOS	Advanced Organ support
AKI	Acute Kidney Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area under the curve
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BVG	Bundesversorgungsgesetz
CCI	Chronic Critical Illness
COLD	Chronic Obstructive Lung Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPC	Cerebral Performance Category Score
CRP	C-reaktives Protein
CVVH	Continuous Veno-Venous Haemofiltration
CVVHD	Continuous Veno-Venous Haemodialysis
DRG	Diagnosis Related Group
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrate
FFP	Fresh Frozen Plasma
GdB	Grad der Behinderung
ICM	Integrated Care Manager
iLa	Interventional Lung Assist
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
KIM	Klinik für Intensivmedizin
LVAD	Left-Ventricular-Assist-Device
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
MRE	Multiresistente Erreger
NAMDRC	Association for Medical Direction of Respiratory Care
NIV	Nicht-Invasive Ventilation
OPC	Overall Performance Category Score
PCT	Procalcitonin
PDMS	Patient Data Management System
PICS	Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Relatives Risiko
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
SOP	Standard Operating Procedure
TK	Thrombozytenkonzentrat
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
vv/va	veno-arteriell/ veno-venös
WHO	World Health Organization

## 2 Einleitung

Die Lebenserwartung der in Deutschland lebenden Menschen steigt. Seit 1956 ist das durchschnittliche Sterbealter von 64 Jahren auf 78 Jahren im Jahr 2016 gestiegen. Grund hierfür ist unter anderem eine verbesserte medizinische Versorgung, die sich auf alle Bereiche der Medizin erstreckt. Auch im Bereich der Intensivmedizin hat der medizinische Fortschritt eine Verbesserung der Therapie erbracht. Mehr Patienten überleben die Akutphase der Erkrankung und können somit auch über einen längeren Zeitraum intensivmedizinisch behandelt werden.

### 2.1 Entwicklung der Intensivmedizin

Die Entwicklung der Intensivmedizin nimmt ihren Ursprung in den 1950-er Jahren, zu Zeiten der Polio-Epidemie. Angesichts der vielen Patienten, die durch eine Polioerkrankung mit konsekutivem respiratorischen Versagen verstarben, kam der Anästhesist Dr. Bjorn Ibsen in Kopenhagen, auf die Idee in Zusammenarbeit mit verschiedenen Ärzten und Pflegekräften, eine konzentrierte Versorgung der Patienten zu etablieren. Mithilfe hunderter Medizinstudenten, die für eine dauerhafte manuelle Überdruckbeatmung der tracheotomierten Patienten sorgten, konnte die Mortalität von 80 % auf 40 % gesenkt werden. Dieses Vorgehen gilt als die Geburtsstunde der Intensivmedizin (2).

### 2.2 Aufgabe der intensivmedizinischen Behandlung

Im Falle einer oder mehrerer ausgefallener oder gestörter Organ- und Körperfunktionen, die eine akute Bedrohung des Lebens darstellen, muss ein Patient intensivmedizinisch betreut werden. Dabei soll mithilfe ärztlicher und pflegerischer sowie medizintechnischer und medikamentöser Behandlung dem Patienten die Zeit gegeben werden, um eine Wiedergenesung zu erreichen. Das Ziel der Intensivmedizin ist dabei ein kurativer Ansatz, auch wenn die Restitutio ad integrum nicht immer zu erreichen ist (3).

Die Therapie auf der Intensivstation ist mit hohem Personaleinsatz und Materialverbrauch verbunden und daher einer der kostenintensivsten Bereiche in der stationären Medizin (4, 5).

### 2.3 Intensivmedizin in der Bundesrepublik Deutschland

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es insgesamt 1951 Krankenhäuser zur medizinischen Versorgung der Einwohner.

60 % davon halten Betten für die intensivmedizinische Behandlung vor. Im Jahr 2016 wurden 2.162.221 Fälle mit insgesamt 8.112.930 Behandlungstagen versorgt. Das entspricht einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,75 Tagen. Ein knappes Fünftel dieser Behandlungsfälle (20 %) wurde beatmet (6).

### 2.4 Der chronische Intensivpatient oder Chronic Critical Illness

Durch die Verbesserung der medizinischen Versorgung hat sich das Outcome von akuten Erkrankungen deutlich verbessert. Allerdings müssen ca. 5-10 % aller Intensivpatienten über einen längeren Zeitraum beatmet werden und ungefähr ein Drittel dieser Patienten wird ein chronischer Intensivpatient. Die Anzahl der Patienten, die eine prolongierte intensivmedizinische Therapie brauchen, hat sich in den letzten Dekaden deutlich erhöht. Perspektivisch ist mit fortschreitendem Alter der *Babyboomer*-Generation mit einem weiteren Anstieg der Zahlen zu rechnen (7).

Ab wann eine intensivmedizinische Therapie als Langzeittherapie zu bezeichnen ist, ist bislang nicht geklärt, da es keinen klar definierten Grenzwert gibt. Auch in der Literatur wird die Bezeichnung sehr heterogen verwendet. In einigen Arbeiten wird bereits ab einer Behandlung von mehr als 24 bis 48 Stunden von einer prolongierten intensivmedizinischen Therapie gesprochen, in anderen Untersuchungen wurden Patienten mit mehr als 30 Tagen Behandlungsdauer auf der Intensivstation untersucht (8, 9).

Die Begriffsdefinition einer chronischen Erkrankung ist nicht einheitlich und ohne fest definierte Zeitdauer. Um die in dieser Erhebung untersuchten Patienten einzuordnen, muss erst eine Begriffserklärung der chronischen Erkrankung erfolgen.

#### 2.4.1 Chronische Erkrankungen

Nicht übertragbare, chronische Krankheiten (NCDs) einschließlich Herzerkrankungen, Schlaganfall, Krebs, Diabetes und chronische Lungenerkrankungen sind laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für 70 % aller Todesfälle weltweit verantwortlich (10).

In Deutschland wird nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses eine chronische Erkrankung noch näher definiert.

- Es liegt eine Pflegebedürftigkeit der Pflegestufe 2 oder 3 bzw. Pflegegrad 4 nach dem zweiten Kapitel des Sozialgesetzbuch (SGB) XI vor.
- Es liegt ein Grad der Behinderung (GdB) von mindestens 60 % oder eine Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) von mindestens 60 % vor, wobei der GdB oder die MdE nach den Maßstäben des § 30 Abs. 1 BVG oder des § 56 Abs. 2 SGB VII festgestellt und zumindest auch durch die zugrundeliegende schwerwiegende chronische Erkrankung begründet sein muss.
- Es ist eine kontinuierliche medizinische Versorgung (ärztliche oder psychotherapeutische Behandlung, Arzneimitteltherapie, Behandlungspflege, Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln) erforderlich, ohne die nach ärztlicher Einschätzung eine lebensbedrohliche Verschlimmerung, eine Verminderung der Lebenserwartung oder eine dauerhafte Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die zugrundeliegende schwerwiegende chronische Erkrankung zu erwarten ist (11).

#### 2.4.2 Chronische Niereninsuffizienz

Eine zeitliche Definition als Übergang von einem akuten in einen chronischen Krankheitszustand existiert dagegen bei der Einteilung des Nierenversagens. Eine chronische Niereninsuffizienz ist demnach definiert als eine Alteration der Nierenstruktur- oder funktion für mehr als 3 Monate (12).

Da diese Definition einen klaren Zahlenwert angibt, wurde für diese Studie der Grenzwert von 90 Tagen gewählt.

### 2.4.3 Weaning und prolongierte Beatmung

In der Beschreibung des Langzeit-Intensivpatienten werden häufig das Weaningversagen und die prolongierte Beatmung als Charakteristika herangezogen.

Das erfolgreiche Weaning oder Weaningversagen ist klar definiert:

- Erfolgt eine Extubation und im Anschluss für 48 Stunden keine ventilatorische Unterstützung, so ist von einem Weaningerfolg zu sprechen. Dementsprechend ist ein Weaningversagen definiert, wenn es entweder keinen erfolgreichen Spontaneous Breathing Trial gibt, eine Reintubation/Rekanülierung innerhalb von 48 Stunden erfolgen muss oder aber der Patient verstirbt (13).

Der Begriff der Langzeitbeatmung ist bisher ohne einen zeitlichen Grenzwert beschrieben. Allerdings wird häufig der Beschluss der National Association for Medical Direction of Respiratory Care (NAMDRC) aus dem Jahr 2005 angewandt:

- Erfolgt an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eine mechanische Ventilation für mehr als 6 Stunden am Tag, ist von einer prolongierten Beatmung zu sprechen (14, 15).

Dabei kann davon ausgegangen werden, dass ungefähr 10 % aller Intensivpatienten eine prolongierte Beatmungsphase haben, die an sich schon mit deutlich erhöhten Mortalität gekennzeichnet ist (16, 17).

### 2.5 Langzeittherapie auf der Intensivstation in der Literatur

Der Begriff der Langzeitintensivtherapie wird erstmals von Girard et al. (1985) verwendet. Dabei wird von der Chronic Critical Illness (CCI) als Langzeittherapie auf der Intensivstation gesprochen, allerdings ohne Festlegung von definierten Kriterien, sondern als reine Beschreibung eines Patientenkollektives (18).

Es gibt Versuche der Eingrenzung und Beschreibung von Patientencharakteristika und Therapieverläufen, die bisher noch nicht abschließend geklärt sind und auch eine konsentierete Definition ist nicht vorhanden.

Mit dem Versuch der genaueren Beschreibung dieses Diagnosenkomplexes, wird häufig die verlängerte Abhängigkeit von einer mechanischen Beatmung gesehen, also ein prolongiertes Weaning bzw. Weaningversagen (7, 19).

Ebenso wird versucht, das Ereignis der Tracheotomie als Übergang in eine CCI zu definieren, da es zum einen mittels der Diagnosis-Related-Group (DRG) der Tracheotomie (Tracheotomie, die aus anderen Gründen als eine Erkrankung im Hals-Nasen-Ohren-Bereich bei notwendiger Beatmung für mehr als 96 Stunden erfolgt) gut erfasst werden kann und zum anderen die Einschätzung der behandelnden Ärzte wiedergibt, dass der Patient in unmittelbarer Zukunft nicht als weaning-fähig angesehen wird (20).

Ob das Kriterium der prolongierten Beatmung oder der Tracheotomie als kennzeichnendes Kriterium für eine CCI wirklich ausreicht, bleibt fraglich. So wäre z.B. ein Patient nach Thoraxtrauma mit instabiler Thoraxwand und konsekutivem milden ARDS, ein Patient, der nach oben genannten Kriterien in die Gruppe CCI-Patienten einzuordnen wäre. Erfahrungsgemäß zeigt sich aber das Kollektiv der Traumapatienten nicht als Hauptgruppe der chronischen Intensivpatienten, auch weil es meist ein durchschnittlich jüngeres Patientenkollektiv ist und eine schnellere Genesung anzunehmen ist (21).

Für die Identifikation von Patienten mit einer Langzeittherapie bzw. CCI erscheint daher das Modell von Nelson et al. (2010) deutlich geeigneter. Hier wird das CCI durch eine Bündelung der Komorbiditäten, aktuellen Erkrankungen und erworbenen Defizite auf der Intensivstation dargestellt (7).

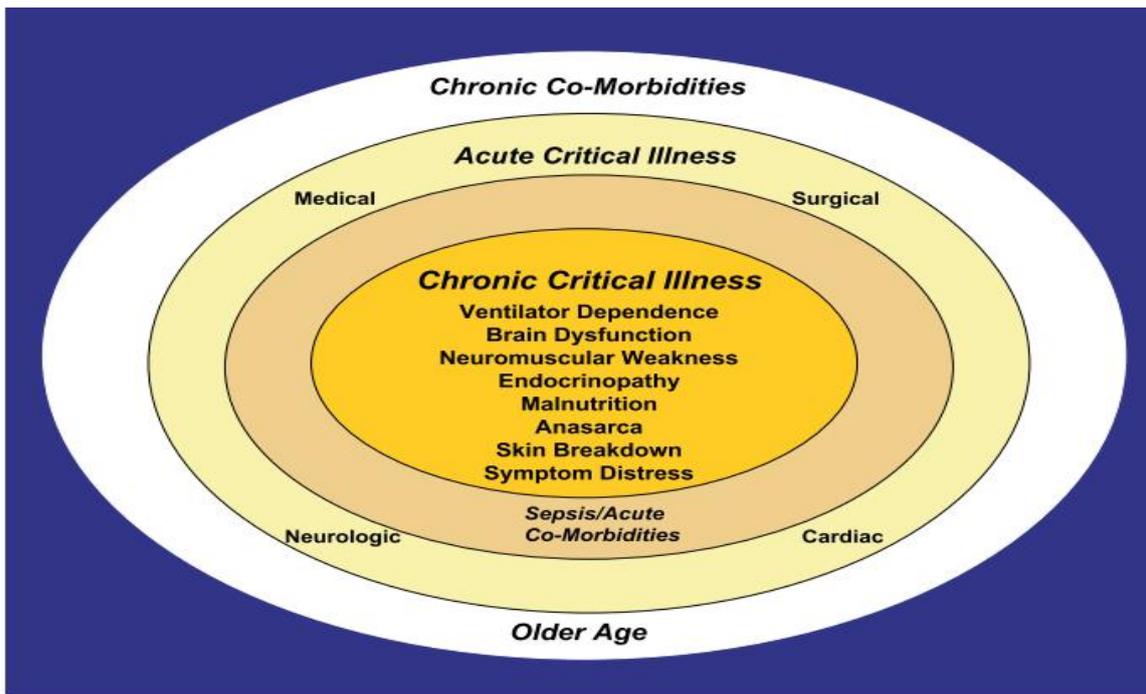


Abbildung 1: Chronical Critical Illness aus Nelson et al., 2010 (7).

Die in der Abbildung 1 dargestellten Koinzidenzen zeichnen ein Bild über den Zustand des Patienten vor Aufnahme auf die Intensivstation, der akuten Erkrankungen und der Ereignisse, die letztendlich in der Summe zu einer CCI führen.

Zunehmend zeigt sich auch, dass die Patienten, die eine längere Zeit auf der Intensivstation behandelt werden müssen, unter persistierender Inflammation, Immunsuppression und Katabolie (sPICS%o persistent inflammation and catabolism syndrome) leiden. Dadurch wiederum werden erneute Infektionen oder Organversagen begünstigt, wodurch ein Kreislauf aus intensivmedizinischer Behandlungsnotwendigkeit mit erworbenen immunologischen Defiziten entsteht (22).

Warum diese persistierenden Organausfälle bestehen, ist bisher noch nicht erklärbar. So scheint die Aufrechterhaltung der Homöostase zwischen immunologischer Reaktion und neuronaler Regulation zwar erheblich gestört zu sein, allerdings konnte daraus noch keine Verbindung zu der Organfunktionsstörung hergestellt werden (23).

Eine Beschreibung des chronischen Intensivpatienten, die in der Literatur zunehmend genannt wird, sind dabei neben der prolongierten Beatmung, das protrahierte Ein- oder Mehrorganversagen, die eingeschränkte immunologische Funktion mit konsekutiver Wundheilungsstörung, dem Verlust an Körpergewicht und der damit einhergehenden verlängerten Immobilität (24).

Diese Patienten brauchen über einen längeren Zeitraum eine anspruchsvolle, intensivmedizinische Therapie, die nicht selten von mindestens einem Organersatzverfahren (z.B. maschinelle Beatmung, Nierenersatzverfahren) begleitet ist (25).

Das gute funktionelle Outcome in diesem Patientenkollektiv ist mitunter sehr eingeschränkt und wird zwischen 10 . 20 % angegeben (26, 27).

Darüber hinaus ist dieses Patientenkollektiv aufgrund der Krankheitsschwere und Komplexität der Krankheitsverläufe ein Konsument von einem überproportionalen Anteil der Ressourcen des Gesundheitssystems (27).

### 3 Die Fragestellung

- Welche Eigenschaften hat das Patientenkollektiv, das sich einer prolongierten Intensivtherapie unterziehen muss?
- Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach mindestens 90 Tagen auf der Intensivstation?
- Welches Langzeit-Outcome ist zu erwarten und welche Faktoren könnten einen Einfluss haben?

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

Diese Arbeit stellt eine monozentrische, retrospektive, deskriptive Auswertung aller erwachsenen Patienten dar, die in dem Zeitraum 01.01.2008 bis 31.12.2016 für 90 Tage oder länger ununterbrochen auf einer der Intensivstationen des UKE, in der Klinik für Intensivmedizin, behandelt wurden.

Dabei sollte untersucht werden, aus welchen medizinischen Gründen die Patienten auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten, um welches Patientenkollektiv es sich handelt, welche Therapiemaßnahmen erfolgten, wie das Outcome war und wie sich im Falle eines Überlebens der weitere Verlauf darstellte .

Als Surrogatparameter für eine chronische Erkrankung wurde für diese Studie die Definition des chronischen Nierenversagens angenommen, und damit der Grenzwert von 90 Tagen festgelegt

### 4.2 Ethik-Kommission

Das geplante Vorhaben (WF-025/18) wurde der Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer gemeldet. Nach Beschluss der zuständigen Kommission ergab sich u.a. auf Grund der anonymisierten retrospektiven Datenerhebung keine Beratungszuständigkeit (siehe Anlage).

### 4.3 Das Studienzentrum (UKE)

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) betreibt mit seinen Kooperationspartnern 1721 Betten (Stand 2016) und versorgt jährlich mehr als 430.000 Patienten. Davon werden ca. 95.000 Patienten stationär behandelt.

Die Klinik für Intensivmedizin (KIM) ist mit 140 Betten einer der größten Klinikbereiche des UKE und umfasst 12 Intensivstationen für erwachsene Patienten.

Auf allen 12 Stationen erfolgt eine intensivmedizinische Basisversorgung, wie z.B. eine Monitorüberwachung, Katecholamintherapie oder nicht-invasive

Beatmung. Darüber hinaus wird der gesamte Bereich der chirurgischen und konservativen Intensivmedizin abgedeckt. Die Zuordnung der Patienten erfolgt den einzelnen fachlichen Schwerpunkten der Stationen entsprechend.

Patienten mit schweren kardialen Erkrankungen, die unter anderem mithilfe von passageren Organersatzverfahren wie veno-arteriellen Extrakorporalverfahren (vaECMO) oder aber auch linksventrikuläre Unterstützungssystemen (Impella®, Abiomed Aachen, Deutschland) (HeartWare® LVAD, Thoratec Cooperation, Pleasanton, Kalifornien, USA) therapiert werden müssen, erfahren eine interdisziplinäre Versorgung auf der kardiologischen oder kardiochirurgischen Intensivstation.

Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen werden sowohl nach elektiven Eingriffen (Bypass Versorgung, Klappenersatz/Rekonstruktionen) als auch nach Notfalleingriffen (thorakalen Aortendissektionen) auf der Station der kardiochirurgischen Intensivstation behandelt.

Im Falle eines schweren Lungenversagens (ARDS) werden Patienten aus dem gesamten norddeutschen Raum behandelt. Dafür steht rund um die Uhr ein mobiles ECMO-Implantationsteam zur Verfügung, das bei Notwendigkeit die Patienten in den zuweisenden Krankenhäusern abholt und zur Weiterbehandlung in die Klinik für Intensivmedizin transportiert, wo sie auf der ARDS-Station weiterbehandelt werden.

Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen, die im Verlauf ihrer Behandlung eine intensivmedizinische Therapie brauchen, werden möglichst auf der darauf spezialisierten Intensivstation behandelt. Darunter sind viele Patienten, die eine Knochenmarkstransplantation erhalten haben und als immunsupprimiert gelten.

Als größtes Transplantationszentrum in Norddeutschland werden regelmäßig Patienten mit akutem Leberversagen aufgenommen. Darüber hinaus werden Patienten nach stattgehabten Lungen-, Herz-, Nieren- oder Pankreastransplantation intensivmedizinisch betreut.

Patienten nach neurochirurgischen Eingriffen, nach intrazerebraler Blutung oder nach isolierten Schädel-Hirn-Trauma werden auf die neurochirurgische Intensivstation übernommen.

Auf der neurologischen Intensivstation werden schwerpunktmäßig Patienten mit Schlaganfällen und zerebralen Blutungen behandelt, zudem Patienten nach Embolektomien, wirbelsäulennahen Operationen oder im Falle weiterer akuter Erkrankungen wie z. B. Meningitis, Enzephalitis oder Myasthenia gravis betreut.

In der Klinik für Intensivmedizin werden pro Jahr mehr als 8.000 Patienten behandelt. Die durchschnittliche Liegedauer im Jahr 2017 betrug 6,14 Tage und ist in der Tendenz steigend (5,77 Tage im Jahr 2016) (28).

#### 4.4 Datenerhebung

Zur Identifizierung von Patienten mit einer Liegedauer von 90 Tage oder länger wurde das klinikinterne Patientenmanagementsystem (PDMS) *Integrated Care Manager* (ICM) (Version 9.1, Copyright © 1995-2017 Drägerwerk AG & Co KGaA, Lübeck, Deutschland) genutzt.

##### 4.4.1 Das klinikinterne Patientendatenmanagementsystem ICM

Das ICM ist eine elektronische Patientenakte, die im Bereich der Intensivmedizin genutzt wird. Analog zur klassischen Papierakte erfolgt die Dokumentation der Anamnese, der eingeleiteten Therapiemaßnahmen und der Diagnose, die zur Krankenhausaufnahme und im Verlauf zur Aufnahme auf die Intensivstation geführt haben.

In jeder Schicht erfolgt sowohl ärztlich, als auch pflegerisch eine Dokumentation der stattgehabten Ereignisse, Therapien und Präventionsmaßnahmen. Konsiliarische Beurteilungen oder Befunde von Interventionen können ins ICM übernommen werden. Weiter können alle laborchemischen, blutgasanalytischen und mikrobiellen Ergebnisse in dieser Akte eingesehen werden. Ebenso werden die Arztbriefe im ICM erstellt.

Diese elektronische Datenerfassung beginnt unmittelbar mit der Aufnahme des Patienten und speichert automatisch die gesamten gemessenen Parameter

sobald der Patient an eine Monitorüberwachung angeschlossen wurde. Entsprechend endet die Datenaufnahme mit der Beendigung der Überwachung, sei es durch Verlegung oder durch Versterben des Patienten.

#### 4.4.2 Zusätzliche Datenquellen

Falls notwendig erfolgte die Komplementierung der Daten aus der elektronischen Patientenakte Soarian Clinicals (Cerner Corporation, Kansas City, Missouri, USA) und Soarian Health Archives (Cerner, Corporation, Kansas City, Missouri, USA). Soarian® ist die elektronische Patientenakte, die nahezu alle Fachbereiche des UKE auf der Normalstation oder in der Notaufnahme nutzen.

#### 4.4.3 Patientenselektion

Mithilfe einer integrierten Suchfunktion im ICM wurden nun in dem oben genannten Zeitraum alle Patienten detektiert, die 90 Tage oder länger auf der Intensivstation behandelt wurden.

#### 4.4.4 Demographische und klinische Parameter

Es erfolgte die Sichtung der Patientenakten und eine Aufnahme von festgelegten demographischen und klinischen Parametern wie z.B.:

- Liegedauer auf der Intensivstation
- Alter, Geschlecht, Gewicht
- Hauptdiagnose, die zur Aufnahme auf die Intensivstation geführt hat
- Therapieverlauf (Beatmungsdauer, Dialyse oder Einsatz von Antiinfektiva)
- Laborparameter

Vorerkrankungen wurden, wenn möglich, nach vorhandenen Arztbriefen oder hausinterner Dokumentation erfasst. Die vollständige Aufstellung der erhobenen Parameter ist in Tabelle 15 dargestellt.

#### 4.4.5 Erhobene Scores

Zur Abschätzung der Morbidität und des Mortalitätsrisikos wurden anhand der Aktenlage verschiedene Scores erhoben.

#### 4.4.5.1 Der Charlson Comorbidity Index

Bei der Entwicklung des Charlson Comorbidity Scores wurde das Risiko, an einer Nebenerkrankung innerhalb von 12 Monaten zu versterben, in ein relatives Risiko umgewandelt. Anhand dieses relativen Risikos wird jeder Komorbidität eine Gewichtung mittels eines Punktwerts gegeben. 19 Komorbiditäten werden bewertet und auf einer Skala 0-6 gewichtet, so dass ein Gesamtwert von 0-37 möglich ist (29).

Wenn z.B. ein Patient mit einer diabetischen Nephropathie (Diabetes mit Endorganschaden, 2 Punkte) aufgenommen wird, so hat dieser Patient nur aufgrund dieser Vorerkrankung bereits ein relatives Risiko von 2,5-3,5 innerhalb eines Jahres zu versterben.

Der später modifizierte Score bezieht nun das Patientenalter mit ein, wobei bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, pro Dekade Lebenszeit ein Punkt hinzugerechnet wird (30).

Anhand dieses Wertes erfolgt eine Aussage über die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. das Risiko des Versterbens nach Aufnahme im Krankenhaus. Je niedriger dabei der Summenwert, desto höher die Überlebenswahrscheinlichkeit (31).

Der Charlson Comorbidity Index ist dabei einer der am besten validierten und am häufigsten angewandten Score der Komorbiditäten, um eine Aussage über die Krankenhausmortalität zu treffen (32).

*Tabelle 1: Charlson Comorbidity Index (29).*

<b>Punktwerte</b>	<b>Relatives Risiko</b>	<b>Diagnose</b>
<b>0 Punkte</b>	RR 1,2-1,5	Alter < 50 Jahre
<b>1 Punkt je Diagnose</b>	RR 1,5-2,5	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Demenz Cerebral-vaskuläre Erkrankung

		chronische pulmonale Erkrankung Bindegewebserkrankung Ulkus chronische Lebererkrankung Diabetes
<b>2 Punkte je Diagnose</b>	RR 2,5-3,5	Hemiplegie moderate oder schwere Nierenerkrankung Diabetes mit Endorganschäden Tumor Leukämie Lymphom
<b>3 Punkte je Diagnose</b>	RR 3,5-4,5	Moderate oder schwere Lebererkrankung
<b>6 Punkte je Diagnose</b>	RR >6	Metastasierender maligner Tumor, AIDS
<b>Alter</b>		< 50 Jahre 0 Punkte 50-59 Jahre 1 Punkt 60-69 Jahre 2 Punkte 70-79 Jahre 3 Punkte ≥ 80 Jahre 4 Punkte

Legende: RR: Relatives Risiko; AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

#### 4.4.5.2 Simplified Acute Physiology Score (SAPS)

Es erfolgte die retrospektive Erhebung des Simplified Acute Physiology Score (SAPS II). Dieser Score ist im europäischen Raum gut etabliert, um die Krankheitsschwere zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation zu beschreiben und das Mortalitätsrisiko einzuschätzen (33).

Es werden 12 physiologische Variablen, die Umstände der Aufnahme (elektiv versus notfallmäßig), das Alter und definierte Vorerkrankungen mittels eines Punktesystems gewichtet (34).

Dabei kann ein Punktwert zwischen 0-163 erreicht werden. Je höher die erreichte Punktezahl ist, desto schwerer ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Erhebung und dementsprechend erhöht das Risiko zu versterben (35).

Tabelle 2: Simplified Acute Physiology Score.

<b>Diverse</b>	<b>Vitalzeichen</b>	<b>Labor</b>	<b>Chronische Leiden</b>	<b>Art der Aufnahme</b>
----------------	---------------------	--------------	--------------------------	-------------------------

<b>Alter</b>	Herzfrequenz [1/min]	Serumharnstoff [g/l]	Metastasierende Neoplasie	Elektiv
<b>Invasive oder Nicht-invasive Beatmung</b>	Systolischer Blutdruck [mmHg]	Leukozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	Maligne hämatologische Erkrankung	Ungeplant operativ
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	Temperatur [°C]	Kalium [mmol/l]	AIDS	konservativ
<b>Urinmenge [l/d]</b>	Glasgow Coma Scale	Natrium [mmol/l]		
<b>Bilirubin [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>		Bicarbonat [mmol/l]		

#### 4.4.5.3 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Der SOFA-Score ist in der Intensivmedizin ein häufig genutzter und gut validierter Score für die Graduierung von Organfunktionseinschränkungen und dementsprechender Mortalitätsabschätzung (36).

Sechs verschiedene Organsysteme werden evaluiert (Oxygenierung = Lunge, Kreislaufsituation, Thrombozyten, Leberfunktion, zerebrale Funktion und Nierenfunktion) die jeweils mit 0 bis 4 Punkten bewertet werden. Je größer eine Organdysfunktion ist, desto höher die Punktzahl und dementsprechend auch das Mortalitätsrisiko (37).

Anhand der ersten Laborwerte bei Aufnahme auf der Intensivstation und den ersten gespeicherten Vitalparametern und dokumentierten Medikamentengaben erfolgte die Erhebung des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Darüber hinaus wurde in gleicher Weise am 45. Tag der Score erhoben.

Tabelle 3: Sequential Organ Failure Assessment Score.

<b>Lunge</b>	<b>ZNS</b>	<b>Herz/Kreislauf</b>	<b>Leber</b>	<b>Gerinnung</b>	<b>Niere</b>
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	Glasgow coma scale	mittlerer Blutdruck [mmHg] oder Einsatz von Vasopressoren	Bilirubin [mg/dl]	Thrombozyten [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	Serumkreatinin [mg/dl] oder Urinmenge [l/d]

#### 4.4.5.4 Overall Performance Category Score und Cerebral Performance Category Score

Der Overall Performance Category Score (OPC) reflektiert den kognitiven Zustand in Kombination mit der körperlichen Leistungsfähigkeit. Dieser Score gilt als Goldstandard zur Beschreibung des neurologischen und mentalen Zustands nach Reanimation (38).

Der Cerebral Performance Category Score (CPC) gibt eine Einschätzung des Patienten des rein kognitiven neurologischen Zustandes wieder, in der Annahme dass alle anderen Organsysteme voll funktionsfähig sind.

Auch wenn eine Validierung des CPC bisher nur unzureichend erfolgt ist, so ist er ein weit verbreiteter Score, der einen allgemeinen Überblick über die kognitive Leistung der Patienten gibt (39).

Als gutes Outcome wird ein OPC 1-2 angesehen (40).

Zur Evaluation des physischen und mentalen Status nach 90 und 365 Tagen nach Langzeit-Intensivtherapie, wurden nach Aktensichtung, Selbstauskunft der Patienten oder deren Angehöriger der Overall Performance Category Score (OPC) respektive Cerebral Performance Category Score (CPC) erhoben.

*Tabelle 4: Overall Performance Category Score (OPC) (40).*

<b>OPC</b>	
<b>OPC 1</b>	Gute Gesamtleistungsfähigkeit: gesund, lebhaft, kann die Verrichtungen des alltäglichen Lebens normal ausführen (respektive CPC 1)
<b>OPC 2</b>	Leichte Einschränkung der Gesamtleistungsfähigkeit: bewusstseinsklar, CPC 2 oder mäßige Leistungsminderung durch eine nichtzerebrale Funktionsstörung allein oder beides. Kann die Verrichtungen des täglichen Lebens alleine ausführen, ist aber nicht zu anspruchsvoller Arbeit fähig.
<b>OPC 3</b>	Schwere Beeinträchtigung der Gesamtleistungsfähigkeit: Bewusstseins klar CPC 3 oder erhebliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit durch schwere Funktionsstörung nicht- zerebraler Organsysteme oder beides. Im täglichen Leben von der Hilfe anderer abhängig.

<b>OPC 4</b>	Koma oder vegetativer Zustand; wie CPC 4
<b>OPC 5</b>	Hirntod; Wie CPC 5

*Tabelle 5: Cerebral Performance Category Scale (CPC).*

<b>CPC</b>	
<b>CPC 1</b>	Gute zerebrale Funktion (normales Leben), wach, aufmerksam, arbeitsfähig; mögliche kleinere neurologische Ausfälle (Dysphagie, nicht einschränkende Hemiparesen oder kleinere Hirnnervenschäden)
<b>CPC 2</b>	Moderate zerebrale Einschränkungen (eingeschränkt, aber unabhängig). Wach, zufriedenstellende zerebrale Funktion mit der Fähigkeit in Teilzeit in geschützter Umgebung zu arbeiten oder unabhängig in der Verrichtung der tagtäglichen Aufgaben (Anziehen, Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel, Zubereitung von Speisen). Vorhandensein von Hemiplegien, Krampfanfällen, Ataxie, Dysarthrie, Dysphasie oder dauerhaftem Gedächtnis oder Wesensveränderungen ist möglich.
<b>CPC 3</b>	Wach, aber dauerhaft abhängig von Dritten (Pflegeheim oder zu Hause mit Pflegedienst/Angehörigen) mindestens eingeschränkte Kognition. Weite Bandbreite der neurologischen Pathologien von Gedächtnisverlust, Demenz bis zu vollständiger Plegie, wie z. Bsp. Locked-In-Syndrom.
<b>CPC 4</b>	Koma oder vegetativer Zustand. Bewusstlos, keine Wahrnehmung der Umgebung, keine Kognition. Keine verbale oder psychologische Interaktion mit der Umwelt.
<b>CPC 5</b>	Zertifizierter Hirntod

#### 4.4.6 Follow-up

Es erfolgte ein Follow Up und eine Stuserhebung an den definierten Zeitpunkten 90 (T90) und 365 (T365) Tage nach Langzeit-Intensivtherapie (mindestens 90-tägige intensivmedizinische Behandlung).

Bewusst haben wir uns gegen den häufig verwandten Zeitpunkt der 28 Tage entschieden, da nach der prolongierten Behandlung unseres Patientenkollektivs, ein Follow Up nach vier Wochen nicht der Fragestellung entsprach.

Dabei wurden die Daten aus vorhandenen Patientenakten aus dem ICM und Soarian entnommen. Konnten die Daten nicht aus den vorhandenen Akten erfasst werden, wurden die im Anschluss behandelnden Ärzte, die Patienten oder deren Angehörige kontaktiert, um den weiteren Verlauf nach Krankenhausentlassung zu erfassen.

#### 4.5 Datenanalyse und Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm Microsoft EXCEL® 2013 verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics® (IBM Corp., Version 25.0 Armonk, New York, USA).

Bei metrischen Daten wurden der Median und der Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Der IQR ist die Breite des Streuungsintervalls, die die mittleren 50 % der Stichproben enthält. Es erfolgte die Analyse der Normalverteilung und anschließend die Signifikanzberechnung mittels des geeigneten Tests. Im Falle einer Normalverteilung wurde zur Signifikanzbestimmung ein T-Test benutzt, ansonsten ein Mann-Whitney-U-Test. Kategoriale Merkmale, wie Antibiotikatherapie, Dialyseverfahren etc. wurden binär beschrieben. Vorhandensein eines Merkmals war jeweils Ja = 1 und Nein = 0.

Die Signifikanzen für diese Merkmale wurden mittels Chi-Quadrat und mit dem exakten Test nach Pearson bestimmt. Werte mit  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

Für die statistische Auswertung der Mortalität wurden für den Tag 365 nach 90 Tagen intensivmedizinischer Behandlung eine Überlebenszeitanalyse mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Kaplan-Meier-Methode ist dabei eine grafische Darstellung beobachteter Todeszeitpunkte über einen definierten Zeitraum (41).

Bei der Cox-Regression kann gleichzeitig der Effekt von verschiedenen Einflussgrößen auf eine Zielvariable untersucht werden. Sie ist damit allgemein formuliert eine Schätzung von mehreren Therapieeffekten auf die Überlebenszeit (42).

Zur Bestimmung des Risikos, zum Zeitpunkt  $t$  ein Ereignis zu erleiden, wurde die Hazard Ratio beschrieben. Beim Vergleich zweier Gruppen wird der Quotient aus beiden Hazard-Funktionen gebildet und so als Hazard-Ratio angegeben (43).

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2016 wurden in der Klinik für Intensivmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 65.249 Patienten behandelt. Dabei handelte es sich um ein gemischtes, ausschließlich erwachsenes Patientenkollektiv aus den Fachrichtungen der gesamten Inneren Medizin (kardiologisch, gastroenterologisch, onkologisch, pneumologisch, nephrologisch und rheumatologisch) sowie neurologischen und chirurgischen Patienten.

Der größte Anteil der in dieser Erhebung untersuchten Patienten wurde mit einer operativen Diagnose auf die Intensivstation aufgenommen. Die Mehrzahl dieser Patienten kam dabei aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie aber auch aus den Kliniken für Neuro- bzw. Unfall- und Wiederherstellungschirurgie.

Insgesamt wurden 96 Patienten, für 90 Tage oder länger ohne Unterbrechung auf einer der Stationen der Klinik für Intensivmedizin behandelt (0,15 % aller in diesem Zeitraum auf der Intensivstation behandelten Patienten).

#### 5.1.1 Demographische Daten

Die folgende Datendarstellung erfolgt bei binären Daten (n = absolute Zahl; prozentual auf das Gesamtkollektiv) und bei metrischen Daten die Angabe des Median (IQR; Streuungsintervall).

In dem identifizierten Kollektiv von 96 Patienten waren 30 weibliche (31 %) und 66 männliche (69 %) Patienten. Das Alter lag bei 61 Jahren (17,3; 18 . 82).

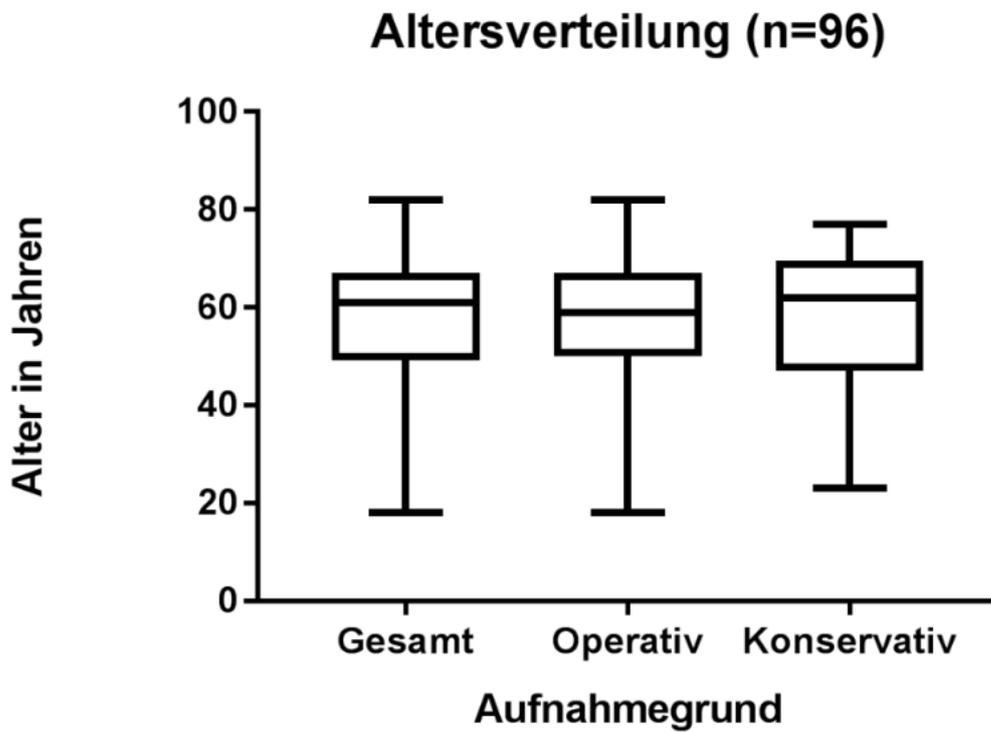
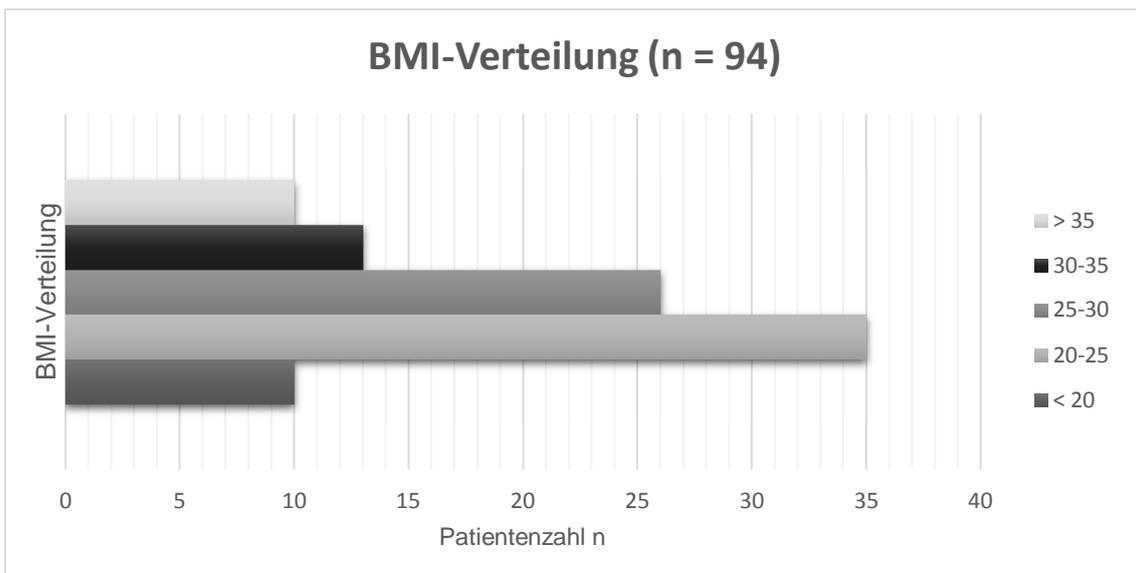


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten.

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde mit 25,65 kg/m<sup>2</sup> (8,13; 15,26-66,11) bestimmt.



Die Verteilung der Patienten nach BMI sortiert ist in Abbildung 3 dargestellt. Aufgrund fehlender Angaben konnte der BMI allerdings nur bei 94 Patienten (98 %) erhoben werden.

#### 5.1.2 Vorerkrankungen bei Aufnahme auf die Intensivstation

Bei der Durchsicht der Akten ergaben sich folgende Komorbiditäten bei der Aufnahme auf die Intensivstation: bei 53 Patienten (55 %) bestand eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems (arterielle Hypertonie, bekannte Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankungen, Klappenvitien, Herzinsuffizienz). 35 Patienten (36 %) wurden aufgrund eines chronischen Asthma bronchiale oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COLD/COPD) vorbehandelt.

Weitere 33 Patienten (34 %) wurden schon mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz auf die Intensivstation übernommen. Davon waren sieben Patienten (7 %) vor der Aufnahme auf die Intensivstation dialysepflichtig.

Es konnten 33 Patienten (34 %) mit maligner Vorerkrankung detektiert werden. Dabei wurde unterschieden zwischen einer noch aktuellen malignen Erkrankung (z. B. Ösophaguskarzinom, chronische Leukämie, Metastasierungen eines Karzinoms), was bei 24 Patienten (25 %) festgestellt wurde, oder aber einer malignen Erkrankung in der Anamnese (Z.n. Mamma-Karzinom, stattgehabte Knochenmarkstransplantation bei z.B. Myelofibrose), die bei 16 Patienten (16 %) erfasst wurde. Insgesamt sieben Patienten (7 %) hatten sowohl ein Karzinom in der Anamnese, als auch zum Zeitpunkt der Aufnahme auf Intensivstation.

25 Patienten (26 %) hatten vor Aufnahme eine immunsuppressive Therapie in der Vormedikation, wobei bei zwölf Patienten (13 %) diese Therapie im Rahmen einer Transplantation erfolgte (Vollorgan oder Knochenmark).

13 Patienten (14 %) erhielten eine Steroiddauertherapie.

### 5.1.3 Aufnahmeindikation und Fachgruppe

Bei der Unterscheidung nach operativer oder konservativer Aufnahmeindikation konnte bei der überwiegenden Mehrheit, bei 71 Patienten, (74 %) eine operative Diagnose identifiziert werden. In dieser Gruppe der Patienten wurde dann weiter unterschieden, ob es sich um eine elektive Operation (32 Patienten (45 %)) handelte oder die Patienten nach einer notfallmäßigen Intervention (39 Patienten (55 %)), auf die Intensivstation übernommen werden mussten.

25 Patienten (26 %) hatten rein internistische Krankheitsbilder.

*Tabelle 6: Aufnahmediagnosen und Ursache für die Aufnahme auf die Intensivstation*

<b>Aufnahmediagnose</b>	<b>Anzahl der Patienten (Prozent)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	27 (28 %)
<b>Sepsis</b>	22 (23 %)
<b>Transplantation</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lebertransplantation</li><li>• Lungentransplantation</li><li>• Herztransplantation</li></ul>	14 (15 %) 9 4 1
<b>Kardiologische Erkrankung</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Herzinfarkt</li><li>• kardiogener Schock</li><li>• Zustand nach Reanimation</li></ul>	12 (13 %)
<b>Pulmonale Erkrankungen</b>	9 (9 %)
<b>Neurologische Erkrankungen</b>	8 (8 %)
<b>Nephrologische Erkrankungen</b>	3 (3 %)
<b>Traumafolge</b>	1 (1 %)

Die häufigste Diagnose und Ursache für eine Aufnahme auf der Intensivstation war eine Erkrankung des Gastrointestinaltraktes n = 27 (28 %), wobei auch hier

der überwiegende Anteil der Patienten primär einer chirurgischen Versorgung zugeführt wurde n = 25 (26 %).

#### 5.1.4 Scoring

Der für jeden Patienten nach Aktenlage berechnete Charlson Comorbidity Index (0-37 Punkte) lag bei 4 Punkten (4,25; 0-13).

Anhand der erhobenen Daten wurde für jeden Patienten der SOFA-Score am Aufnahmetag und Tag 45 erhoben. Hier zeigte sich am Aufnahmetag ein Score von zehn Punkten (7; 0-20) und am 45. Tag von acht Punkten (5; 0-20).

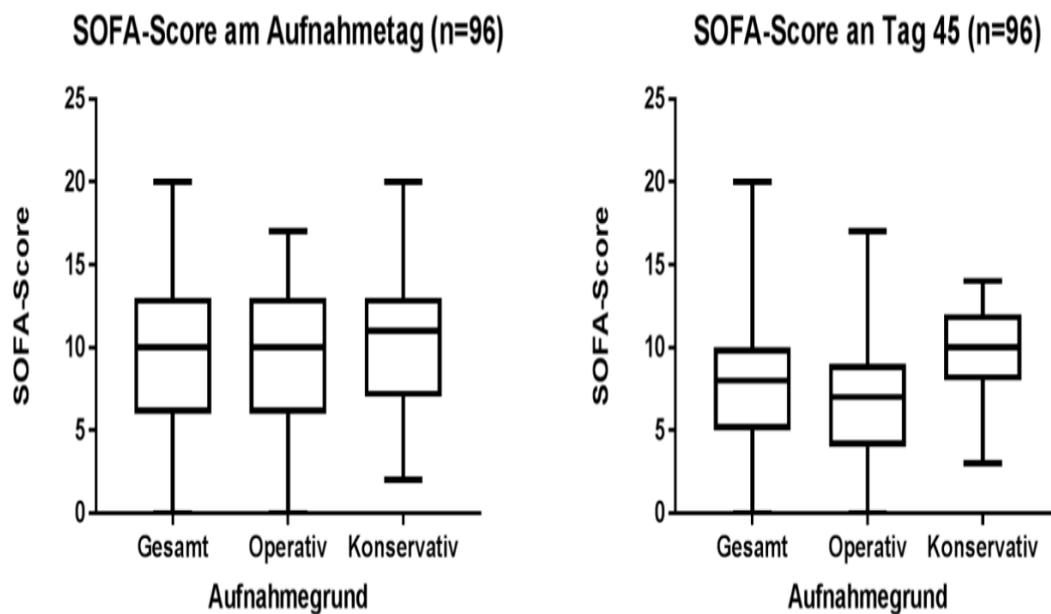


Abbildung 4 SOFA Score am Aufnahmetag und an Tag 45 unterteilt nach Aufnahmegrund. Legende: SOFA Sequential Organ Failure Assessment.

Am Aufnahmetag auf die Intensivstation erfolgte auch die Berechnung des SAPS II Scores.

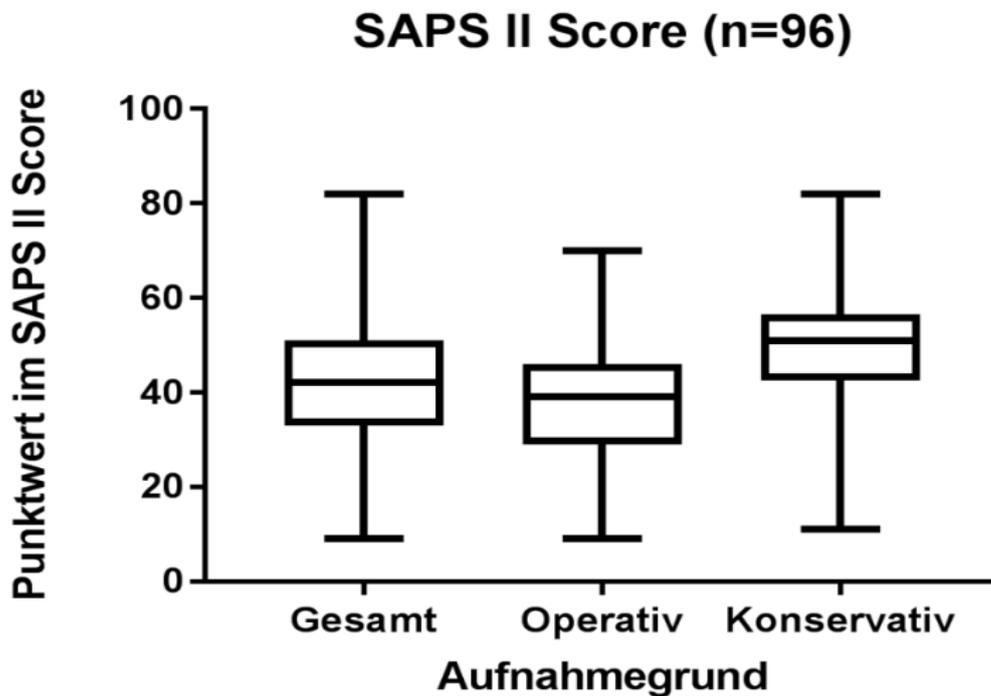


Abbildung 5: SAPS II Score unterteilt nach Aufnahmegrund. Legende: SAPS-Score Simplified Acute Physiology Score.

## 5.2 Laborchemische Blutuntersuchung und Blutgasanalyse am Aufnahmetag

Bei jedem Patienten erfolgten bei Aufnahme auf die Intensivstation eine laborchemische Blutuntersuchung und eine Blutgasanalyse.

Tabelle 7: Gemessene Laborparameter bei Aufnahme

Parameter	Median	IQR	Verteilung
pH	7,38	0,16	6,99-7,57
Laktat, mmol/l	1,5	1,95	0,2-17
Bilirubin, mg/dl	0,9	1,95	0-30,7

<b>Hämoglobin; g/dl</b>	9,9	2,3	6,3-16,3
<b>Leukozyten; Mrd/l</b>	9,4	12,55	0,2-45,4
<b>Kreatinin; mg/dl</b>	1,4	1,3	0,5-7,04
<b>C-reaktives Protein; mg/l</b>	64,50	161,5	0-407

### 5.3 Therapie auf der Intensivstation

Alle Patienten wurden invasiv beatmet. Die durchschnittliche Beatmungsdauer pro Patient lag bei 1777,5 Stunden (962,5; 4,33-5374), was 74 Tagen entsprach.

Dabei wurde sowohl die invasive Überdruckbeatmung (BiPAP und CPAP), als auch die nicht-invasive Maskenbeatmung (NIV) gezählt. Die High-Flow-Oxygen-Therapie wurde nicht als Beatmungsform gewertet.

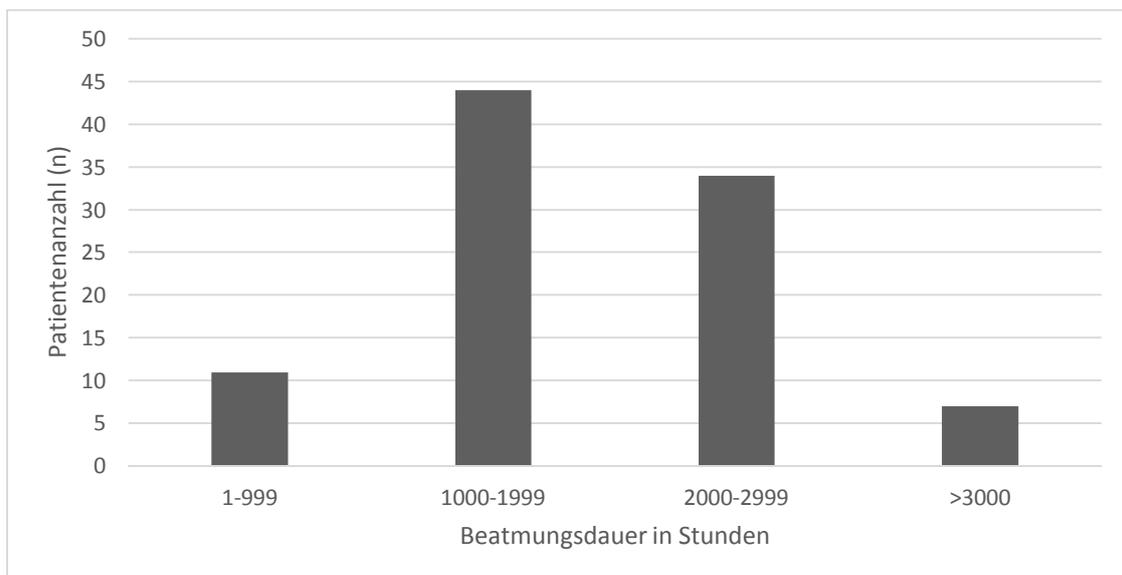


Abbildung 6: Beatmungsdauer in Stunden.

Im Verlauf des Aufenthaltes mussten alle Patienten mit einem Vasopressor stabilisiert werden, wobei das primär verwendete Katecholamin Norepinephrin war. Bei 38 Patienten (40 %) erfolgte eine differenzierte Katecholamintherapie mit einer weiteren vasoaktiven Substanz, eine Unterscheidung bezüglich der Substanzen (Epinephrin, Dobutamin oder Milrinon) erfolgte bei der Datenerhebung nicht.

74 Patienten (77 %) erhielten eine Nierenersatztherapie. Dazu wurden sowohl die kontinuierlichen Verfahren gezählt (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration, CVVH bzw. kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse, CVVHD) als auch die intermittierenden Verfahren der Dialyse. Von diesen Patienten waren bei Entlassung von der Intensivstation 26 (27 %) weiterhin dialysepflichtig.

Ein akutes Herz-Kreislaufversagen im Sinne eines kardiogenen Schocks mit konsekutivem Pumpversagen oder ein akutes Lungenversagen führte bei 17 Patienten (18 %) zu der Therapie mittels eines Extrakorporalverfahrens. Dazu wurden neben dem veno-venösen Lungenersatzverfahren (vv-ECMO, iLa) auch arterio-venöse Herzlungenmaschinen (va-ECMO) sowie links-ventrikuläre Unterstützungsverfahren (LVAD) gezählt.

Während des Aufenthalts auf der Intensivstation erhielten 95 Patienten (99 %) mindestens eine Transfusion mit allogenen Blutprodukten. Dazu wurden Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK) und Fresh. Frozen. Plasma (FFP) gezählt.

*Tabelle 8: Anzahl der transfundierten allogenen Blutprodukte. (IQR: Interquartile Range)*

<b>Blutprodukt</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>	<b>Verteilung</b>
<b>EK</b>	35,5	32,50	0-176
<b>TK</b>	0,5	4	0-174
<b>FFP</b>	0	6,25	2-95

Alle erhaltenen Patienten im Verlauf der Behandlung eine antibiotische Therapie mit mehreren Antibiotika.

Entweder in prophylaktischer Indikation bei vorbestehender immunsuppressiver Therapie oder in therapeutischer Anwendung erhielten 84 Patienten (88 %) eine antimykotische Therapie und weitere 43 Patienten (45 %) Virostatika.

Es wurde bei 67 Patienten (70 %) aufgrund eines multiresistenten Erregers (MRE) eine Isolierung notwendig. Bei 12 Patienten (13 %) erfolgte direkt bei Aufnahme aufgrund eines bekannten MRE die Isolierung.

17 Patienten (18 %) hatten im Verlauf einen Kreislaufstillstand und mussten reanimiert werden, wobei bei neun Patienten (9 %) schon vor Aufnahme auf die Intensivstation eine reanimationspflichtige Situation vorgelegen hatte.

#### 5.4 Statistische Auswertung nach 90 und 365 Tagen Langzeit-Intensivtherapie

Es erfolgte die Erhebung der Sterblichkeit und die Berechnung statistischer Signifikanzen ausgewählter Parameter an Tag 90 (T90) und an Tag 365 (T365) nach 90-tägiger Verweildauer.

So wurden neben demografischen Daten wie Alter, Geschlecht, Aufnahmegrund und Liegedauer auf der Intensivstation auch laborchemische Parameter wie z. B. Laktat bei Aufnahme und C-reaktives Protein (CRP) untersucht. Auch der Therapieverlauf wurde dabei näher betrachtet, insbesondere die Beatmungsdauer, die Behandlung mittels eines Organersatzverfahrens und die Anzahl von Transfusionen.

An T90 waren 49 Patienten (51 %) am Leben und an T365 noch 24 (25 %). Die Mehrheit der Patienten war männlich (69 %), was keinen Unterschied bezüglich der Sterblichkeit zeigte (T90  $p = 0,104$  respektive T365  $p = 0,446$ ).

Das mediane Alter aller Patienten lag bei 61 Jahren. An beiden Follow-Up Zeitpunkten (T90 und T365) waren die Überlebenden jünger als die Verstorbenen (57 vs. 64 Jahre;  $p = 0,028$  und 51 vs. 63,5 Jahre;  $p = 0,004$ ).

Insgesamt 74 % aller Patienten wurden mit einer chirurgischen Diagnose aufgenommen. Allerdings konnte für diese Zuordnung nur an dem ersten Follow-Up eine statistische Signifikanz berechnet werden (T90  $p = 0,007$  vs. T365  $p = 0,227$ ). Auch zeigte sich kein Unterschied, ob es sich um eine elektive oder um eine Notfall-Operation gehandelt hatte.

Dagegen konnte für die Patienten, die nach einer stattgehabten Vollorgantransplantation aufgenommen wurden, an beiden

Nachuntersuchungszeitpunkten ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil dargestellt werden (T90  $p = 0,026$  und T365  $p = 0,019$ ).

Ein großer Teil der Patienten erhielten eine Therapie mit einem Nierenersatzverfahren ( $n = 74, 77\%$ ).

Im Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen benötigte zwar ein größerer Anteil der Verstorbenen diese Therapie, in der statistischen Berechnung konnte hierfür jedoch keine Signifikanz dargelegt werden (T90 36 vs. 41 %,  $p = 0,178$ ; T365 17 vs. 60 %,  $p = 0,400$ ).

Keine Unterschiede konnten bei der Beatmungsdauer, Body-Mass-Index oder dem Charlson-Comorbidity-Index festgestellt werden. Ebenso kein Einfluss auf das Überleben oder die Sterblichkeit zeigte die Anzahl der Transfusionen.

Auch der SOFA-Score am Aufnahmetag war im Vergleich zwischen den Überlebenden und Verstorbenen nicht signifikant unterschiedlich (T90 10 vs. 10 Punkte,  $p = 0,79$ ; T365 11 vs. 10 Punkte,  $p = 0,508$ ).

Dagegen wies die errechnete Differenz zwischen dem Score am Tag der Aufnahme und dem 45. Tag einen deutlichen Unterschied auf (T90 4 vs. 1 Punkte,  $p = 0,024$ ; T365 4,5 vs. 1,5 Punkte,  $p = 0,039$ ).

Die vollständige Darstellung des Vergleichs der Überlebenden mit den Verstorbenen und deren statistischen Berechnungen ist in den nachfolgenden Tabellen neun und zehn dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht des Vergleichs zwischen Überlebenden und Verstorbenen und die statistische Berechnung ausgewählter Parameter an T90

Patienten-Eigenschaften	Alle Patienten	T90 Überlebende	T90-Verstorbene	p-Wert
Anzahl	96	49	47	
Alter, Median (IQR)	61 (17)	57 (22)	64 (17,5)	<b>0,028</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>				0,104
Männlich	66 (69)	30 (31)	36 (38)	
Weiblich	30 (31)	19 (20)	11 (11)	
<b>Aufnahmegründe, n (%)</b>				
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	27 (28)	15 (16)	12 (13)	0,580
Pulmonale Erkrankungen	9 (9)	4 (4)	5 (5)	0,677
Transplantation	14 (15)	11 (11)	3 (3)	<b>0,026</b>
Sepsis/Pneumonie	22 (23)	10 (10)	12 (13)	0,550
Kardiologisch/ CPR	12 (13)	5 (5)	7 (7)	0,487
Neurologisch	8 (8)	3 (3)	5 (5)	0,424
Renal/Andere	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0,533
Trauma	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0,305
<b>Operativ, n (%)</b>	71 (74)	42 (44)	29 (30)	<b>0,007</b>
Geplante OP	32 (33)	18 (19)	14 (15)	0,470
Notfall-Op	39 (41)	24(25)	15 (16)	0,089
<b>Konservativ, n (%)</b>	25 (26)	7 (7)	18 (19)	<b>0,007</b>

	<b>Alle Patienten</b>	<b>T90 Überlebende</b>	<b>T90-Verstorbene</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Verlauf und Interventionen, n (%)</b>				
Aufenthaltsdauer, Tage	109,5	110	108	0,276
Beatmungstunden, Median (IQR)	1777,5 (963)	1627 (1005)	1931 (925)	0,346
Bluttransfusionen, Median (IQR)	35 (32)	34 (30)	38 (34)	0,365
Dialyse	74 (77)	35 (36)	39 (41)	0,178
Dialysepflicht bei Entlassung von ICU	26 (27)	16 (17)	10 (10)	0,210
Extrakorporalverfahren (LVAD/ECMO/iLA)	17 (18)	9 (9)	8 (8)	0,863
Isolierung bei MRE	67	32 (34)	35 (36)	0,328
<b>Patienteneigenschaften; Median (IQR)</b>				
CRP bei Aufnahme, mg/l	61 (156)	54 (138)	104 (170,5)	0,213
Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>	25,65 (8,13)	24,33 (9,95)	26,12 (5,23)	0,397
pH bei Aufnahme	7,38 (0,16)	7,36 (0,13)	7,40 (0,16)	0,152
Laktat bei Aufnahme, mmol/L	1,5 (1,95)	1,7 (2,5)	1,3 (1,4)	0,094
<b>Scores; Median (IQR)</b>				
Charleston-Comorbidity-Index	4 (4,25)	4 (3)	4 (5)	0,690
SAPS bei Aufnahme	42 (18)	40 (19)	43 (18,5)	0,116
SOFA-Score bei Aufnahme	10 (7)	10 (7)	10 (7,5)	0,791
SOFA-Score am 45. Tag	8 (5)	6 (4)	9 (4)	<b>&lt; 0,0001</b>
SOFA . Score; Aufnahme . Tag 45	2 (6,25)	4 (7)	1 (7)	<b>0,024</b>

Die Prozentangaben können aufgrund von Auf- oder Abrundung mehr oder weniger als 100 % in der Summe ergeben

Legende: ICU Intensive Care Unit; OP Operation, IQR Interquartile Range, CRP C-reaktives Protein, LVAD Left ventricular assist device, ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung, iLA interventional Lung Assist, MRE Multiresistente Erreger, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, SAPS Simplified Acute Physiology Score.

Tabelle 10: Übersicht des Vergleichs zwischen Überlebenden und Verstorbenen und die statistische Berechnung ausgewählter Parameter an T365.

Patienten-Eigenschaften	Alle Patienten	T365- Überlebende	T365- Verstorbene	p-Wert
Anzahl	96	24	72	
Alter, Median (IQR)	61 (17)	51 (21,5)	63,50 (16,5)	<b>0,004</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>				0,446
Männlich	66 (69)	15 (15,5)	51 (53)	
Weiblich	30 (31)	9 (9)	21 (22)	
<b>Aufnahmegründe, n (%)</b>				
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	27 (28)	5 (5)	22 (23)	0,356
Pulmonale Erkrankungen	9 (9)	2 (2)	7 (7)	0,840
Transplantation	14 (15)	7 (7)	7 (7)	<b>0,019</b>
Sepsis/Pneumonie	22 (22)	6(6)	16 (17)	0,779
Kardiologisch/ CPR	12 (13)	1 (1)	11 (11)	0,154
Neurologisch	8 (8)	2 (2)	6 (6)	1,000
Renal/Andere	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0,735
Trauma	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0,562
<b>Operativ, n (%)</b>	71 (74)	20 (20)	51 (54)	0,227
Geplante OP	32 (33)	11 (11)	21 (22)	0,134
Notfall-Op	39 (41)	9 (9)	30 (31)	0,719
<b>Konservativ, n (%)</b>	25 (26)	4 (4)	21 (23)	0,227

<b>Verlauf und Interventionen, n (%)</b>	<b>Alle Patienten</b>	<b>T365 Überlebende</b>	<b>T365 Verstorbene</b>	<b>p-Wert</b>
Aufenthaltsdauer, Tage	109,5 (46)	109,5 (40)	109,5 (46)	0,407
Beatmungsstunden, Median (IQR)	1777,5 (963)	1970 (1350)	1722 (877)	0,528
Bluttransfusionen, Median (IQR)	35 (32)	34,5 (17)	36,5 (34)	0,783
Dialyse	74 (77)	17 (17)	57 (60)	0,400
Dialysepflicht bei Entlassung von ICU	26 (27)	5 (5)	21 (22)	0,426
Extrakorporalverfahren (LVAD/ECMO/iLA)	17 (18)	4 (4)	13 (13)	0,887
Isolierung bei MRE	67 (70)	12 (12)	55 (57)	<b>0,015</b>
<b>Patienteneigenschaften; Median (IQR)</b>				
CRP bei Aufnahme, mg/l	61 (156)	37 (87,5)	80,5 (164,5)	0,182
Body-Mass-Index, kg/m <sup>2</sup>	25,65 (8,13)	22,3 (7,8)	26,2 (7,5)	0,081
pH bei Aufnahme	7,38 (0,16)	7,36 (0,11)	7,39 (0,16)	0,297
Laktat bei Aufnahme, mmol/L	1,5 (1,95)	2,45 (3,3)	1,3 (1,5)	<b>0,037</b>
<b>Scores; Median (IQR)</b>				
Charleston-Comorbidity-Index	4 (4,25)	4 (4,25)	4 (4,25)	0,973
SAPS bei Aufnahme	42 (18)	40 (11,5)	42 (19)	0,454
SOFA-Score bei Aufnahme	10 (7)	11 (6)	10 (7)	0,508
SOFA-Score am 45. Tag	8 (5)	6,5 (5)	8 (5)	0,103
SOFA . Score; Aufnahme . Tag 45	2 (6,25)	4,5 (6,5)	1,5 (6)	<b>0,039</b>

Die Prozentangaben können aufgrund von Auf- oder Abrundung mehr oder weniger als 100 % in der Summe ergeben

Legende: ICU Intensive Care Unit; OP Operation, IQR Interquartile Range, CRP C-reaktives Protein, LVAD Left ventricular assist device, ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung, iLA interventional Lung Assist, MRE Multiresistente Erreger, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, SAPS Simplified Acute Physiology Score.

## 5.5 Überlebenszeitanalyse

### 5.5.1 Univariate und multivariate Cox-Regression

Nach statistischer Auswertung wurden die im Chi. Quadrat respektive Mann-Whitney-U-Test als signifikant erhobene Parameter einer univariaten Regressionsanalyse nach Cox unterzogen. Damit kann der Einfluss einer Variablen bis zum Eintritt eines Ereignisses über die Zeit dargestellt werden. Dabei wurde als Endpunkt 1 Jahr nach 90-tägiger intensivmedizinischer Therapie gewählt.

Da an T90 noch nicht alle Patienten von der Intensivstation entlassen waren, erfolgte die Überlebenszeitanalyse nur für den Zeitpunkt T365.

*Tabelle 11: Univariate Regressionsanalyse nach Cox an T365.*

<b>Parameter</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>Konfidenzintervall 95 %</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	1,026	1,008-1,045	0,005
<b>Transplantation</b>	0,387	0,177-0,846	0,017
<b>Operativ</b>	0,519	0,314-0,858	0,011
<b>Konservativ</b>	1,925	1,166-3,180	0,011
<b>Isolierung bei MRE</b>	1,799	1,043-3,103	0,035
<b>SOFA Score Tag 45</b>	1,106	1,037-1,179	0,002
<b>SOFA Score Tag 45</b>	0,95	0,907-0,995	0,030

Legende: MRE Multiresistente Erreger; SOFA Score Sequential Organ Failure Assessment.

Im Vergleich zwischen den Überlebenden und Verstorbenen wurden die in der univariaten Analyse als statistisch signifikant dargestellten Parameter einer multivariaten Regressionsanalyse nach Cox unterzogen. Dafür wurden die

Transplantations-Patienten der chirurgischen Gruppe zugeordnet und die Differenz des SOFA-Score zwischen Aufnahmetag und Tag 45 gewählt.

Tabelle 12: Multivariate Regressionsanalyse nach Cox an T365.

Parameter	Hazard Ratio	Konfidenzintervall 95 %	p-Wert
<b>Alter</b>	1,023	1,006-1,041	0,014
<b>Operativ</b>	0,585	0,346-0,991	0,046
<b>Isolierung bei MRE</b>	1,563	0,902-2,711	0,112
<b>SOFA Score Tag 45</b>	0,979	0,930-1,031	0,424

Legende: MRE Multiresistente Erreger; SOFA Score Sequential Organ Failure Assessment.

Dabei zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und den Verstorbenen bei den Parametern Alter und der operativen Aufnahme.

Die weiteren Parameter, SOFA Score Tag 45, SOFA Score und Isolierung zeigte in der Überlebenszeitanalyse keine weiteren Auswirkungen auf das Überleben.

### 5.5.2 Receiver Operating Characteristics bezogen auf das Alter

Um eine grafische Darstellung der Sensitivität (Richtig-Positiv) und Spezifität (Falsch-Positiv) zu erhalten, erfolgte die Berechnung der Receiver Operating Characteristics (ROC) für das Alter.

Dabei steigt die ideale ROC-Kurve zunächst senkrecht an. Zeigt sich die Kurve nahe der Diagonalen, ist von einem Zufallsprozess auszugehen.

In unserer Berechnung konnte eine Fläche unter der Kurve von 0,65 berechnet werden, mit einem p-Wert von 0,031 (Konfidenzintervall 95 % 0,527-0,777).

Um den Schwellenwert zu berechnen, der eine Veränderung bezüglich eines besseren oder eines schlechterem Outcomes darstellt, wurde daraufhin der Youden-Index berechnet. Dabei wird folgende Formel angewandt:

## Sensitivität + Spezifität . 1

Dabei ergab sich der Schwellenwert von 65,50 Jahren. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass sich ein Alter von mehr als 65,5 Jahren für die Überlebenswahrscheinlichkeit für 365 Tage nach 90-tägiger intensivmedizinischer Behandlung als nachteiliger Faktor darstellt.

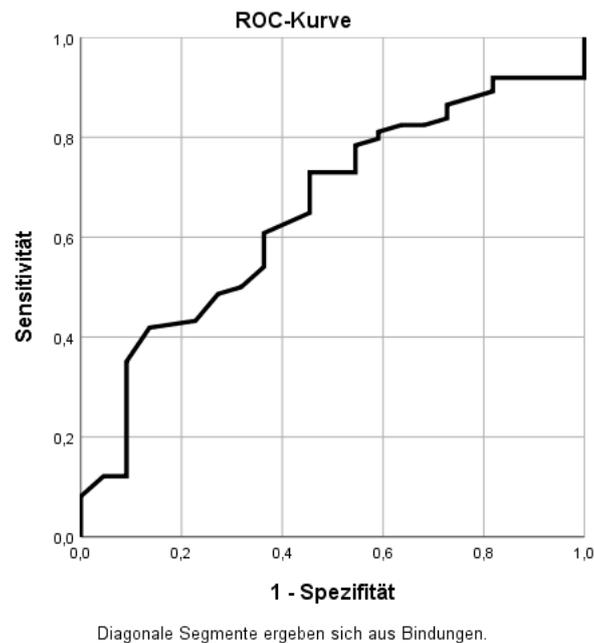


Abbildung 7: ROC des Alters für 90+365 Tage Überleben. Legende: ROC Receiver Operating Characteristic.

### 5.5.3 Kaplan-Meier-Darstellung

Zur Visualisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan Meier, erfolgte die Berechnung und Darstellung der Mortalität über den Zeitraum 365 Tage nach 90-tägiger intensivmedizinischer Behandlung. Dabei erfolgte ein Vergleich zwischen den Patienten mit einer operativen versus konservativen Aufnahme und den Patienten mit und ohne Isolierungspflicht.

Ebenso wurde hierbei die Signifikanz im Log-Rank-Test ermittelt.

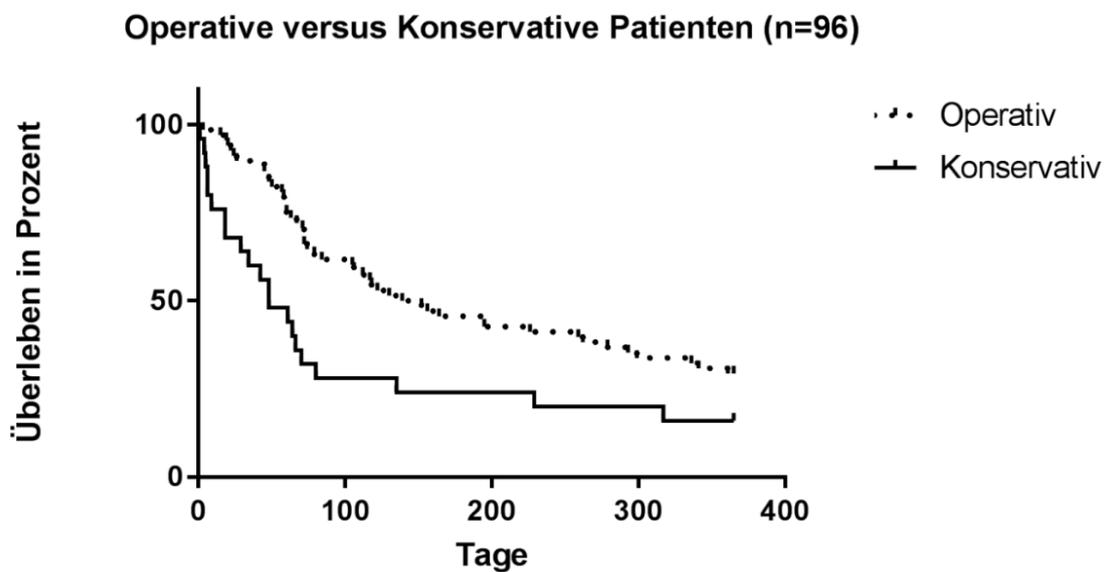


Abbildung 8: Kaplan Meier Überlebenskurve der chirurgischen und konservativen Patienten.

Dabei ergab sich eine mediane Überlebensdauer für operativ behandelte Patienten von 130 Tagen (KI 95 %: 77-183 Tage). Demgegenüber lag das mediane Überleben bei konservativ behandelten Patienten bei 48 Tagen (KI 95 %: 18-78 Tage),  $p=0,009$ .

Bezogen auf die Isolierungspflicht bei Patienten mit multiresistenten Erregern zeigte sich folgendes Ergebnis.

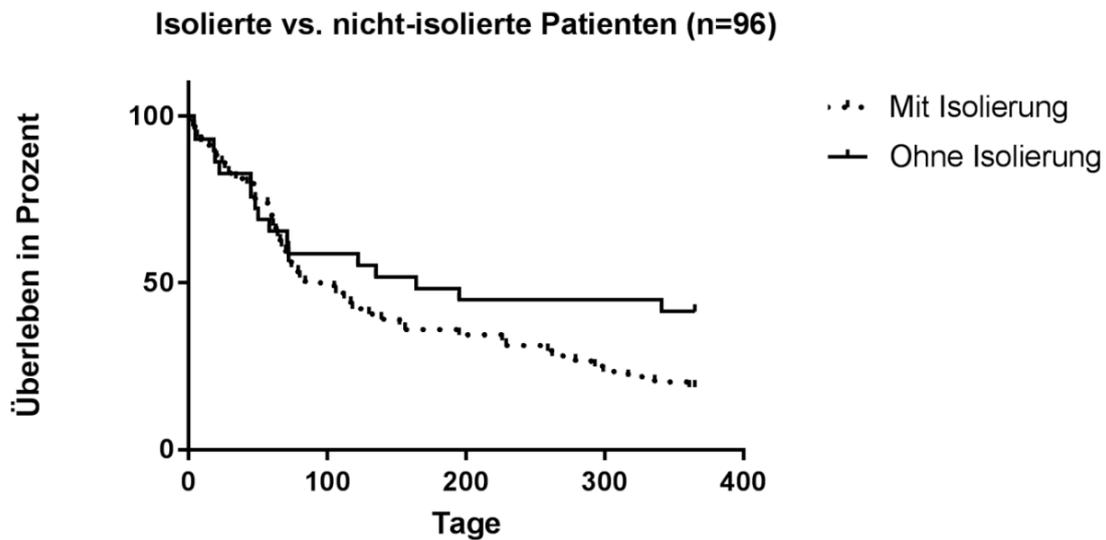


Abbildung 9: Kaplan Meier Überlebenskurve der Patienten mit und ohne Isolierungspflicht.

Auch hier konnte eine statistische Signifikanz berechnet werden ( $p=0,032$ ) und eine verbesserte mediane Überlebenszeit jener Patienten, die nicht isolierungspflichtig waren (65 Tage (KI 95 %: 36-292 Tage) versus 20 Tage (KI 95 %, 40-119 Tage)).

## 5.6 Entlassung von der Intensivstation

Von den 96 Patienten, die 90 Tage oder länger auf der Intensivstation behandelt wurden, überlebten insgesamt 63 Patienten (66 %) den Aufenthalt auf der Intensivstation. Von diesen wurden 31 Patienten auf die hausinterne Normalstation verlegt. 21 Patienten wurden in kooperierenden Krankenhäusern der Akutversorgung weiterbehandelt. Darüber hinaus erfolgte die Verlegung von zehn Patienten in eine Rehabilitations-Einrichtung und ein Patient wurde direkt in ein Pflegeheim verlegt.

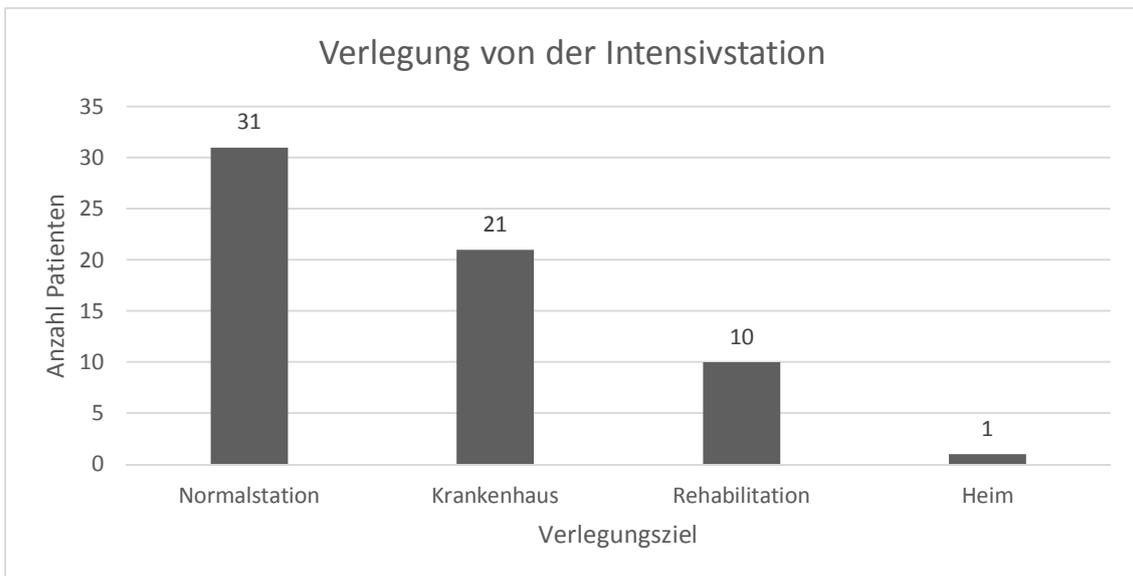


Abbildung 10: Verlegung von der Intensivstation.

Von den 31 Patienten, die nach ihrer Behandlung auf der Intensivstation auf eine hausinterne Station der Normalversorgung verlegt worden waren, konnten weitere 23 Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden. Acht Patienten verstarben nach ihrer Verlegung auf Normalstation, so dass insgesamt 41 Patienten (43 %) den Aufenthalt im Krankenhaus nicht überlebten.

Die Verweildauer der Patienten im Krankenhaus betrug dabei im Median 137,5 Tage (IQR 48,25; 90-558).

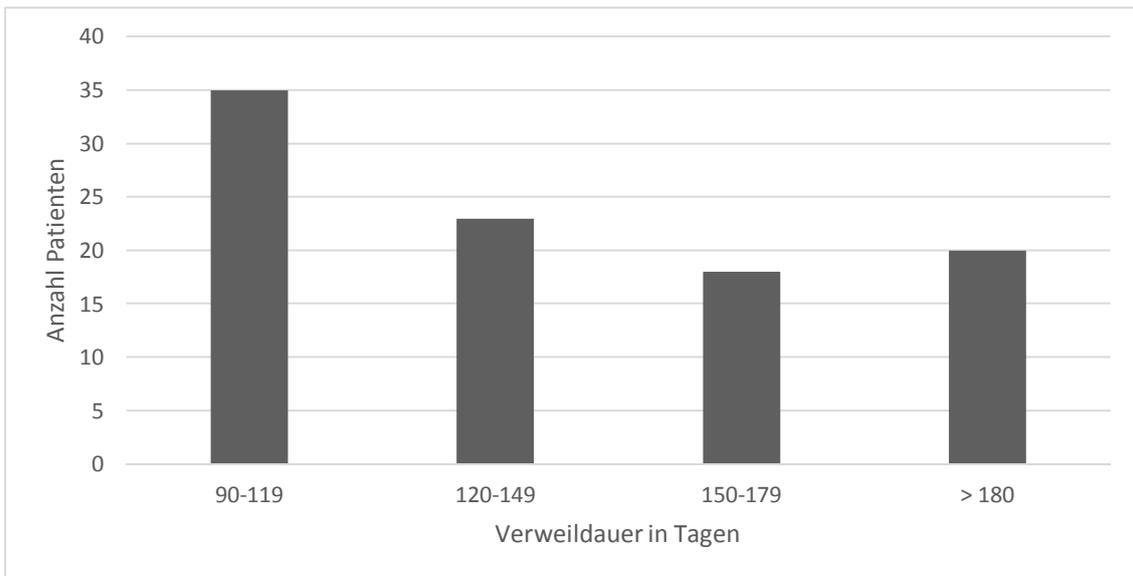


Abbildung 11: Verweildauer im Krankenhaus in Tagen.

### 5.7 Sterblichkeit auf der Intensivstation

Im Zeitraum dieser Studie (2008-2016) lag das durchschnittliche Alter aller intensivmedizinisch betreuten Patienten am UKE bei 63,3 Jahren.

Die Gesamtsterblichkeit aller Intensivpatienten in dem oben genannten Zeitraum betrug 7,5 %. Dabei zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und der Sterblichkeit. Bei einer Verweildauer von weniger als zehn Tagen lag die Sterblichkeit bei 6 %. Verlängerte sich die Liegedauer, erkennt man einen Anstieg auf > 20 %. Im weiteren Verlauf zeigt sich keine so große Veränderung der Sterblichkeitsraten mehr.

Die Sterblichkeit in Bezug auf die Verweildauer aller Stationen der Klinik für Intensivmedizin für den Zeitraum 2008-2016 ist in Abbildung 12 dargestellt.

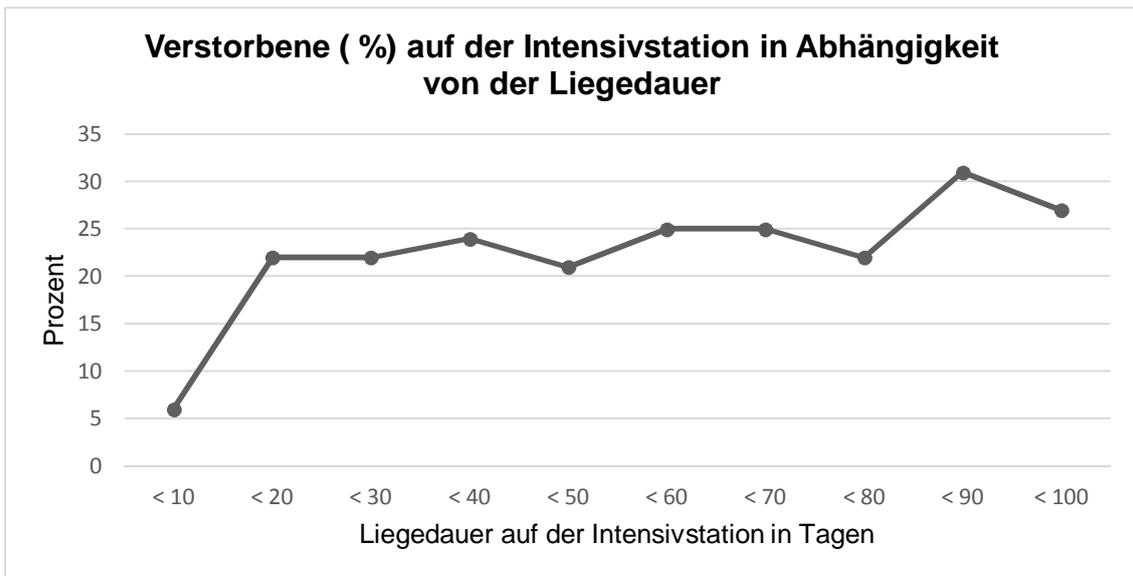


Abbildung 12: Verstorbene auf der Intensivstation in Abhängigkeit von der Liegedauer in Tagen im Zeitraum 2008-2016.

In unserer Studie zeigte sich als hauptsächlicher Mortalitätsgrund auf der Intensivstation eine Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen (n = 26; 27 %).

Eine Therapielimitierung im Sinne einer Begrenzung der Vasopressorgabe oder eine Umstellung der Therapie auf eine rein symptomorientierte palliativmedizinische Versorgung wurde bei 17 Patienten (18 %) festgelegt.

Eine dokumentierte Patientenverfügung war nur bei zwei Patienten vorhanden.

## 5.8 Follow-Up nach Entlassung

Von den 55 Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten, mussten 18 Patienten innerhalb von 28 Tagen nach Entlassung wieder stationär aufgenommen werden.

An T90 lebten noch 49 Patienten. Ein Jahr nach 90-tägiger Verweildauer auf der Intensivstation lebten weiterhin 24 Patienten.

Das entspricht 25 % aller initial aufgenommenen Patienten dieser Erhebung.

## 5.9 Funktionelles Outcome

Von den Patienten, die zu dem Follow-Up Zeitpunkt T365 nach Entlassung von der Intensivstation am Leben waren, waren vor der Aufnahme im Krankenhaus der größte Anteil (n = 19, 79 % der Überlebenden) selbstversorgend. Bei einem Patienten konnte kein Status bezüglich des Allgemeinzustandes vor Aufnahme erhoben werden, vier Patienten waren schon vor Aufnahme auf die Intensivstation aufgrund von Erkrankungen arbeitsunfähig oder pflegebedürftig.

Nach der Therapie auf der Intensivstation wurde der Allgemeinzustand der Patienten anhand des OPC respektive CPC erhoben, bei dem sich über die Zeit folgende Verteilung zeigte.

*Tabelle 13: Verteilung der Patienten nach OPC geordnet.*

	OPC		
	1-2	3	>3
<b>90 Tage-Überlebende (n = 49)</b>	6	35	8
<b>1 Jahr-Überlebende (n = 24 )</b>	8	16	0

Legende: OPC: Overall Performance Category Score

## 6 Diskussion

### 6.1 Die Studie

Diese Studie untersuchte Patienten, die für 90 Tage oder länger auf einer der Intensivstationen des UKE im Zeitraum von 2008.2016 behandelt werden mussten. Es handelte sich hierbei um eine monozentrische, retrospektive und deskriptive Studie. Dabei wurden neben demografischen Daten, ebenso die Vorerkrankungen und Aufnahmediagnosen erfasst, die Therapieverläufe und die Sterblichkeit untersucht. Anhand dieser Daten erfolgte ein Vergleich zwischen den Patienten, die die Therapie überlebten und denen, die im Verlauf verstarben. Ebenso wurde untersucht ob sich Risikofaktoren erkennen lassen, die Einfluss auf die Sterblichkeit haben könnten.

Es zeigte sich dabei, dass von den untersuchten 96 Patienten der überwiegende Anteil mit einer operativen Aufnahmediagnose aufgenommen wurde (71 %) und mehrheitlich männlich war (69 %). Im Vergleich zwischen den Verstorbenen und Überlebenden, war für Patienten mit einer operativen Aufnahmediagnose und einem jüngeren Lebensalter ein Überlebensvorteil erkennbar. Insgesamt 24 Patienten waren ein Jahr nach 90-tägiger Intensivtherapie noch am Leben, davon konnten acht Patienten ein weitestgehend selbständiges Leben führen.

Langzeit-Intensivpatienten, also Patienten, die die erste Akutphase einer lebensbedrohlichen Erkrankung überstehen und danach über einen längeren Zeitraum auf der Intensivstation behandelt werden müssen, sind in ihrer Prävalenz zunehmend. Dabei wird für diese Patienten ein überproportionaler Anteil der Ressourcen verwendet, wie in mehreren Untersuchungen in den Vereinigten Staaten von Amerika gezeigt werden konnte. Bashour et al. (2000) geben in ihrer Arbeit an, dass für 142 von 2618 Patienten, die länger als zehn Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, 48 % aller direkten Kosten der Intensivtherapie eingesetzt wurden und diese 50 % aller intensivmedizinischen Behandlungstage in Anspruch nahmen. Das deckt sich mit den Aussagen anderer Studien. Auch Williams et al. (2002) und Weissmann (2000) zeigten in ihren Arbeiten, dass Patienten mit einer prolongierten Behandlung auf der Intensivstation einen überproportionalen Anteil der Bettenkapazitäten und Ressourcen verbrauchten. Dabei untersuchte Williams et al. retrospektiv in einer

rein kardiochirurgischen Patientenkohorte 1280 Patienten, von welchen 49 (3,8 %) länger als 14 Tage auf der Intensivstation behandelt werden mussten. Für die intensivmedizinische Betreuung dieser Patienten wurden dabei 28 % der im Jahr zur Verfügung stehenden Intensivbetten verwandt. Und auch Weissmann zeigte anhand der Daten von über 9000 Patienten eine ähnliche Verteilung der aufgewandten Ressourcen, wobei in dieser Studie Patienten als Langzeitpatienten ab einer Liegedauer von mehr als zehn Tagen galten. Damit stellen Patienten, die eine prolongierte Intensivtherapie benötigen nicht nur ökonomisch eine Herausforderung dar, sondern erschweren auch die Bettenallokation und die Planung der Betten, gerade im Bereich der postchirurgischen Intensivmedizin (44-46).

Allgemein wird angenommen, dass zwischen drei und sechs Prozent aller Intensivpatienten eine prolongierte intensivmedizinische Therapie benötigen und somit als chronische Intensivpatienten bezeichnet werden können (47).

Das deckt sich mit den Zahlen in der Klinik für Intensivmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, vorausgesetzt, man orientiert sich an der Definition einer prolongierten Beatmung, die ab 21 Tagen mechanischer Ventilation greift. So mussten zwischen 2008 bis einschließlich 2016 von allen auf der Intensivstation behandelten Patienten vier Prozent 20 Tage oder länger behandelt werden. Allerdings waren nur 1509 Patienten (2,3 %) auch tatsächlich 21 Tage oder länger beatmungspflichtig.

Da für diese Studie nur Patienten untersucht wurden, die 90 Tage oder länger auf der Intensivstation behandelt wurden ist deren Anteil dementsprechend deutlich geringer (96 von 65 249 Patienten (0,15 %) im Zeitraum 2008-2016).

Wir entschieden uns für diesen hohen Grenzwert von 90 Tagen, da unserer Ansicht nach eine prolongierte Beatmung für sich allein nicht einen chronischen Intensivpatienten definiert und wir uns analog an dem Übergang des akuten in ein chronisches Nierenversagen orientiert haben, der mit der klar definierten Zahl von drei Monaten gegeben ist. Zudem ist bisher in der Literatur keine Arbeit zu finden, die Patienten untersuchte, die eine solch lange Verweildauer auf der Intensivstation hatten.

Die in unserer Studie untersuchten Patienten lagen mit einer medianen Liegedauer von fast 110 Tagen sehr lange auf der Intensivstation.

In mehreren Studien konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Verweildauer auf der Intensivstation und dem Mortalitätsrisiko gezeigt werden. So konnte Pintado et al. (2016) in einer prospektiven Studie zeigen, dass eine längere Verweildauer einen negativen Einfluss auf die Überlebenschancen hat. Allerdings hatten die eingeschlossenen Patienten in dieser Studie eine mediane Behandlungsdauer von 32 Tagen und waren älter als 75 Jahre (48).

Williams et al. (2008) untersuchten über 19 000 Patienten, wobei die Patienten, die mehr als fünf Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, ein zweimal so hohes Risiko hatten, im ersten Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus zu versterben im Vergleich zu den Patienten, die nur zwei Tage auf der Intensivstation behandelt werden mussten (49).

Im Bereich der kardiochirurgischen Intensivmedizin wird bereits ab einer Behandlungsdauer von mehr als 24 Stunden von einer prolongierten Behandlung gesprochen (8, 50, 51).

Dass die Behandlungsdauer auf der Intensivstation als Prädiktor für die Sterblichkeit oder das weitere Outcome zu sehen ist, konnten wir in unserem Kollektiv nicht bestätigen. Da wir als Einschlusskriterium in diese Studie allerdings schon 90 Tage Behandlungsdauer festgesetzt hatten, ist der Zeitpunkt, an dem sich ein möglicherweise signifikanter Unterschied für das Outcome abbilden lässt, wahrscheinlich schon überschritten.

Die von uns untersuchten Patienten wurden zwischen 90 und 349 Tagen auf der Intensivstation behandelt. Damit haben wir ein Patientenkollektiv erfasst, welches bislang in der Literatur bisher nicht beschrieben worden ist.

## 6.2 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Chronical Critical Illness

Weiterhin gibt es bisher auch nur wenige Informationen bezüglich der Patienteneigenschaften, die begünstigend für die Entwicklung einer chronisch kritischen Erkrankung sind.

Bei einigen Eigenschaften besteht aber dennoch ein weitgehender Konsens: so gelten sowohl ein Alter von mehr als 55 Jahren als auch ein septischer Schock mit Mehrorganversagen als Risiken für die Entwicklung einer CCI. Häufig werden zur Quantifizierung dieser Organausfälle oder Dysfunktionen hierbei der SAPS II oder der SOFA-Score herangezogen. Bestehen darüber hinaus noch vermehrte Komorbiditäten bei Aufnahme auf die Intensivstation, die als Summenwert mithilfe des Charlson Comorbidity Index genannt werden, so steigt das Risiko noch einmal zusätzlich an.

## 6.3 Patientenalter

Die in unserer Studie untersuchten Patienten hatten ein medianes Alter von 61 Jahren. Die Überlebenden, die an den Zeitpunkten 90 und 365 Tage nach 90 Tagen auf der Intensivstation erfasst wurden, waren im Mittel signifikant jünger, als die Verstorbenen (57 vs. 64 und 51 vs. 63,5 Jahre). Ebenso konnte in der Überlebenszeitanalyse ein Überlebensvorteil der jüngeren Patienten dargestellt werden.

Anhand der ROC-Kurven-Analyse und mithilfe des Youden-Index wurde das Alter unter 65 Jahren als ungefährender Schwellenwert für ein verbessertes Outcome bestimmt. Das wird auch durch die im Median deutlich jüngeren Patienten in der Gruppe der Überlebenden unterstrichen.

Rosenthal et al. (2018) und auch Mira et al. (2017) identifizierten in ihren Untersuchungen unter anderem ein Alter > 55 Jahren als Risikofaktor für die Entwicklung einer CCI. Allerdings war hier, wie in vielen anderen Studien auch, bereits eine Liegedauer von mehr als 14 Tage als prolongierte Therapie definiert (52, 53). Auch bei Vanzant et al. (2014) zeigte sich ein höheres Alter als ein signifikanter Faktor bezüglich der Entwicklung einer CCI.

In diesen Studien wurde das Alter als Risikofaktor für die Entwicklung einer CCI dargelegt und nicht die Auswirkungen des Alters auf die Sterblichkeit

begutachtet. Die von uns untersuchten Patienten waren allesamt schon chronisch kritisch krank, da sie seit mindestens 90 Tagen auf der Intensivstation behandelt werden mussten.

Jedoch konnten sowohl Vazant et al. als auch Venker et al (2005) einen Überlebensvorteil der jüngeren Patienten zeigen. Die bei Venker et al. untersuchten Patienten waren mindestens 60 Tage auf einer interdisziplinären Intensivstation wohingegen in der Studie von Mira ein rein traumatologisches Patientenkontingent mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 26 Tagen untersucht wurde (54, 55).

In unserer Studie wurde keine Vergleichsgruppe kontrolliert und somit können wir keine Aussage bezüglich des Alters als Prädiktor für die Entwicklung einer CCI machen. Allerdings zeigt sich im Einklang mit der gegenwärtigen Literatur, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich höher ist je jünger der Patient ist.

#### 6.4 Operative versus konservative Aufnahme

Bei der Datenerhebung erfolgte eine Unterscheidung bezüglich einer operativen oder konservativ medizinischen Aufnahme. Operativ wurden auch die Patienten eingestuft, die nach einer erfolgten Vollorgantransplantation übernommen wurden.

In unserer statistischen Auswertung zeigte sich nur in der Analyse an Tag 90 nach 90 Tagen auf der Intensivstation diese Zuordnung als signifikant. An beiden Follow-Up Punkten, also sowohl an Tag 90 als auch an Tag 365 nach Langzeit-Intensivtherapie, konnte eine stattgehabte Transplantation als Aufnahmegrund als statistisch signifikant im Vergleich zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen eruiert werden. In der Überlebenszeitanalyse, also unter Einbeziehung des Zeitfaktors, war ein deutlicher Unterschied der medianen Überlebenszeit ersichtlich und damit auch ein statistisch signifikanter Vorteil für das Überleben der chirurgischen Patienten.

Da ein großer Anteil der Literatur sich auf Untersuchungen in dem Gebiet der postoperativen kardiochirurgischen Intensivmedizin bezieht, ist ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich und in Studien, die auf interdisziplinären

Intensivstationen durchgeführt wurden, zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. So konnte beispielsweise weder bei Venker et al. (2005) noch bei Delle Karth et al. (2006) ein signifikanter Unterschied der Sterblichkeit erkannt werden, bezogen auf die Unterscheidung der Patienten nach konservativer oder operativer Behandlungen. Eine Untersuchung von Martin et al. (2005) hingegen, bei der 5550 Patienten untersucht wurden, erwies sich der Aufnahmegrund als statistisch signifikant im Vergleich zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Allerdings war hierbei der Anteil der Patienten, die eine prolongierte Behandlungsdauer auf der Intensivstation hatten (n=331, mediane Behandlungsdauer 36 Tage) vergleichsweise gering. Darüber hinaus erfolgte die Aufnahme der Patienten überwiegend aufgrund einer internistischen Diagnose (69 % aller Langzeitintensivpatienten), damit also genau umgekehrt zu unserem Verteilungsmuster.

Warum eine operative Aufnahme in unserer Studie als signifikanter Vorteil für das Überleben zu sehen ist, können wir anhand unserer Daten nur vermuten: bei näherer Betrachtung der beiden Gruppen erkennt man, dass die Patienten mit chirurgischer Aufnahmeindikation im Vergleich zu den Patienten der konservativen Therapiegruppe zum einen jünger waren, aber auch in allen Scores zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität niedrigere Werte hatten und damit im Vergleich weniger schwer krank waren. Weiterhin kann vermutet werden, dass der Grund für eine Aufnahme eines internistischen Patienten auf eine Intensivstation häufig in der Exazerbation eines chronischen Grundleidens liegt und damit eine Rekonvaleszenz zumindest langwieriger oder teilweise auch nicht möglich war.

Darüber hinaus führte die zahlenmäßige ungleiche Verteilung der Patienten mit deutlich mehr operativen Patienten in der Gesamtkohorte zu einer möglichen falsch positiven Interpretation der Ergebnisse zugunsten dieser Patienten.

*Tabelle 14: Vergleich der chirurgischen versus konservativen Patienten.*

<b>Score</b>	<b>Operativ</b>	<b>Konservativ</b>	<b>P-Wert</b>

<b>Alter</b>	59	62	0,841
<b>SAPS II</b>	39	51	0.001
<b>SOFA Score am Aufnahmetag</b>	10	11	0,344
<b>SOFA Score am Tag 45</b>	7	10	< 0,001

Legende: SAPS II Simplified Acute Physiology Score; SOFA-Score: Sequential Organ Failure Score.

In der Gruppe der Patienten, die 365 Tage nach der mindestens 90 tägigen intensivmedizinischen Behandlung noch lebten, waren von den 24 Überlebenden immerhin sieben Patienten, die eine Vollorgantransplantation erhalten hatten und damit den größten Anteil in dieser Subgruppe ausmachen.

Die langsame aber doch fortschreitende Funktionsaufnahme des Transplantats könnte eine Erklärung für die verbesserte Überlebenschance im Kollektiv der chirurgischen Patienten sein.

Um eine endgültige Aussage machen zu können, sind weitere Studien nötig, die einen direkten Vergleich der Patientengruppen ermöglichen.

## 6.5 Der SOFA . Score und SAPS II

Der SOFA-Score, initial entwickelt, um Organfunktionsausfälle zu beschreiben, eine Risikoeinschätzung abzugeben und die Entwicklung der Erkrankungsschwere über die Zeit zu beobachten, hat sich international bewährt. Ein Wert von zwei oder mehr Punkten gilt dabei als hochwahrscheinlich für eine Sepsis (36). In unserer Studie wurde der SOFA-Score am Tag der Aufnahme und am Tag 45 auf der Intensivstation erhoben. Eine tägliche Erhebung und damit die Identifikation des höchsten Wertes, erfolgte nicht.

Raith et al. (2017) konnte in einer großen retrospektiven Studie in Australien und Neuseeland mit über 180 000 Patienten zeigen, dass der SOFA-Score in seiner Sensitivität eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem quick SOFA-Score (qSOFA) oder den Kriterien des Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) hatte.

In der gegenwärtigen Literatur wird ein erhöhter SOFA . Score mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht. Auch beiden Erhebungstagen zeigten sich die Scores weit höher als die zwei Punkte, die einen Schwellenwert für die Sepsisdiagnose darstellen.

Minne et al., (2008) zeigten in ihrer Übersichtsarbeit sehr deutlich, dass die Diskriminierung zwischen Überleben und Versterben durch den SOFA-Score genauso verlässlich vorhergesagt werden kann, wie beispielsweise durch SAPS II. Auch Rodrigues-Filho et al. (2018) zeigten in ihrer Studie bei akutem Leberversagen eine klare Signifikanz des höheren SOFA-Scores bezogen auf die Sterblichkeit. Einschränkend muss gesagt werden, dass es sich hierbei um eine monozentrische retrospektive Studie handelt, die keine Vergleichsgruppe heranzieht.

Vincent et al. (1998) konnte in einer multizentrischen prospektiven Studie zwar durchaus zeigen, dass ein erhöhter Score mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Allerdings erwähnten die Autoren auch, dass eine Mortalitätsrisikoabschätzung nicht alleine auf Grund eines Score erfolgen könne, da zu viele Faktoren hier Einfluss nehmen könnten (36, 56, 57).

Wir hatten erwartet, dass anhand des Scores am Tag der Aufnahme eine Mortalitätsabschätzung auch in unserer Patientengruppe möglich gewesen wäre. Das konnten wir in unserer Studie nicht feststellen.

Vielmehr ergab sich, dass vor allen Dingen die errechnete Differenz, also die Veränderung der Organfunktionen beziehungsweise deren Ausfälle, eine statistische Signifikanz zeigte. Dabei sollte beachtet werden, dass die Auswahl des Tages 45 ein von uns festgelegter Zeitpunkt war und wir keine Vergleichsparameter der übrigen Tage hatten. Ob sich daraus eine Möglichkeit zur Abschätzung der Mortalität ergibt, bleibt Gegenstand weiterer Studien.

Der in seiner Anwendung weit verbreitete SAPS II stellt einen Score zur Mortalitätsabschätzung in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation dar. Dabei ist der SAPS II nachweislich gut validiert für die Unterteilung in ein niedriges oder hohes Mortalitätsrisiko. Damit erklärt sich auch die vielfache Anwendung im klinischen Alltag, da durch die Würdigung vieler physiologischer Ereignisse ein guter Überblick über den aktuellen Zustand des

Patienten gelingt. Durch unterschiedliche Patientenkollektive und einer leichten Überschätzung der tatsächlichen Mortalität, sollte nur aufgrund des SAPS II keine alleinige Therapieentscheidung erfolgen (58, 59).

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem erfassten SAPS II Score am Aufnahmetag und der Mortalität darstellen.

Dass die Aussagekraft des SAPS II Scores für Patienten mit verlängerter Liegedauer auf der Intensivstation beschränkt ist, ist bekannt.

Sicignano et al. (1996) zeigten in ihrer Studie, dass mit Zunahme der Liegedauer, eine deutliche Abnahme der Sensitivität des SAPS II erfolgte. Und auch Minne et al., (2013) zeigten in ihrer prospektiven Studie mit 912 Patienten, dass die Zuverlässigkeit bezüglich der Mortalitätsabschätzung bei Patienten mit verlängerter Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation abnimmt. Damit ist eine verlässliche Vorhersage anhand des Scores bei einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation nicht mehr gegeben (60, 61).

Es bleibt daher zu sagen, dass der SAPS II und der SOFA-Score am Aufnahmetag ein zuverlässiges Abbild der Krankheitsschwere der aufgenommenen Patienten wiedergeben und für den kurzfristigen Verlauf ein zuverlässiges Mittel darstellen, um eine Einschätzung des individuellen Mortalitätsrisikos zu erheben.

Vor dem Hintergrund der langwierigen Verläufe mit komplexen Krankheitsgeschehen der Patienten unserer Studie, mag die Anwendbarkeit zumindest eingeschränkt sein. Spekulativ könnte die Erhebung und Auswertung der Scores zu späteren Zeitpunkten die Aussagefähigkeit bezüglich des Mortalitätsrisikos erhöhen. Dies könnte Bestandteil weiterer Studien sein.

## 6.6 Krankenhaus . Sterblichkeit und funktionelles Outcome

In unserer Studie wurde die Ein-Jahresmortalität von 75 % festgestellt. Das ist in Anbetracht des Einschlusskriteriums von mindestens 90 Tagen Liegedauer auf der Intensivstation im Einklang mit der gegenwärtigen Literatur zu werten. Von den 96 untersuchten Patienten überlebten 41 (43 %) den Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. den Krankenhausaufenthalt nicht. Da weitere 21 Patienten direkt von der Intensivstation in weiterbehandelnde Akut . Krankenhäuser verlegt

worden sind, können wir allerdings keine definitive Aussage über die Krankenhausmortalität machen.

Die in der Literatur dargestellten Zahlen der Sterblichkeit nach prolongiertem Aufenthalt auf der Intensivstation sind nicht uneingeschränkt miteinander zu vergleichen. So zeigten z. B. Carson et al. (1999) in ihrer Analyse eine Krankenhausmortalität von 50 % und einer 1-Jahresmortalität von 77 %. Die in dieser Studie untersuchte Patientengruppe zeigte bei der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation allerdings eine breite Streuung zwischen 13 bis 115 Tagen. Dagegen wurden bei Bashour et al. (2000) Patienten untersucht, die länger als zehn Tage auf der Intensivstation behandelt wurden. Hier zeigte sich die Krankenhausmortalität mit 33 % etwas geringer als bei Carson et al. Und auch die Ein-Jahresmortalität wird mit 64 % geringer angegeben (46).

Ein systematisches Review und eine Metaanalyse mit insgesamt 124 Studien über Langzeitintensivpatienten von Damuth et al. (2015) beziffert die Krankenhausmortalität bei 29 %, wobei die Ein-Jahres-Sterblichkeit auch hier bei 62 % lag. Eingeschlossen wurden Studien, die sowohl Patienten untersuchten, die aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz tracheotomiert waren, als auch Patienten, die auf eine Weaningstation aufgenommen wurden oder länger als 14 Tage beatmet waren.

Damit ist auch hier sicherlich kein homogenes Patientenkollektiv abgebildet, aber es verdeutlicht, dass die Ein-Jahres-Sterblichkeit nach einer prolongierten intensivmedizinischen Behandlung hoch ist (62).

Von den 24 Patienten, die 365 Tage nach 90-tägiger intensivmedizinischer Behandlung am Leben waren, erreichten acht Patienten mit einem OPC von eins bis zwei ein wünschenswertes Ergebnis. Damit ist mindestens ein weitestgehend selbständiges Leben möglich. Der OPC betrachtet im Gegensatz zu dem CPC nicht nur die neurologischen Befunde, sondern würdigt auch somatische Einschränkungen, so dass eine bessere Einschätzung der alltäglichen Fertigkeiten erlangt werden kann. Zwar ist weder mit dem OPC noch mit dem CPC eine Aussage bezüglich psychologischer oder psychosomatischer

Einschränkungen möglich, es kann aber ein guter erster Überblick über die Lebenssituation der Patienten gewonnen werden.

Damit können wir zwar die erhöhte 1-Jahres-Mortalität bestätigen und eine grobe Einschätzung des funktionellen Outcomes geben, dennoch kann nicht endgültig geklärt werden, welche Faktoren Einfluss nehmen. Weiterhin besteht kein Konsens in der Literatur, ab wann ein Patient als chronisch kritisch krank gilt, so dass bisher durchgeführte Studien aufgrund des völlig unterschiedlichen Cut-off-Wertes bei der Behandlungsdauer auf der Intensivstation nicht voll miteinander vergleichbar sind.

## 6.7 Limitationen der Studie

Diese Studie stellt eine rein deskriptive Studie der Patienten dar, die 90 Tage oder länger auf der Intensivstation behandelt wurden.

Dafür wurden retrospektiv die Daten der Patienten ausgewertet und im Falle eines Überlebens ein Follow-Up anhand von Patientenakten und mittels Aussagen von Patienten, Angehörigen oder den nachbehandelnden Ärzten erstellt.

Es konnte dadurch keine gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die Gruppen der konservativen oder operativen Behandlung erfolgen, was sicherlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hat.

Weiterhin wurden Diagnosen und Vorerkrankungen der elektronischen Patientenakte entnommen, was aufgrund fehlender oder mangelhafter Eintragungen zu einer Fehleinschätzung der Aufnahmediagnose und einer Über- oder Unterschätzung von Vorerkrankungen geführt haben kann.

Das Follow-Up erfolgte anhand von Patientenakten oder nach telefonischer Kontaktaufnahme mit den Patienten oder deren Angehörigen. Dadurch erfolgte keine standardisierte Datenerhebung, so dass diese Ergebnisse mit Zurückhaltung interpretiert werden sollten.

## 7 Zusammenfassung

Patienten, die eine verlängerte Behandlung auf der Intensivstation bekommen, sind in der Prävalenz zunehmend. Dabei besteht bei diesen chronischen Intensivpatienten ein komplexes Zusammenspiel aus Vorerkrankungen, akutem Erkrankungsereignis und Therapieverlauf. Eine einheitliche Definition anhand klarer Kriterien besteht bislang nicht.

Wir haben daher in unserer Studie alle Patienten erfasst, die im Untersuchungszeitraum 01.01.2008 bis 31.12.2016 auf einer der Intensivstationen für erwachsene Patienten am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  $\geq$  90 Tage behandelt wurden. Es handelt sich um eine deskriptive, retrospektive Datenanalyse, neben demografischen Daten und Vorerkrankungen wurden auch die medizinischen Verläufe und das Outcome nach einem Jahr untersucht. Von 65.249 Patienten konnten 96 Patienten identifiziert werden. Die Patientengruppe setzte sich aus überwiegend männlichen (69 %) und chirurgisch aufgenommenen Patienten (74 %) zusammen. Alle Patienten wurden beatmet und erhielten eine Katecholamintherapie.

Von den 96 Patienten, die 90 Tage oder länger auf der Intensivstation behandelt wurden, überlebten insgesamt 63 Patienten (66 %) den Aufenthalt auf der Intensivstation. 90 Tage nach Langzeitintensivtherapie waren 49 Patienten (51 %) am Leben und ein Jahr danach noch 24 (25 %). Von diesen Langzeitüberlebenden gaben acht Patienten einen OPC von 1-2 an, was als wünschenswertes Ergebnis gilt.

Die Überlebenden waren jünger als die Verstorbenen (51 vs. 63,5 Jahre,  $p=0,004$ ), was sich ebenso wie ein chirurgischer Aufnahmegrund als relevanter Überlebensvorteil darstellte. Dabei zeigten sich zwar weitere Faktoren als statistisch signifikant, allerdings sind diese aufgrund des Studiendesigns eingeschränkt zu bewerten.

Im Konsens mit der Literatur und den Ereignissen unserer Studie folgend kann aber gesagt werden, dass eine verlängerte Behandlung auf der Intensivstation eine deutlich eingeschränkte Überlebenswahrscheinlichkeit mit sich bringt, gerade im Hinblick auf die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit.

Letztendlich bleibt aber die Therapieführung bei jedem einzelnen Patienten eine Einzelfallentscheidung, solange nicht in prospektiven, multizentrischen Studien sichere Prognosefaktoren benannt werden konnten.

## 8 Summary

Patients who survive an acute critical illness and are in need of prolonged intensive care treatment due to persistent singular or multiple organ failure are considered to be chronically critically ill (CCI). Though numbers of patients are increasing a definite point of time or specific clinical condition a patient requires to enter this state has not been established yet.

In our study we analyzed all patients who had been in need of a treatment in the ICU for at least 90 days or more. We retrospectively analyzed demographic data, as well as reasons for admission and the patients' medical treatment to evaluate the clinical outcome 12 month after 90 days of intensive care. We were able to identify 96 out of 65.249 patients.

The majority of the patients were male (69 %) and had a surgical admission (74 %). All of them were mechanically ventilated and were administered vasopressors.

From these 96 patients, that received  $\geq$  90 days of intensive care treatment 63 patients (66 %) survived the ICU. 90 Days after the prolonged treatment 49 patients (51 %) and one year later 24 patients (25 %) were alive. Eight of these 24 patients had a favourable functional outcome with an OPC 1-2. Survivors were significantly younger (51 vs. 63,5 ,  $p= 0,004$ ). Also surgical admission showed to be a statistically significant parameter for a favorable outcome.

This results should be considered with some caution, due to the design of the study. But in consensus with international literature and the results of our study, it is safe to say, that the long-term outcome after a prolonged intensive care treatment seems to be poor.

Ultimately, therapy management remains a case-by-case decision for each individual patient as long as reliable prognostic factors cannot be identified in prospective, multi-center studies.

## 9 Anhang

Ärztammer Hamburg   Postfach 76 01 09   22051 Hamburg	 <p>ETHIK-KOMMISSION DER ÄRZTEKAMMER HAMBURG <small>Körperschaft des öffentlichen Rechts</small></p>
Herrn Prof. Dr. med. S. Kluge Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin Klinik und Poliklinik für Intensivmedizin UKE Martinistraße 52 20246 Hamburg	14.05.2018 Ha
<p><b>Bearb.-Nr.: WF-025/18</b> <b>Projekt: Retrospektive Studie zur Charakterisierung von Intensivpatienten in Abhängigkeit von der intensivmedizinischen Behandlungsdauer unter besonderer Berücksichtigung von einer Liegedauer von 90 Tagen und mehr</b></p>	
Sehr geehrter Herr Kollege Kluge,	
Ihr Schreiben vom 30.04.2018 inkl. der Projektbeschreibung haben wir am 07.05.2018 erhalten. Demnach beabsichtigen Sie die Erhebung und Auswertung zuvor anonymisierter Patientendaten zu Forschungszwecken.	
Vor dem Hintergrund, dass die studiengegenständlichen Patientendaten keinem Menschen mehr zugeordnet werden können, stellt Ihr Studienvorhaben kein „Forschungsvorhaben am Menschen“ im Sinne des § 9 Abs. 2 des Hamburgischen Kammergesetzes für die Heilberufe dar und fällt auch nicht unter die nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung für Hamburger Ärzte und Ärztinnen beratungspflichtigen Forschungsvorhaben. Für Ihr Studienvorhaben fehlt es mithin an einer Beratungszuständigkeit der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg.	
Mit freundlichen Grüßen im Auftrag der Kommission	
 Prof. Dr. med. R. Stahl Vorsitzender	
Bankverbindung: Deutsche Apotheker- und Ärztebank IBAN: DE71 3006 0601 0001 3461 13   BIC: DAAEDEDXXX	Weidestraße 122 b   22083 Hamburg Telefon: 040 / 20 22 99-240   Fax: 040 / 20 22 99-410 ethik@aekeh.de   www.aerztekammer-hamburg.de

Abbildung 13: Beschluss der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg.

Tabelle 15: Erhobene Parameter.

<p><b><u>Aufnahmedaten</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aufnahme – und Entlassungsdatum</li><li>• Aufenthaltsdauer in Tagen auf der Intensivstation</li><li>• Fallnummer</li><li>• Jahr der Aufnahme</li><li>• Wiederaufnahme</li><li>• Exitus auf Intensivstation</li><li>• Entlassungsart (Exitus, Normalstation, anderes Krankenhaus)</li></ul>
<p><b><u>Patientendaten</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Initialen</li><li>• Alter</li><li>• Körpergewicht und Größe</li><li>• Body Mass Index</li><li>• Aufnahmegrund<ul style="list-style-type: none"><li>○ Trauma</li><li>○ Erkrankung des Gastrointestinaltraktes (chirurgisch oder konservativ)</li><li>○ Neurologisch</li><li>○ Pulmonale Erkrankungen</li><li>○ Sepsis oder Pneumonie</li><li>○ Renale oder Rheumatologische Erkrankungen</li><li>○ Kardiale Erkrankung oder Z.n. Reanimation</li><li>○ Stattgehabte Organtransplantation</li></ul></li><li>• Aufnahmebedinglichkeit<ul style="list-style-type: none"><li>○ Chirurgisch (elektiv oder nicht-elektiv)</li><li>○ Konservativ</li></ul></li><li>• Vorerkrankungen<ul style="list-style-type: none"><li>○ Kardiovaskuläre Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen, Klappenvitien, arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung)</li><li>○ Atemwegserkrankungen</li><li>○ Maligne Vorerkrankungen</li><li>○ Niereninsuffizienz</li><li>○ Neurologische Vorerkrankungen inklusive Demenz</li><li>○ Diabetes</li><li>○ Knochenskeletterkrankungen</li><li>○ Transplantation in der Anamnese</li><li>○ Immunsuppression</li><li>○ Autoimmunerkrankungen</li><li>○ Psychiatrische Vorerkrankungen</li></ul></li><li>• Status vor Aufnahme im Krankenhaus</li></ul>

### **Therapieverlauf**

- Beatmung
- Beatmungsdauer in Stunden
- Katecholamingabe
- > 2 Katecholamine
- ECMO/LVAD/iLA
- Antibiotikagabe
- Antimykotika
- Virostatika
- Nierenersatzverfahren
- Dialysepflichtigkeit vor Aufnahme
- Dialysepflichtigkeit bei Entlassung
- Isolierungspflicht im Verlauf
- Isolierungspflicht bei Aufnahme
- Transfusionen (Erythrozyten/Thrombozyten/Plasmakonzentrate)
- Kardiopulmonale Reanimation (im Krankenhaus oder auf ITS)
- Grund des Versterbens

### **Labor und Scoring**

- SAPS II-Score bei Aufnahme
- SOFA-Score bei Aufnahme, Tag 14 und Tag 45
- Charlson Comorbidity Index
- Laborchemische Parameter bei Aufnahme
  - Blutgasanalyse (pH, Laktat)
  - Klinische Chemie (Bilirubin, Kreatinin, Hämoglobin, CRP, Leukozyten)
- Maximalwert Laktat im Verlauf
- Hämoglobin und Laktatwert bei Entlassung von der Intensivstation

### **Krankenhausaufenthalt**

- Krankenhausüberleben
- Todeszeitpunkt
- Entlassung nach Hause, Reha, Heim, anderes Krankenhaus

### **Nach Entlassung**

- Wiederaufnahme in weniger als 28 Tagen nach Entlassung aus dem Krankenhaus
- Überleben 90 und 365 Tage nach 90 - tägiger intensivmedizinischer Behandlung
- OPC nach 90 und 365 Tagen

## 10 Literaturverzeichnis

1. Bundesamt S. Durchschnittliches Sterbealter in Deutschland <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12613-0007>: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2017 [
2. Kelly F, Fong K, Hirsch N, Nolan J. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. *Clinical Medicine*. 2014;14(4):376-9.
3. Neitzke G, Burchardi H, Duttge G, Hartog C, Erchinger R, Gretenkort P, et al. Grenzen der Sinnhaftigkeit-von Intensivmedizin Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. 2016(Positionspapier der Sektion Ethik).
4. Lizana F, Bota D, De Cubber M, Vincent J. Long-Term outcome in ICU patients: What about quality of life? *Intensive Care Med*. 2003;29(8):1286-93.
5. Reardon PM, Fernando SM, Van Katwyk S, Thavorn K, Kobewka D, Tanuseputro P, et al. Characteristics, Outcomes, and Cost Patterns of High-Cost Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract*. 2018;2018:5452683.
6. Statistisches B. Grunddaten Krankenhäuser. 2017;Fachserie 12, Reihe 6.1.1:76-8.
7. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54.
8. Kapadopoulos T, Angelopoulos E, Vasileiadis I, Nanas S, Kotanidou A, Karabinis A, et al. Determinants of prolonged intensive care unit stay in patients after cardiac surgery: a prospective observational study. *J Thorac Dis*. 2017;9(1):70-9.
9. Delle Karth G, Meyer B, Bauer S, Nikfardjam M, Heinz G. Outcome and functional capacity after prolonged intensive care unit stay. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2006;118(13-14):390-6.
10. Weltgesundheitsorganisation. Noncommunicable diseases and their risk factors who.int: WHO; 2018 [<http://www.who.int/ncds/en/>].
11. Gesundheit Bf. Chroniker Richtlinie <https://www.g-ba.de/institution/sys/faq/zur-faq-kategorie/8/#details/12>: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2018 [
12. Nephrology ISo. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2013;3(1):1-163.
13. Schonhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, et al. [Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society]. *Pneumologie*. 2014;68(1):19-75.
14. Rose L, McGinlay M, Amin R, Burns KE, Connolly B, Hart N, et al. Variation in Definition of Prolonged Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2017;62(10):1324-32.
15. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRG consensus conference. *Chest*. 2005;128(6):3937-54.
16. Bigatello LM, Stelfox HT, Berra L, Schmidt U, Gettings EM. Outcome of patients undergoing prolonged mechanical ventilation after critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35(11):2491-7.

17. Hill AD, Fowler RA, Burns KE, Rose L, Pinto RL, Scales DC. Long-Term Outcomes and Health Care Utilization after Prolonged Mechanical Ventilation. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):355-62.
18. Girard K, Raffin T. The Chronically Critically Ill: to save or let die. *Respiratory Care.* 1985;30(5):339 - 47.
19. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The epidemiology of chronic critical illness in the United States\*. *Crit Care Med.* 2015;43(2):282-7.
20. Ruggiero R. Chronic Critical Illness: The Limbo between Life and Death. *Am J Med Sci.* 2018;355(3):286-92.
21. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care.* 2012;57(6):848-56; discussion 56-8.
22. Efron PA, Mohr AM, Bihorac A, Horiguchi H, Hollen MK, Segal MS, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery.* 2018.
23. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014;40(4):463-75.
24. Mechanick J, Brett E. Endocrine and metabolic issues in the management of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):619-41.
25. Kahn J, Benson N, Appleby D, Carson S, Iwashyna T. Long-term Acute Care Hospital Utilization After Critical Illness. *JAMA.* 2010;303(22):2253-9.
26. Nelson JE, Tandon N, Mercado AF, Camhi SL, Ely EW, Morrison RS. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1993-9.
27. Unroe M, Kahn JM, Carson S, Govert J, Martinu T, Sathy S, et al. One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;153(3):167-75.
28. Eppendorf UH-. Zahlen & Fakten der Klinik für Intensivmedizin [www.uke.de: https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/intensivmedizin/%C3%BCber-die-klinik/zahlen-fakten/index.html](https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/intensivmedizin/%C3%BCber-die-klinik/zahlen-fakten/index.html); 2017 [
29. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases.* 1987;40(5):373-83.
30. Degroot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2003;56(3):221-9.
31. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer.* 2004;4:94.
32. Poses R, McClish D, Smith W, C B. Prediction of Survival of Critically Ill Patients by Admission Comorbidity. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1996;49(7):743-7.
33. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med.* 1984;12(11):975-7.
34. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA.* 1993;270(24):2957-63.

35. Goswami J, Balwani M, Kute V, Gumber M, Patel M, Godhani U. Scoring Systems and Outcome of Chronic Kidney Disease Patients Admitted In Intensive Care Units. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(2):310-7.
36. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care.* 2008;12(6):R161.
37. Vincent J, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-Related-Organ-Failure-Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
38. Raina KD, Callaway C, Rittenberger JC, Holm MB. Neurological and functional status following cardiac arrest: method and tool utility. *Resuscitation.* 2008;79(2):249-56.
39. Hsu J, Madsen C, Callaham M. Quality-of-Life and Formal Functional Testing of Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Correlates Poorly With Traditional Neurological Outcome Scales. *Annals of Emergency Medicine.* 1996;28(6):597-605.
40. Safar P. *Wiederbelebung : Herz - Lunge - Gehirn ; 19 Tabellen:* Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York; 1984. 168-70 p.
41. George B, Seals S, Aban I. Survival analysis and regression models. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(4):686-94.
42. Ziegler A, Lange S, Bender R. Survival analysis: Cox regress. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2004;129:T1-T3.
43. Zwiener IB, M; Hommel,G Survival analysis- part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(10):163-9.
44. Williams MR, Wellner RB, Hartnett EA, Thornton B, Kavarana MN, Mahapatra R, et al. Long-Term Survival and Quality of Life in Cardiac Surgical Patients With Prolonged Intensive Care Unit Length of Stay. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1472. 8.
45. Weissman C. Analyzing the impact of long-term patients on ICU bed utilization. *Intensive Care Medicine.* 2014;26(9):1319-25.
46. Bashour AJ, JP; Ryan, T; Rady, M; Mascha, E; Leventhal, M; Starr, N. Long-term survival and functional capacity in cardiac surgery in patients after prolonged intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28(12):3847-53.
47. Bach P, Carson S, Leff A. Outcomes and Resource Utilization for Patients with Prolonged Critical Illness Managed by University-based or Community-based Subspecialists. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1410-5.
48. Pintado MC, Villa P, Luján J, Trascasa M, Molina R, González-García N, et al. Mortality and functional status at one-year of follow-up in elderly patients with prolonged ICU stay. *Medicina Intensiva (English Edition).* 2016;40(5):289-97.
49. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman MW, Geelhoed E, Lee KY, et al. Determinants of long-term survival after intensive care. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1523-30.
50. Holmes L, Loughead K, Treasure T, Gallivan S. Which patients will not benefit from further intensive care after cardiac surgery? *Lancet.* 1994;344(29):1200-02.
51. Weiler N, Waldmann J, Bartsch DK, Rolfes C, Fendrich V. Outcome in patients with long-term treatment in a surgical intensive care unit. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(6):995-9.

52. Rosenthal MD, Kamel AY, Rosenthal CM, Brakenridge S, Croft CA, Moore FA. Chronic Critical Illness: Application of What We Know. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(1):39-45.
53. Mira JC, Cuschieri J, Ozrazgat-Baslanti T, Wang Z, Ghita GL, Loftus TJ, et al. The Epidemiology of Chronic Critical Illness After Severe Traumatic Injury at Two Level-One Trauma Centers. *Crit Care Med*. 2017;45(12):1989-96.
54. Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, Ungaro R, Davis R, Cuenca AG, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):21-9; discussion 9-30.
55. Venker JM, M ; Strack van Schijndel,RJM; Girbes, ARJ; Groeneveld, AB.J. Long-term outcome after 60 days of intensive care. *Anaesthesia*. 2005;60:541. 6.
56. Rodrigues-Filho EM, Fernandes R, Garcez A. SOFA in the first 24 hours as an outcome predictor of acute liver failure. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):64-70.
57. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine*. 1998;26(11):1793-800.
58. Haaland OA, Lindemark F, Flaatten H, Kvale R, Johansson KA. A calibration study of SAPS II with Norwegian intensive care registry data. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(6):701-8.
59. Strand K, Flaatten H. Severity scoring in the ICU: a review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(4):467-78.
60. Minne L, Toma T, de Jonge E, Abu-Hanna A. Assessing and combining repeated prognosis of physicians and temporal models in the intensive care. *Artif Intell Med*. 2013;57(2):111-7.
61. Sicignano A, Carozzi C, Giudici D, Merli G, Arlati S, Pulici M. The Influence of length of stay in the ICU on power of discrimination of a multipurpose severity score (SAPS). *Intensive Care Med*. 1996;22:1048-51.
62. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL, Roberts BW, Trzeciak S. Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(7):544-53.

## 11 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Stefan Kluge für die Überlassung dieses sehr interessanten und relevantem Promotionsthemas, sowie für die kompetente, schnelle und freundliche Betreuung.

Weiterhin danke ich sehr meinem Betreuer Dr. Jakob Müller für die immer freundliche und engmaschige Unterstützung, sowie Priv.-Doz. Dr. Valentin Fuhrmann, für die vielen Hilfestellungen im Umgang mit der Statistik.

Ein großes Dankeschön gebührt Dr. Axel Nierhaus für die schnelle, genaue und konstruktive Arbeit beim Korrekturlesen.

Für die immer freundliche und schnelle Hilfe bei der Auswertung der Daten danke ich Hubertus Pissoke.

All meinen Freunden, die mich immer wieder motiviert haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen, gebührt mein Dank.

Vor allen Dingen möchte ich mich aber bei meiner ganzen Familie bedanken: bei meinen Eltern und meiner Schwester Ulrike, die mich immer unterstützt haben und für so viele Dinge in meinem Leben den Grundstein gelegt haben. Bei meiner Schwester Susanne, die zusammen mit meinen Neffen, immer wieder dafür sorgt, dass die Sonne scheint und trotz allem die gute Laune nicht verliert.

## 12 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....