

Aus der Klinik für Innere Medizin III der Medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

– Direktor: Prof. Dr. Stefan Frantz –

Homöiostenose des betagten Intensivpatienten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Nora Straube geb. Schafflik
geboren am 9. Januar 1989 in Pasewalk

Betreuer: Prof. Dr. Ursula Müller-Werdan

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Ursula Müller-Werdan
2. Prof. Dr. med. Hans Jürgen Heppner (Witten/Herdecke)
3. Prof. Dr. med. Michael Bucher

20.09.16

11.07.17

Referat

In einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie an der internistischen Intensivstation I des Universitätsklinikums Halle wurden ausgewählte Scores, Laborwerte und Herzfrequenzvariabilitätsparameter von 236 konsekutiven Patienten zeitabhängig aufgenommen. Im Zentrum des Interesses standen dabei Unterschiede zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten. Mithilfe der Definition des geriatrischen Patienten nach den Kriterien der deutschen Fachgesellschaften für Geriatrie sollten angenommene Unterschiede deutlicher herausgearbeitet werden als das mit einer starren Altersgrenze möglich ist.

Die Allgemeinzustandsscores APACHE II, SAPS 3 und SOFA lassen sich zur Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten einsetzen. Bekannt ist, dass eine solche Prognose für alte Patienten eine schlechtere Sensitivität und Spezifität besitzt. Es wird gezeigt, dass dieser Unterschied mithilfe der Definition des geriatrischen Patienten wesentlich stärker herausgearbeitet werden kann.

Der wesentliche Unterschied zwischen einem geriatrischen und einem nicht-geriatrischen Patienten in medizinischer Hinsicht ist die verringerte Anpassungsfähigkeit seiner Organsysteme an sich verändernde endogene und exogene Bedingungen (Homoiostenose). Der deutlichste Effekt (absoluter Unterschied und statistische Signifikanz), der in dieser Studie festgestellt wurde, ist jedoch die *höhere* Herzfrequenzvariabilität der geriatrischen Patienten. Mögliche Ursachen für diesen Effekt werden diskutiert.

Entgegen der Erwartung langsamerer Genesung von geriatrischen Patienten aufgrund des Effekts der Homoiostenose konnten nur geringe Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven nachgewiesen werden. So wurden insbesondere keine Unterschiede bei der Geschwindigkeit der Verbesserung der Scorewerte durch die Behandlung signifikant nachgewiesen.

INHALTSVERZEICHNIS

Referat ii

INHALTSVERZEICHNIS	iii
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	v
1 Einleitung	1
2 Zielstellung	2
3 Material und Methodik	3
3.1 Patientenkollektiv.....	3
3.2 Aufgenommene Werte.....	3
3.2.1 Kategorische Variablen	3
3.2.2 Liegedauer auf Intensivstation und im Krankenhaus	6
3.2.3 Scores	7
3.2.4 Laborwerte.....	8
3.2.5 Langzeitelektrokardiogrammdaten (LZEKG)	9
3.3 Methodik der Auswertung	13
3.3.1 Verwendete Statistiksoftware	13
3.3.2 Kurzbeschreibung der verwendeten statistischen Methoden.....	15
4 Ergebnisse	17
4.1 Deskriptive Statistik	17
4.2 Charakterisierung des Pflegeaufwands	20
4.3 Scorewertverläufe in Gegenüberstellung geriatrisch/nicht geriatrisch	23
4.4 Laborwerte zum C-reaktiven Protein (CRP) und zur Leukozytenzahl.....	35
4.5 Ersttags-Allgemeinzustandsscores als Prognoseparameter für das Outcome des Krankenhausaufenthalts	38
4.6 Die Stärke des Abfalls von Allgemeinzustandsscores als Prognoseparameter für das Outcome des Krankenhausaufenthalts	40
4.7 Herzfrequenzvariabilität bei geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten	43

4.8	Korrelation zwischen Herzfrequenzvariabilität und Schwere der Krankheit	46
5	Diskussion	48
5.1	Verweildauer der Patienten auf Intensivstation	48
5.2	Unterschiede in der Verteilung der Diagnosegruppen zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten	49
5.3	Pflegeintensität	49
5.4	Zeitlicher Verlauf von Scorewerten, Herzfrequenzvariabilitätsdaten und Laborparametern in der Unterscheidung zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten.....	51
5.5	Prognoseeigenschaft von Ersttagscorewerten für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten	53
5.6	Prognoseeigenschaft des Abfalls von Allgemeinzustandsscorewerten	54
5.7	Bessere Herzfrequenzvariabilität geriatrischer Patienten.....	55
5.8	Fehlende Korrelation zwischen APACHE-II-Score und Herzfrequenzvariabilität	56
6	Zusammenfassung	58
7	Literaturverzeichnis.....	61
8	Thesen.....	64
	Tabellarischer Lebenslauf	I
	Selbständigkeitserklärung.....	II
	Danksagung.....	III

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

APACHE – Acute physiology and chronic health evaluation score

AUC – Area under the curve (zu ROC-Kurve)

CRP – C-reaktives Protein

HRV – Herzfrequenzvariabilität

LZEKG – Langzeitelektrokardiogramm

MODS – Multiorganversagen (multi-organ dysfunction syndrome)

NVPS – Nonverbal pain scale

rMSSD – Kennzahl der kurzfristigen Herzfrequenzvariabilität

ROC-Kurve – Receiver-operating-characteristic-Kurve

SAPS – Simplified acute physiology score

SDANN – Kennzahl der längerfristigen Herzfrequenzvariabilität

SDNN – Kennzahl der Gesamtherzfrequenzvariabilität

SOFA – Sequential organ failure assessment

TISS – Therapeutic intervention scoring system

1 Einleitung

Geriatrische Patienten sind anders. Dieses Anders kann sich ausdrücken in Gebrechlichkeit, Komorbidität/Polypharmazie, hoher Prävalenz alterstypischer Erkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Arthrosen, Demenz), typischer Funktionsveränderungen (Reduktion der Muskelmasse, Flüssigkeitsdefizit, Reduktion des Grundstoffwechsels), atypischen und unspezifischen Symptomen verschiedener Krankheiten und anderen Referenzbereichen wesentlicher Parameter (Müller-Werdan et al., 2011; Soukup und Kellner, 2012; Heppner et al., 2013).

Eine Gruppe von Abweichungen vom „normalen“ Patienten lässt sich mit dem Modell der Homöostase (auch Homöostenose, engl. homeostasis) zusammenfassen. Dieser Begriff beschreibt eine altersbedingte Verringerung der Funktionsreserve aller Organsysteme mit zunehmendem Alter (Resnick und Marcantonio, 1997).

Diese Grundidee, weniger ausgeprägte und daher auch langsamere Anpassung an sich verändernde Bedingungen, ist auch für den Fall des Intensivpatienten zu vermuten. Typischerweise geht der Einweisung auf die Intensivstation ein einschneidendes Ereignis voraus (Schlaganfall, Exacerbation einer chronischen Erkrankung, ...), an dessen Folgen sich der Organismus gewöhnen muss. Hier liegt die Vermutung nahe, dass ein geriatrischer – und damit homöostenotischer – Patient länger braucht, um sich von seiner Krankheit zu erholen (Rellos et al., 2006; Boumendil et al., 2007).

Man kann diesen Gedanken auch weiterführen: Wenn der Patient weniger Funktionsreserve hat und sich langsamer erholt, ist der wahrscheinliche Nutzen der intensivmedizinischen Behandlung geringer. Die Behandlung wäre also weniger effektiv, sodass die Frage nach der Verteilung begrenzter wirtschaftlicher Ressourcen entsteht (Boumendil et al., 2007; Soukup und Kellner, 2012; Sprung, 2012). Die Untersuchung, wie schnell sich der Zustand geriatrischer Patienten verbessert, ist damit Teil der Argumentation bei der ökonomischen Betrachtung von Intensivstationen.

Ein weiterer Aspekt, der die Untersuchung von Zeitreihen von Kennzahlen zum Zustand des Patienten motiviert, ist die Unterscheidung zwischen Therapie-Respondern und Non-Respondern (Markgraf et al., 1999). Dabei ist das Ziel, nachdem ein Patient als Non-Responder erkannt wurde, zu versuchen, seine Therapie anzupassen, um vielleicht doch noch einen positiven Verlauf herbeizuführen.

2 Zielstellung

Die zentrale Fragestellung der aktuellen Studie lautet: Erholen sich Organfunktionsstörungen im höheren Lebensalter langsamer als im jüngeren Lebensalter?

Dazu wurden 246 konsekutive Intensivstationspatienten erfasst (236 eingeschlossen) und es wurden über die ersten (bis zu) 7 Tage ihres Intensivstationsaufenthalts Zeitreihen über den Verlauf von Scores, Herzfrequenzvariabilitätswerten und Laborwerten aufgenommen.

Zur Untersuchung der Fragestellung wurden diese Patienten nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaften für Geriatrie als „nicht-geriatrisch“ oder „geriatrisch“ klassifiziert. Die aufgenommenen Parameter werden in dieser Arbeit insbesondere zwischen diesen beiden Patientengruppen verglichen.

Eine weitere mit der Aufnahme von Zeitreihen verbundene Fragestellung, die untersucht werden soll, ist, ob sich aus diesen Verläufen nützliche prognostische Aussagen zum Outcome des Krankenhausaufenthalts ableiten lassen.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Diese Studie ist eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, in der alle Patienten auf der Intensivstation innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten erfasst werden. Es wurden keine weiteren diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen, zusätzlich zu den klinisch indizierten, Maßnahmen durchgeführt.

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten (n = 246 Datensätze, davon 10 ausgeschlossen), die vom 01.08.2011 bis zum 31.01.2012 auf der internistischen Intensivstation I des Universitätsklinikums Halle (Saale) aufgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden Datensätze von Patienten, die auf eigenen Wunsch oder nach Einschätzung der behandelnden Ärzte therapiebegrenzt waren. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, die im Rahmen des gleichen Krankenhausaufenthalts ein weiteres Mal auf die Intensivstation wiederaufgenommen wurden.

Für die Ziele dieser Studie ist es notwendig, dass ein Langzeit-EKG aufgenommen wurde. Da die Verfasserin dieser Arbeit nicht für die gesamte Dauer dieser Studie auf Station sein konnte und die Aufnahme der EKGs den behandelnden Ärzten nicht als Zusatzaufgabe übergeben werden sollte, wurden Patienten mit sehr kurzer Aufenthaltsdauer und ohne Langzeit-EKG von der Studie *ausgeschlossen*. Diese Patienten wurden typischerweise nach 20 Uhr abends auf die ITS aufgenommen und vor ca. 11 Uhr des Folgetages entlassen oder verlegt.

Daten von therapiebegrenzten Patienten wurden ab dem Tage der Therapiebegrenzung nicht mehr aufgezeichnet bzw. verwendet, um eine Verzerrung der Daten zu vermeiden.

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte sowohl aus hausinternen Verlegungen (z. B. von Normalstation, von anderer ITS, aus OP/Herzkatheterlabor) als auch von extern (z. B. über Notaufnahme, Verlegung aus anderem Krankenhaus).

3.2 Aufgenommene Werte

3.2.1 Kategorische Variablen

Es wurde zu jedem Patienten erfasst, welcher *Diagnosegruppe* er zugeordnet ist. Weiterhin wurde erfasst, ob er geriatrisch ist und ob er im Krankenhaus oder auf Intensivstation verstorben ist. Außerdem wurden Geschlecht und das Patientenalter bei Aufnahme erfasst.

Es wurden folgende 5 Diagnosegruppen unterschieden:

- 1) *Sepsis*: Definition nach Leitlinie der Deutschen Sepsisgesellschaft/Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin von 2010 (Reinher und Brunkhorst, 2010)
- 2) *Multiorganversagen (MODS)*: Definition des Konsenskomitees aus dem American College of Chest Physicians und der Society of critical care medicine (Bone, 1992).
- 3) *kardiogener Schock*: Deutsch-österreichische S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Stand: Jahr 2011 (Werdan, 2011)
- 4) *Überwachung*: nach elektivem oder akutem Eingriff (z. B. Herzkatheter, Transkatheter-Herzklappenprothese) mit anschließender Intensivstationspflichtigkeit
- 5) *sonstige*: alle Patienten, die nicht unter Gruppe 1) bis 4) fallen (z. B. Ösophagusvarizenblutung, Intoxikationen, Hirnorganisches Psychosyndrom)

Die Einteilung in die Diagnosegruppen erfolgte zudem nach der in der Patientenakte vermerkten Aufnahmediagnose (für die Intensivstation). Im Verlaufe des Intensivstationsaufenthaltes aufgetretene Erkrankungen wurden nicht zur Einteilung in die Diagnosegruppe einbezogen.

Die Einstufung des Patienten als *geriatrisch* wurde anhand der Konsensus-Kriterien der Fachgesellschaften für Geriatrie sowie von geriatritypischen Merkmalskomplexen vorgenommen.

Der Konsens zur Definition des geriatrischen Patienten von Deutscher Gesellschaft für Geriatrie, Deutscher Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie, BAG-Geriatrie, des BDI Sektion Geriatrie und zugleich Diskussionsgrundlage der Europäischen Fachärztervereinigung, Sektion Geriatrie, ist:

Definition

- *geriatritypische Multimorbidität*
- *und höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre und älter)*

Die geriatritypische Multimorbidität ist hierbei vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen.

oder

- *Alter \geq 80 Jahre aufgrund der alterstypisch erhöhten Vulnerabilität, z. B.*
 - *Auftreten von Komplikationen und Folgeerkrankungen*
 - *Gefahr der Chronifizierung sowie*

- *erhöhtem Risiko eines Autonomieverlusts mit Verschlechterung des Selbsthilfestatus*

Diese Definition ist wörtlich zitiert nach (Meisel et al., 2012).

Die widergegebenen Kriterien enthalten noch einen gewissen Interpretationsspielraum, der im Sinne einer verzerrungsarmen statistischen Auswertung störend ist. Daher wurde bei Aufnahme jedes Patienten die konkretere Klassifizierungsvorschrift nach (Borchelt et al., 2009) angewendet. Diese Vorschrift ist eng an der Konsensdefinition und ermöglicht eine Klassifizierung mit nur geringem Interpretationsspielraum.

In (Borchelt et al., 2009) wird die Multimorbidität mithilfe von Merkmalskomplexen widergegeben. Diese Merkmalskomplexe und die dazugehörigen Einzeldiagnosen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Geriatrietypische Merkmalskomplexe gemäß (Borchelt et al., 2009)

Immobilität	<ul style="list-style-type: none"> • durch Akutereignis (Verletzung), z. B. Frakturen • nach medizinischen Maßnahmen • nach unmittelbar vorausgegangener OP • durch Akutverschlechterung degenerativer Erkrankungen
Herabgesetzte körperliche Belastbarkeit, Gebrechlichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Dekompensation/Exazerbation innerer Erkrankungen (kardial, pulmonal, hepatisch, renal etc.) • Karzinome, z. B. nach Chemotherapie oder Bestrahlung • Infekte (z. B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, Sepsis)
Instabilität, Sturzneigung	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Erkrankungen, z. B. Schlaganfall, Morbus Parkinson • Stürze, Gangunsicherheit • Synkope, Schwindel
Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Komplikation nach chirurgischen Maßnahmen • Komplikation nach anderen medizinischen Maßnahmen • durch multiresistente Erreger
Kognitive Defizite	<ul style="list-style-type: none"> • Demenz • Delir • Kognitive Defizite
Störung der Kommunikationsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Aphasie • Dysarthrie
Depression, Angst	<ul style="list-style-type: none"> • Depressive Episode • Depressive Anpassungsstörung • Angststörung
Wunden	<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Wundkomplikationen • Dekubitalulzera • Ulcus cruris • Diabetisches Fußsyndrom • pAVK III/IV

Störungen des Gastrointestinaltrakts	<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, z. B. akute GI-Blutung • Übelkeit, Erbrechen • Stuhlveränderungen (Obstipation, Diarrhoe) • Stuhlinkontinenz
Fehl- und Mangelernährung	<ul style="list-style-type: none"> • Dysphagie • Protein-Kalorien-Mangelernährung • Kachexie, alimentärer Marasmus
Miktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> • Harnverhaltung • Harninkontinenz
Schmerzen	<ul style="list-style-type: none"> • akute Schmerzen • chronische Schmerzen
Medikationsprobleme	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelnebenwirkungen • akzidentelle Vergiftung • Medikamentenmissbrauch
Seh-/Hörbehinderung	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägte Schwerhörigkeit • starke Sehbehinderung
Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt	<ul style="list-style-type: none"> • Exsikkose • Elektrolytstörungen

Zur Interpretation führt (Borchelt et al., 2009) weiter aus:

Ein Merkmalkomplex liegt vor, wenn diesem eine aktuell behandlungsbedürftige Erkrankung als Kodierung zugeordnet werden kann. Neben dem den akutstationären Aufenthalt auslösenden Merkmalkomplex (Hauptdiagnose) sollten als Nebendiagnosen bei Patienten unter 80 Jahren mindestens 1 weiterer, bei Patienten unter 70 Jahren mindestens 2 weitere und bei Patienten unter 60 Jahren mindestens 3 weitere der o. a. Merkmalkomplexe vorliegen.

Die jeweiligen geriatritypischen Merkmalskomplexe mussten bereits vor dem Intensivstationsaufenthalt bestanden haben, damit eine Einstufung des Patienten als „geriatrisch“ erfolgte. Sie durften dementsprechend nicht im Zuge des stationären Aufenthaltes eingetreten sein.

3.2.2 Liegedauer auf Intensivstation und im Krankenhaus

Für jeden Patienten wurde in Tagen die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes und die Anzahl der Tage auf Intensivstation erfasst. Die Tagesgrenze war wie üblich 0 Uhr. Der (unvollständige) Tag der Aufnahme auf Intensivstation wurde als Tag 1 gezählt, unabhängig davon, ob der Patient bereits vorher stationär im Krankenhaus behandelt wurde.

3.2.3 Scores

Zu Beginn der Studie wurden verschiedene Scores ausgewählt, anhand derer man die Effekte der Behandlung in Abhängigkeit von Diagnosegruppe und der Unterscheidung geriatrisch/nicht-geriatrisch verfolgen kann. Weitere Scores wurden ausgewählt, um mögliche Störeffekte zu identifizieren. Die Angaben zu den Scores sind, soweit nicht ausdrücklich gekennzeichnet, (Kellner, 2012) entnommen.

- APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation score) ist als Werkzeug zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit (Markgraf et al., 1999) und damit des Allgemeinzustands konzipiert. Die zu diesem Wert führende Berechnungsvorschrift ist relativ alt (1985). Eine Software zur Erfassung und Berechnung der überarbeiteten Fassungen dieses Scores stand leider nicht zur Verfügung.
- SAPS 3 (Simplified acute physiology score) bewertet direkt den Allgemeinzustand.
- SOFA (Sequential organ failure assessment) wurde zur Beurteilung des Ausmaßes von Dysfunktionen einzelner Organsysteme entworfen. Durch die gemeinsame Betrachtung von fünf wichtigen Organsystemen (Niere, Leber, Gerinnung, Lunge, kardiovaskuläres System), spiegelt dieser Wert ebenfalls den Allgemeinzustand wider.

Alle drei Scores sind für die serielle Anwendung an aufeinanderfolgenden Tagen zur Bewertung des Krankheitsverlaufs bereits erfolgreich eingesetzt worden, Details siehe (Kellner, 2012), sodass sie für die Untersuchung des Unterschieds im Krankheitsverlauf von geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten geeignet erscheinen.

Weitere aufgenommene Scores waren:

- TISS 28 (Therapeutic intervention scoring system 28), das 28 wichtige therapeutische Maßnahmen gewichtet zusammenfasst und damit einen dem Pflegeaufwand proportionalen Wert ergibt. Der Core-10-TISS mit den wichtigsten (aufwendigsten) 10 Interventionen ist in den Datensätzen enthalten, wurde aber nicht weiter betrachtet (Miranda et al., 1996).
- Durch die Pflegekräfte wurden weiterhin folgende Scores aufgenommen: Braden zur Abschätzung des Dekubitusrisikos, Huhn zur Abschätzung des Sturzrisikos (Menche und Allert, 2004) sowie NVPS zur (Fremd-) Beurteilung der Schmerzstärke (Kabes et al., 2009).

Die Scores wurden jeweils am Aufnahmetag (Tag 1) bis zum letzten Tag auf ITS errechnet, höchstens jedoch bis zum 7. ITS-Liegetag. Als Tagesgrenze gilt dabei wie üblich 0 Uhr. Dabei stellt sich das Problem, wie mit dem ersten Tag und letzten Tag auf ITS zu verfahren ist. Für den Aufnahmetag wurden die Scores mit den vom Aufnahmezeitpunkt bis 24 Uhr des Aufnahmetages erzielten Werten berechnet, woraus sich ergibt, dass am Aufnahmetag weniger als 24 Stunden und dementsprechend weniger Datenpunkte in die Scoreberechnung eingeflossen sind. Das Problem entsteht, weil viele der Punkte der Scores anhand des schlechtesten Werts eines Parameters während eines Tages vergeben werden. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens schlechter Werte ist für einen vollständigen Tag größer als für einen Teiltag. Damit sind die Ersttagesscores gegenüber den an späteren Tagen erhobenen Scorewerten systematisch leicht positiv verfälscht. Die Größe dieses Effekts lässt sich anhand der Daten dieser Studie nicht bewerten. Aufgrund der großen Bedeutung von Aufnahmetagscores in der medizinischen Literatur wurden diese Zahlen trotz dieser Verfälschung nicht aus der Auswertung ausgeschlossen.

Am Entlassungstag von der Intensivstation konnten aufgrund von Softwarebeschränkungen keine Scores berechnet werden. Eine Ausnahme hiervon bilden Patienten, die auf die Intermediate Care Station (IMC) verlegt wurden.

Zur Aufnahme und Berechnung aller Scorewerte wurde das System Dräger ICMi verwendet.

3.2.4 Laborwerte

Auf der Intensivstation war ein Astrup-Gerät Radiometer ABL 800 vorhanden, dessen Ergebnisse (Elektrolyt- und Blutgasanalysen) in die Berechnung der APACHE-II, SAPS-3- und SOFA-Scores eingingen. Weitere Parameter, die in diese Scores eingehen, wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums anhand von Blutproben bestimmt.

Folgende Parameter gehen ein:

APACHE II: Sauerstoffpartialdruck, pH-Wert, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Natrium, Kalium, Kreatinin (Markgraf et al., 1999)

SAPS 3: Bilirubin, Kreatinin, Leukozytenzahl, Bikarbonat, pH-Wert, Thrombozytenkonzentration, Sauerstoffpartialdruck (Moreno et al., 2005)

SOFA: Sauerstoffpartialdruck, Bilirubin, Kreatinin, Thrombozytenzahl (Madler et al., 2009)

Ergänzend zu den Scores wurden folgende Laborwerte jeweils am 1. und ggf. 4. und 7. Tag des ITS-Aufenthalts erfasst: C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und die Leukozytenanzahl. Auch diese Analysen wurden anhand von Blutproben im Labor des Klinikums durchgeführt. Ihre klinischen Bedeutungen sind nach (Hof et al., 2014):

- *Konzentration des C-reaktiven Proteins:* Das C-reaktive Protein ist ein leicht bestimmbares Akute-Phase-Protein. Seine Konzentration korreliert eng mit dem Ausmaß von Gewebeschäden. Damit beschreibt es direkt ein Entzündungs-geschehen. Bei vielen nicht-erregerbedingten Krankheiten (z. B. rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew) steigt der CRP-Wert ebenfalls an.
- *Procalcitonin:* Ebenfalls ein Entzündungsmarker, der besonders zur Bewertung des Verlaufs von bakteriellen Infektionen geeignet ist.
- *Leukozytenzahl:* Eine Leukozytose ist die Reaktion von Patienten mit einer gewissen Reserve (also nur eingeschränkt bei Neugeborenen, Alten und chronisch Kranken) auf einen bakteriellen Reiz.

Alle Werte wurden in der Regel an Tag 1 aufgenommen. Um vermeidbare Laborkosten zu sparen, konnten PCT-Werte nicht für alle Patienten an Tag 4 und Tag 7 aufgenommen werden. Dadurch zeigen die vorhandenen PCT-Werte für die Tage 4 und 7 einen Selektionsbias, da sie nur aufgenommen wurden, wenn sie durch den aktuellen Zustand des Patienten indiziert erschienen.

Aus diesem Grund werden im Ergebnisteil nur die aufgenommenen Daten zum CRP und zur Leukozytenzahl betrachtet.

3.2.5 Langzeitelektrokardiogrammdaten (LZEKG)

Die Elektrokardiogramme wurden mithilfe der Vitalparameterüberwachung der jeweiligen Intensivstationsbetten aufgenommen. Ausgewertet wurden sie mithilfe der Analyse-Software von Diagnostic Monitoring Software, Inc. (Stateline, Nevada, USA) in der Version von 1993, umfangreiches Editieren der Daten zum Entfernen von Artefakten (Schläge außerhalb des Sinusrhythmus, Bewegungsartefakte, Herzschritt-macheraktionen, usw.) war dabei notwendig.

Aufnahme: Bei allen Patienten wurden bis höchstens zum 7. Tag Langzeit-EKG-Daten zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität aufgenommen. In den Daten enthalten sind die Daten TP, VLF, HF, LF, SDNN, SDANN Index, SDNN Index, rMSSD, pNN50, HF_min, HF_max.

Für vereinzelte Patienten war es leider erst ab dem zweiten Aufenthaltstag möglich, das EKG zu starten. In diesen Fällen fehlen die Daten für den 1. Tag. Bei Patienten mit

aktiven Herzschrittmachern und Reizleitungsstörungen wurden an einigen Tagen die EKG-Daten so weit gestört, dass sie nicht auswertbar waren. Diese Datenpunkte wurden vor der Auswertung entfernt, wenn in den von der Software angezeigten Ausschnitten der EKGs typische Strukturen sichtbar waren (editieren).

Unter Umständen mussten Patienten in ein Einzelzimmer verlegt werden, wo kein Anschluss eines Langzeit-EKGs möglich war. Für diese Patienten fehlen entsprechend diese Daten.

Eine direkte Vergleichbarkeit der Daten liegt nur dann vor, wenn der Zeitraum der HRV-Datenerfassung bei den zu vergleichenden Datensätzen gleich war. Der Vergleichszeitraum ist hier, entsprechend der Guidelines, 24 Stunden. Daher wurde jeder Datenpunkt aus der Auswertung entfernt, bei dem die Datenerfassung kürzer als 23 Stunden war. Das betrifft insbesondere den Aufnahme- und Entlassungstag. Die Notwendigkeit dieser Beschränkung wird klar, wenn man bedenkt, dass z. B. bei einem erst in den Abendstunden aufgenommenem Patienten die durch den Tag-Nacht-Rhythmus bedingte Variabilität für den Aufnahmetag in den Kennzahlen nicht enthalten ist, diese also schlechter zu sein scheinen, als es dem Zustand des Patienten entspricht.

Zum Teil führten Abwesenheiten der Patienten zu Untersuchungen und Eingriffen zu Lücken in der HRV-Aufzeichnung. HRV-Daten von Patienten mit Herzschrittmachern konnten nur dann verwendet werden, wenn mehr als die Hälfte der jeweiligen Tagesaufzeichnung nicht durch eine Aktivität des Herzschrittmachers gestört wurden.

Die *Auswertung* von HRV-Messdaten kann grundsätzlich nach zwei unterschiedlichen Ansätzen erfolgen, die Zeitbereichsanalyse und die Frequenzbereichsanalyse. Am häufigsten wird die Zeitbereichsanalyse (Time domain) verwendet. Dabei wird das EKG zunächst auf die Abstände aufeinanderfolgender R-Zacken (synonym NN-Intervall) reduziert.

Die wichtigsten Messwerte der Zeitbereichsanalyse sind SDNN, SDANN und rMSSD und sind gegenüber anderen Maßzahlen bevorzugt (Malik, 1996). Einheit dieser drei Werte ist ms. Bei SDNN (standard deviation of all NN intervals) handelt es sich um die Standardabweichung aller NN-Intervalle über einen Zeitraum von 24 Stunden. SDNN erfasst demnach kurzfristige und langfristige Veränderungen während der Aufzeichnungsperiode.

Bei SDANN (standard deviation of the average NN interval) handelt es sich um den Mittelwert der Standardabweichung zwischen den RR-Intervallen von 5-Minuten-

Segmenten. Die Berechnung erfolgt jeweils über 5-Minuten-Segmente und bildet so die Änderungen der Herzfrequenz für Zeiträume, die länger als 5 Minuten sind, ab. rMSSD ist die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der mittleren quadratischen Abweichung aufeinanderfolgender NN-Intervalle. Dieser Wert erfasst kurzfristige Änderungen während der Aufzeichnungsperiode.

Neben der Zeitbereichsanalyse können die HRV-Daten auch hinsichtlich ihres Frequenzspektrums (Frequency Domain) ausgewertet werden. Zur Bestimmung der Frequency-Domain-HRV-Kennzahlen wird die Zeitreihe der Abstände der R-Zacken („tachogram“) mithilfe der Fouriertransformation spektral analysiert. Betrachtet wird dabei das Betragsquadrat des Transformationsergebnisses, die Power Spectral Density, PSD, gegeben in ms^2/Hz (Malik, 1996). Die PSD wird über vorgegebene Spektralbereiche integriert und erhält dabei die Einheit ms^2 . Diese Bereiche sind den Richtlinien der Task Force der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology (Malik, 1996) entnommen. Dort sind unter „Algorithmic standards“ auch Details zu dieser Berechnungsvorschrift zu finden.

Die wichtigsten Maßzahlen bei der Frequenzbereichsanalyse sind Total Power, VLF (very low frequency), LF (low frequency) und HF (high frequency).

Das Verhältnis von LF und HF entspricht dem Verhältnis von sympathischer und parasympathischer Aktivität (Malik, 1996). Dies gilt jedoch nur, wenn während der Zeit, in der das EKG aufgenommen wurde, keine wesentlichen Veränderungen des HF- und des LF-Werts eingetreten sind. Sollten Veränderungen der Werte im Aufnahmezeitraum eintreten, ist das Verhältnis aus dem zeitlichen Mittelwert von LF und dem zeitlichen Mittelwert HF nicht mehr gleich dem Mittelwert des Verhältnisses aus LF und HF, der eigentlich interessanten Größe. Dieses Problem ist als „problem of stationarity“ in (Malik, 1996) diskutiert. Da die Datenaufnahme für diese Studie für alle Patienten und Tage jeweils 24 h lang war, enthält sie insbesondere auch den Tag-Nacht-Rhythmus der Patienten und damit leider keine verwertbare Aussage zum Verhältnis zwischen sympathischer und parasympatischer Aktivität.

Abgesehen davon sind Time-domain- und Frequency-Domain-HRVs von den enthaltenen Aussagen im Wesentlichen gleichwertig. Man kann in beiden Fällen jeweils die kurzfristigen und die längerfristigen Effekte bewerten. Für die Time-Domain-Analyse ist SDANN geeignet für die längerfristigen, rMSSD für die kurzfristigen Effekte (Malik, 1996). Die wichtigsten Eigenschaften der angesprochenen Kennzahlen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Eigenschaften der gebräuchlichsten Herzfrequenzvariabilitätsparameter, Angaben nach (Malik, 1996)

Frequency domain Variable	Bedeutung	erfasster Frequenzbereich	entsprechende Time Domain Variable
Total power	Varianz aller RR Intervalle	$\leq 0,4 \text{ Hz}$ ($\geq 2,5 \text{ s}$)	SDNN
VLF	stark niederfrequenter Anteil der Varianz der RR-Intervalle	0,003-0,04 Hz (25-333 s)	<i>keine direkte Entsprechung</i>
LF	niederfrequenter Anteil der Varianz der RR-Intervalle	0,04-0,15 Hz (25-6,7 s)	<i>keine direkte Entsprechung</i>
HF	hochfrequenter Anteil der Varianz der RR-Intervalle	0,15-0,4 Hz bzw. (6,7-2,5 s)	rMSSD

Im Folgenden werden *Krankheitsbilder mit typischem HRV-Bezug* beschrieben. Die referierten Angaben sind (Malik, 1996) und (Schmidt und Müller-Werdan, 2003) entnommen.

Patienten nach *Myokardinfarkt* mit einer Verminderung der Herzfrequenzvariabilität und Baroreflexsensitivität haben laut ATRAMI-Studie (La Rovere et al., 1998) eine höhere kardiale Letalität. Wenn $SDNN < 70 \text{ ms}$ war, ergab sich eine 3,2-fache relative Risikoerhöhung. Tage bis Wochen nach dem Myokardinfarkt sind alle Komponenten der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse vermindert sowie der Tag-Nacht-Rhythmus eingeschränkt. Das Verhältnis zwischen LF und HF steigt zu Gunsten von LF. Bei starker HRV-Absenkung ist die Rest-HRV-Aktivität im VLF-Bereich, während LF und HF nur noch sehr kleine Werte annehmen. Ein Teil der geringen HF-Aktivität wird durch die Atmung verursacht.

Bei Patienten mit *Herzinsuffizienz* wurde eine verminderte Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen. Die Verminderung der Time-Domain-Werte scheint mit der Schwere der Krankheit zu korrelieren. Für den Frequency-Domain-Bereich konnte noch keine

einheitliche Aussage getroffen werden. Pathophysiologisch ist eine permanente Aktivierung des Sympathikus, gekennzeichnet durch eine hohe Herzfrequenz und erhöhte Werte für zirkulierende Katecholamine, bedeutsam, die für ein vermindertes Ansprechen des Sinusknotens auf neurale Signale (Übersättigung) verantwortlich gemacht wird.

Bei Patienten mit *diabetischer Neuropathie* ist die Herzfrequenzvariabilität noch vor klinischer Sichtbarkeit der Erkrankung vermindert. Das LF/HF-Verhältnis ist unverändert, da sympathischer und parasympathischer Schenkel gleichermaßen betroffen sind.

Bei *Sepsis und MODS* kommt es im Rahmen der Pathophysiologie zu einer Entkopplung biologischer Oszillatoren. Diese äußert sich in einer Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität.

Für *gesunde, ältere Patienten* lässt sich allgemein und für alle üblichen Parameter eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität nachweisen (Pikkujämsä et al., 1999).

Weitere typische Veränderungen treten auf nach *Herztransplantation* (Aussetzen von LF und HF), bei *Tetraplegie* (Aussetzen des LF-Rhythmus; Datenlage nicht eindeutig) und *Guillan-Barré-Syndrom* (dort nützlich zur Risikoabschätzung für Bradyarrhythmien) Bei *schweren Kopf- und Hirnverletzungen* (LF/HF-Verhältnis als Maß für sympathische Modulation ist Prädiktor für Ausmaß der Hirnschädigung).

Die Einflüsse der genannten, auf Intensivstation typischen, Krankheitsbilder auf die Herzfrequenzvariabilität sind unspezifisch, alle Krankheitsbilder gehen mit einer Reduktion der Herzfrequenzvariabilität einher. Da in dieser Studie eine Auswertung des Verhältnisses von LF und HF wie beschrieben nicht sinnvoll ist, ist auch eine Differenzierung nach Diagnosegruppen bei der Auswertung der Herzfrequenzvariabilitätsdaten nicht hilfreich.

3.3 Methodik der Auswertung

3.3.1 Verwendete Statistiksoftware

Die statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurden mithilfe des Statistikpakets „R“ angefertigt (R Core Team, 2013). Die Softwareversion war 2.15.3, als Zusatzpaket kam pROC (Robin et al., 2011) zur Berechnung und Darstellung von Receiver-Operating-Curves zum Einsatz.

In dieser Arbeit wird häufig mit Boxplots gearbeitet. Diese haben den Vorteil die wesentlichen Informationen eines Histogramms so kompakt darzustellen, dass mithilfe

von in einem Diagramm nebeneinandergestellten Boxen z. B. ein zeitlicher Verlauf sichtbar wird.

Bedeutung und Konventionen eines Boxplots lassen sich am besten anhand eines Beispieldatensatzes erläutern (siehe Abbildung 1).

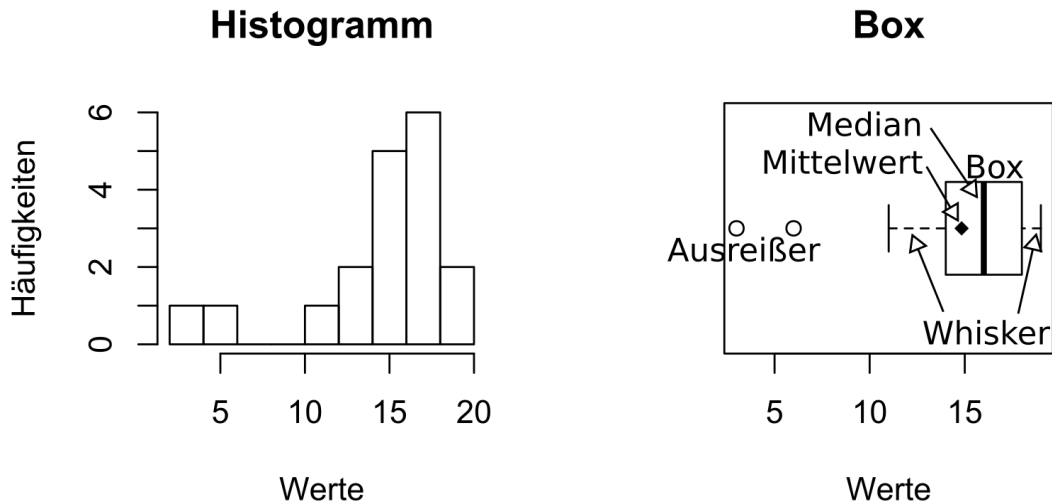


Abbildung 1 Zur Veranschaulichung der Bedeutung einer Box in einem Boxplot. Der Beispieldatensatz ist für beide Darstellungen gleich. Beim Vergleich von Populationen wird die Patientenanzahl zusätzlich über der Box dargestellt.

Die „Box“ nimmt den Platz zwischen 25%- und 75%-Quantil ein, d. h. 50 % aller Einzelwerte liegen in diesem Bereich. Der Median ist mit einem Querstrich durch die Box gekennzeichnet. Den Bereich, in dem der Rest der Verteilung liegt, wird im Grundsatz mit dem oberen und unteren Whisker gekennzeichnet. Ausreißerpunkte werden als Punkte außerhalb der Whisker dargestellt. Es gibt verschiedene Konventionen, welche Punkte als „Ausreißer“ klassifiziert werden. In den folgenden Darstellungen wird die Konvention des Statistikprogramms verwendet. Jeder Punkt, der um mehr als 1,5-fach die Breite der Box vom 25%- bzw. 75%-Quantil entfernt ist, gilt demnach als Ausreißer.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde der Mittelwertpunkt nicht in allen Fällen mitgezeichnet (schwarzes Symbol in Abbildung 1). Die ungefähre Lage des Mittelpunktes lässt sich aus der überblickshaften Charakterisierung der Verteilung des jeweiligen Werts aus der gezeigten Box abschätzen.

3.3.2 Kurzbeschreibung der verwendeten statistischen Methoden

Der *Zweistichproben-t-Test* macht eine Aussage über die Gleichheit der Mittelwerte zweier normalverteilter Größen mit gleicher Standardabweichung. Sollten diese beiden Bedingungen nicht erfüllt sein, kann es sinnvoll sein, durch eine Transformation (z. B. durch den Logarithmus) eine angenäherte Normalverteilung zu erreichen. Falls auch das nicht möglich ist, kann der Vergleich zweier Verteilungen mithilfe eines nichtparametrischen Tests erfolgen. Diese haben typischerweise den Effekt deutlich höherer p-Werte, da sie weniger Annahmen über die tatsächliche Verteilung der zu vergleichenden Grundgesamtheit enthalten (Rowe, 2012).

Der *Mann-Whitney-U-Test* ist ein weitverbreiteter, nichtparametrischer Test, der keine Annahmen über die zugrundeliegenden Verteilungen macht (bis auf die statistische Unabhängigkeit der Erhebung). Er macht eine Aussage darüber, ob die eine Verteilung eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, größere Werte zu ergeben als die andere. Sollten die beiden verglichenen Verteilungen identisch sein, ist das (mathematisch streng) gleichbedeutend mit einem höherem Median (Rowe, 2012).

Der *Pearson-Korrelationskoeffizient* ist ein Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zweier Größen im Bereich von -1 bis 1. Dabei bedeutet ein Wert von +1 ideale Korrelation (keine Streuung der Werte von der Regressionsgerade), -1 ideale Antikorrelation und 0 keinen linearen Zusammenhang („Punktwolke“ oder nichtlinearer, symmetrischer Zusammenhang). Ein statistischer Test, ob eine Korrelation vorliegt, wird vom verwendeten Statistikprogramm mithilfe der Fisher-Z-Transformation bestimmt (Moreno et al., 2005; R Core Team, 2013).

Die *Receiver-operating-characteristic*, kurz *ROC-Kurve* stellt den Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität eines statistischen Tests grafisch dar. Die Sensitivität wird gegen 1 minus die Spezifität für alle denkbaren Referenzwerte aufgetragen. Welchen Referenzwert, d. h. welchen Punkt auf der ROC-Kurve man für den tatsächlichen Test wählt, hängt davon ab, ob für eine bestimmte Anwendung eine hohe Sensitivität oder Spezifität notwendig ist. Unabhängig von der Anwendung gilt, dass ein Test gut ist, wenn die Fläche unter der ROC-Kurve groß ist. Diese Fläche (Area under the curve, AUC) kann Werte von 0,5 (sehr schlecht, „Münzwurf“) bis 1,0 (ideal, keine Falschpositiv- und Falschnegativereignisse) annehmen (Fletcher et al., 1999; Robin et al., 2011).

Bei der *linearen Regression* wird durch alle aufgenommenen Punkte eines Zusammenhangs zwischen einer x- und einer y-Variable eine optimale Gerade berechnet.

Optimal ist diese Gerade, wenn die Summe der quadrierten Abweichungen der y -Werte von der Gerade minimal sind. Die einzelnen Datenpunkte werden hier nicht verschieden gewichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Von den 236 eingeschlossenen Patienten waren insgesamt 90 Patienten weiblich und 146 Patienten männlich. Von den 90 weiblichen Patienten waren definitionsgemäß 65 geriatrisch während von den männlichen Patienten 88 als geriatrisch eingestuft wurden. 52 % aller als geriatrisch eingestuften Patienten waren jünger als 75 Jahre.

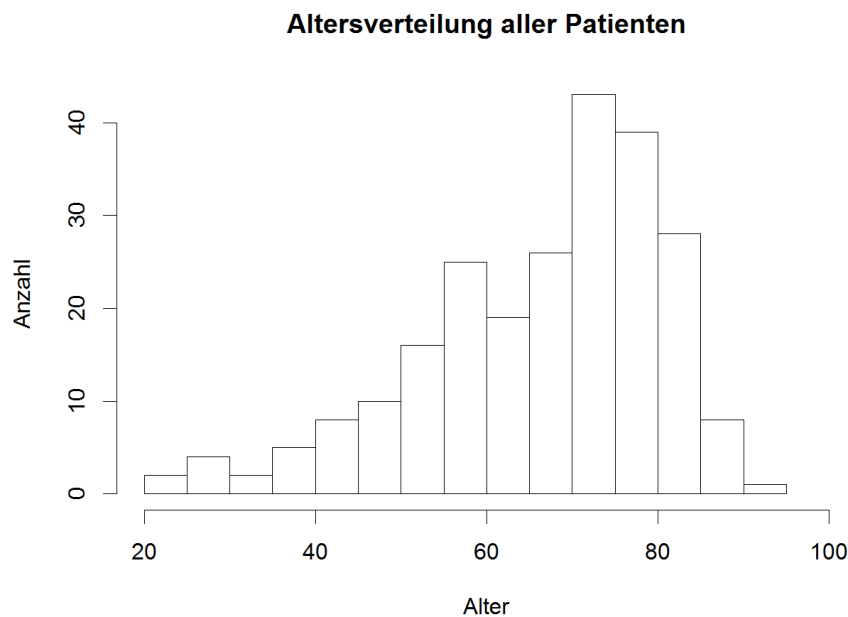


Abbildung 2 Die Altersverteilung aller Patienten ist deutlich rechtsschief. 13 Patienten (5,5 %) waren jünger als 40 Jahre. 59 Patienten (25 %) waren zwischen 40 und 60 Jahren alt. Die größte Altersgruppe stellen mit 88 Patienten (37 %) die 60- bis 75jährigen Patienten dar, während 39 Patienten (17 %) 75 bis 80 Jahre alt waren. 80 Jahre und älter waren 37 (16 %) der Patienten.

Vom nicht-geriatrischen Patientenkollektiv (N = 83 Personen) verstarben 30 Personen im Krankenhaus, während 53 Personen lebend entlassen wurden; Mortalität 36 %. Im geriatrischen Patientenkollektiv (N=153 Personen) verstarben 54 Patienten, während 99 Personen den Krankenhausaufenthalt überlebten; Mortalität 35 %. Bezüglich der Liegedauer im Krankenhaus und auf Intensivstation ergaben sich Unterschiede zwischen den überlebenden Patienten des geriatrischen und des nicht geriatrischen Patientenkollektivs (Krankenhausliegedauer 13,1 vs. 7,5 Tage im Median). Somit verbleiben geriatrische Patienten im Median 5,7 Tage länger im Krankenhaus als nicht-geriatrische Patienten. Die Daten weichen sehr deutlich von einer Normalverteilung ab, sodass ein nichtparametrischer Test (Mann-Whitney-U-Test) verwendet wurde. Der

Unterschied der Mediane ist mit einem p-Wert von 0,0074 signifikant. Auch für den intensivstationären Anteil der Behandlung wird ein solcher Unterschied beobachtet, der jedoch kleiner und nicht mehr sicher nachweisbar ist (Mediane 2,6 Tage vs. 3,8 Tage, p-Wert 0,076).

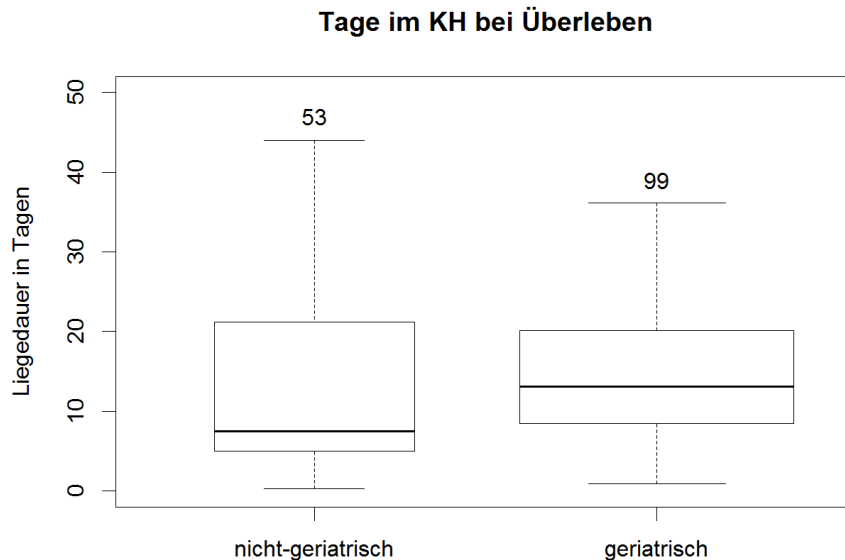


Abbildung 3 Die geriatrischen Patienten wurden 5,7 Tage länger im Krankenhaus behandelt als nicht-geriatrische Patienten (Differenz der Mediane, Einzelwerte 7,5 vs. 13,1 Tage)

Die meisten Patienten müssen nicht während ihres gesamten Klinikaufenthaltes auf der Intensivstation behandelt werden. Für eine bessere Bewertung der statistischen Ergebnisse ist es daher notwendig, einen Überblick über den Status der Patienten für den jeweiligen Behandlungstag anzugeben.

Für jeden einzelnen Patienten kann anhand seines Datums der ITS-Aufnahme, Verlegung auf Normalstation usw. bestimmt werden, in welchem der Zustände „auf ITS“, „auf Normalstation“, „lebend entlassen“ oder „im Krankenhaus verstorben“ er sich an einem beliebigen Tag nach seiner persönlichen ITS-Aufnahme befindet. Dabei gilt die übliche Tagesgrenze (0 bis 24 Uhr). Einen Überblick über das Patientenkollektiv erhält man, wenn man Balkendiagramme erstellt, die den Anteil der Patienten im jeweiligen Zustand an Tag X nach Aufnahme darstellen. Diese Diagramme sind getrennt für den geriatrischen und nicht-geriatrischen Teil des Patientenkollektivs in Abbildung 4 und Abbildung 5 gezeigt.

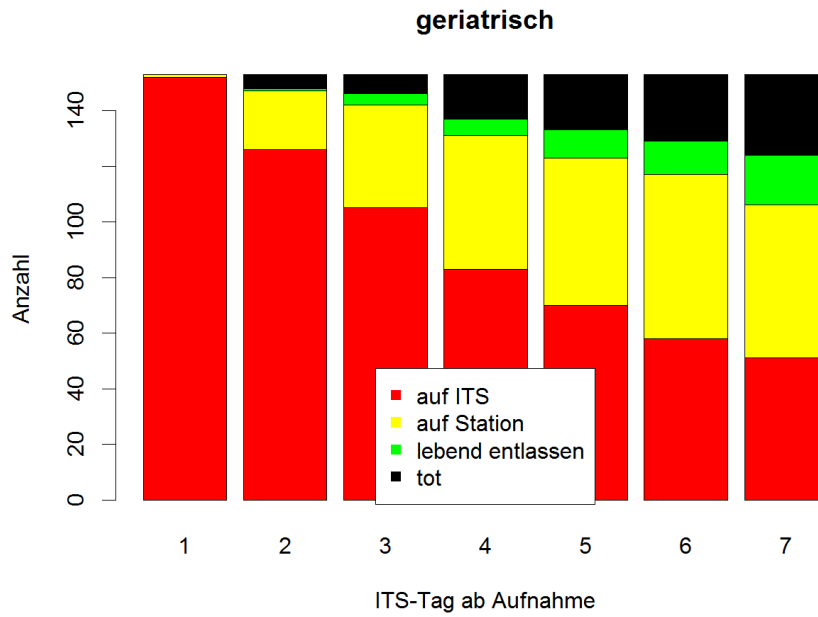


Abbildung 4 Status des geriatrischen Patientenkollektivs von Tag 1 bis 7 nach Aufnahme auf die Intensivstation

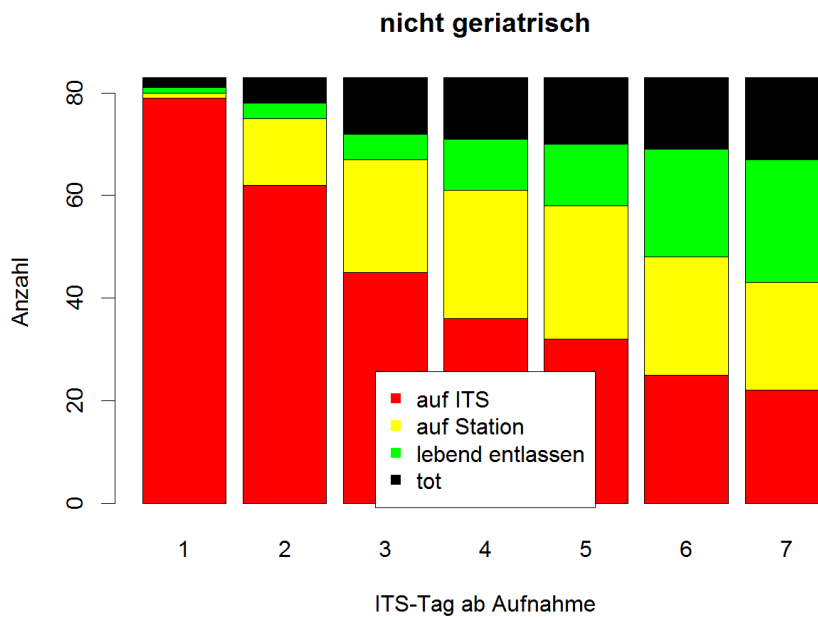


Abbildung 5 Status des nicht-geriatrischen Patientenkollektivs von Tag 1 bis Tag 7 nach Aufnahme auf die Intensivstation

Der deutlichste erkennbare Unterschied ist, dass die nicht-geriatrischen Patienten schneller von Normalstation aus dem Krankenhaus entlassen werden. Das ist konsistent mit dem in Abbildung 3 beobachteten Unterschied der Gesamtliegedauer. Da in dieser Arbeit der Fokus auf dem intensivstationären Anteil der Behandlung liegt, ist

dieser Unterschied für die weitere Auswertung nicht maßgeblich. Weiterhin wird anhand dieser Abbildungen deutlich, dass für einen großen Anteil der Patienten keine sinnvolle Aussage über den *Verlauf* des Intensivstationsaufenthalts gemacht werden kann, da sie dort nur 1, 2 oder 3 Tage behandelt wurden.

Für die Behandlungsbedürftigkeit auf einer Intensivstation gibt es unterschiedliche Gründe, die einen großen Einfluss auf die Dauer der Behandlung sowie auf das Outcome bzw. die Prognose des jeweiligen Patienten haben. Es stellt sich die Frage, ob es zwischen dem geriatrischen und nicht-geriatrischen Patientenkollektiv einen Unterschied in der Häufigkeit bestimmter Diagnosen bzw. Diagnosegruppen gibt, die auch Auswirkungen auf die Überlebenschancen haben können.

Um den Behandlungsgrund und daraus entstehende Einflüsse quantifizieren zu können, wurde eine Einteilung der Patienten in Diagnosegruppen vorgenommen. Zu Beginn des Intensivstationsaufenthaltes wurde bei jedem Patienten entsprechend seiner Aufnahmediagnose eine Zuordnung zu einer der folgenden 5 Diagnosegruppen vorgenommen: kardiogener Schock, Sepsis, MODS, Überwachung, sonstige. Tabelle 3 stellt die Fallzahlen der jeweiligen Diagnosegruppen mit Unterscheidung der Patienten in geriatrisch und nicht-geriatrisch dar.

Tabelle 3 Anzahl der Patienten in den Diagnosegruppen unterschieden nach geriatrischem und nicht-geriatrischem Patientenkollektiv. In Klammern hinter den Fallzahlen ist jeweils der prozentuale Anteil der Diagnosegruppe innerhalb der geriatrischen bzw. der nicht geriatrischen Patienten angegeben.

	nicht geriatrisch	geriatrisch
kardiogener Schock	15 (18 %)	18 (12%)
MODS	1 (1%)	3 (2%)
Sepsis	9 (11%)	34 (22%)
Sonstige	41 (49%)	81 (53%)
Überwachung	17 (20%)	17 (11%)

Der Anteil der Diagnosegruppe Sepsis ist für die geriatrischen Patienten doppelt so hoch. Für die Diagnosegruppe Überwachung ist er hingegen nur etwa halb so groß.

4.2 Charakterisierung des Pflegeaufwands

Um ein Confounding durch unterschiedliche Pflegeintensitäten zwischen den Gruppen geriatrische und nicht-geriatrische Patienten auszuschließen, wurden die beiden Pflegeaufwandsscores TISS und TISS 28 in Abhängigkeit von der Zuordnung des

jeweiligen Patienten zur Gruppe geriatrisch bzw. nicht geriatrisch untersucht. Dabei ist kein Zusammenhang zwischen Alter und Höhe der Pflegeaufwandsscores erkennbar. Insbesondere konnte kein Niveau-Unterschied zwischen den Kollektiven bei den Pflegeaufwandsscores TISS und TISS 28 festgestellt werden, siehe Abbildung 6. Dies bedeutet, dass geriatrischen Patienten auf der Intensivstation des UKH die gleiche Pflegeintensität wie nicht-geriatrischen Patienten zu Teil wird. Außerdem lässt sich damit belegen, dass der tägliche Pflegeaufwand für Patienten auf Intensivstationen nicht mit dem Alter zusammenhängt bzw. ansteigt, sondern eher mit dem konkreten Krankheitsbild und notwendigen Interventionen zusammenhängt.

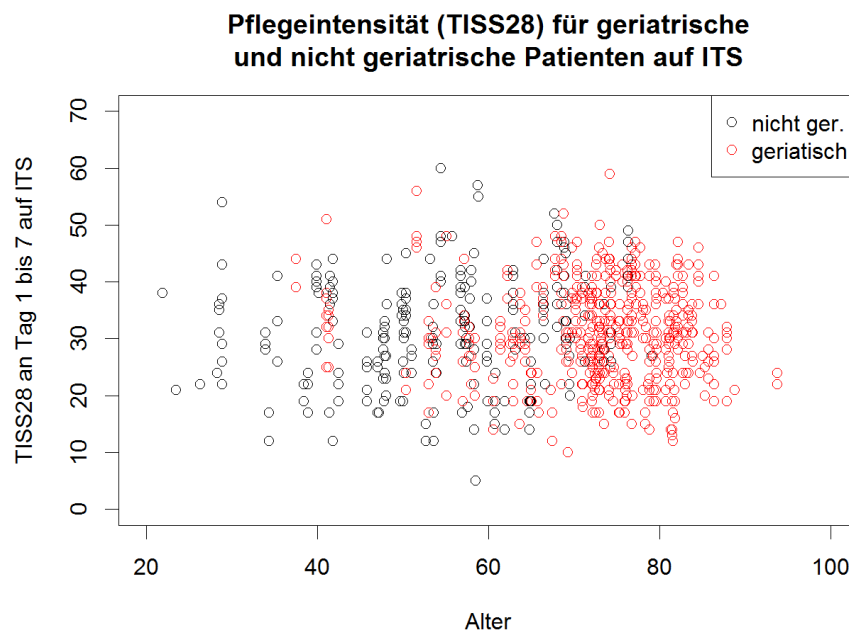


Abbildung 6 Pflegeaufwand gemessen am TISS28-Score für alle Patienten an allen Beobachtungstagen abhängig von der Einstufung als geriatrisch und nicht-geriatrisch und dem Patientenalter.

Die Darstellung in Abbildung 6 suggeriert, dass kein Zusammenhang vorliegt, d. h. alle Patienten unabhängig vom Alter ähnlich intensiv behandelt wurden. Quantifizieren lässt sich dieser Eindruck mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson ($r = 1$ ideale Korrelation, $r = -1$ ideale Antikorrelation, $r = 0$ keine Korrelation). Mit den Daten in Abbildung 6 erhält man $r = 0,02$. Ein t-Test gegen die Nullhypothese $r = 0$ ergibt einen p-Wert von 0,56. Diese Zahlen bestätigen damit den visuellen Eindruck und belegen, dass die Höhe des Pflegeaufwandes, gemessen als TISS-Score, nicht vom Alter abhängt.

Weitere mit dem Pflegeaufwand verknüpfte Scores sind NVPS, Huhn und Braden. Gezeigt sind in den drei folgenden Plots jeweils Boxplots zur Charakterisierung der Verteilung der entsprechenden Scores auf das Patientenkollektiv.

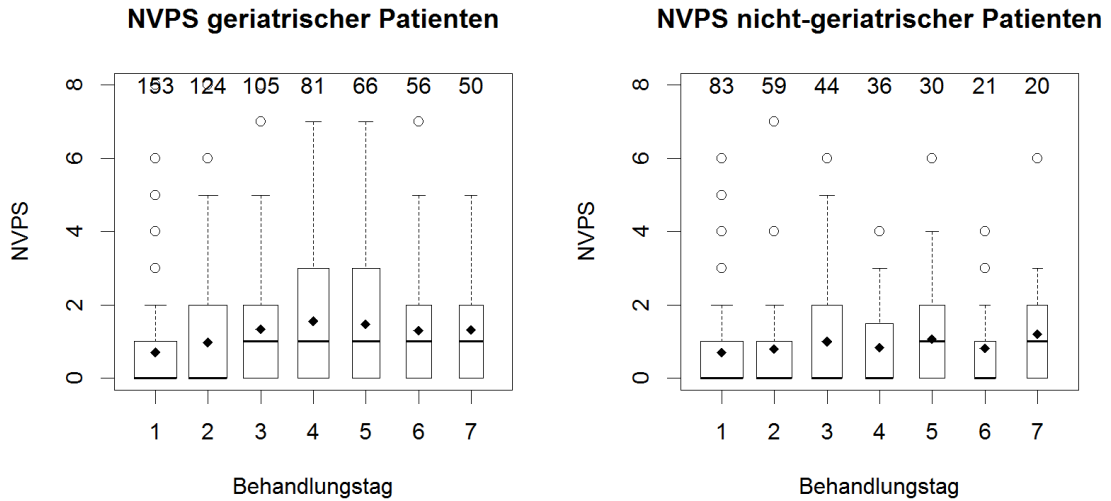


Abbildung 7 Verteilungen von NVPS (Schmerzstärke) auf das Patientenkollektiv. Dunkle Markierungen zeigen den Mittelwert.

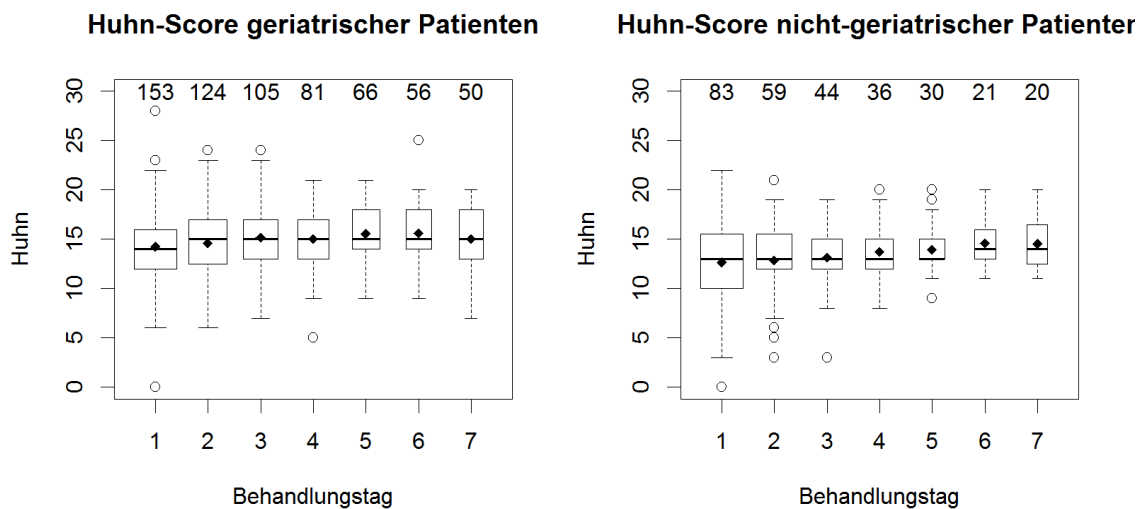


Abbildung 8 Verteilungen des Huhn-Scores (Sturzrisiko) auf das Patientenkollektiv. Dunkle Markierungen zeigen den Mittelwert.

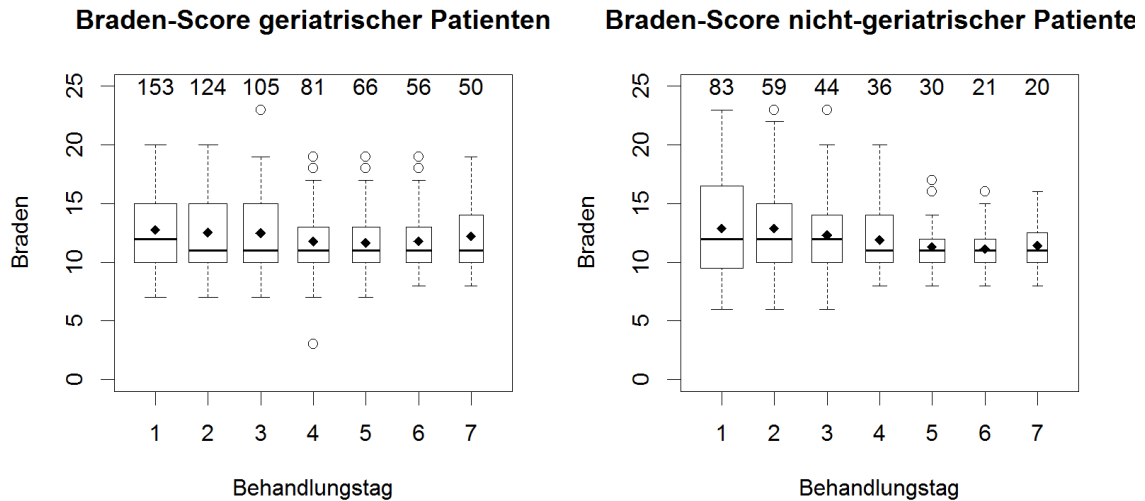


Abbildung 9 Verteilungen des Braden-Scores (Dekubitusrisiko) auf das Patientenkollektiv. Dunkle Markierungen zeigen den Mittelwert.

Beim Huhn- und Braden-Score ist keine typische Entwicklung und kein deutlicher Unterschied zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten erkennbar.

Auch beim NVPS ist am ersten Tag kein Unterschied zwischen beiden Patientengruppen sichtbar, Boxen und Mittelwert sind fast identisch (Unterschied 0,007 Scorepunkte). Bei den darauffolgenden Tagen jedoch zeigt sich ein interessanter Unterschied: Die Schmerzstärke der geriatrischen Patienten steigt ab Tag 2 an und bleibt auf höherem Niveau als bei den nicht-geriatrischen Patienten. Ob dieser Unterschied signifikant ist, kann nicht mit dem t-Test bewertet werden (starke Abweichungen von der Normalverteilung), sodass sich die Notwendigkeit eines parameterfreien Tests ergibt, im vorliegenden Fall des Vergleichs nur zweier Gruppen ist das der Mann-Whitney-U-Test.

Dieser Test, angewendet auf alle Tage (1 bis 7) ergibt, dass die Nullhypothese „gleiche Schmerzstärke bei geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten“ mit einem p-Wert von 0,009 abgelehnt werden kann. Im Mittel ist der NVPS für die geriatrischen Patienten um 0,29 Scorepunkte höher. Betrachtet man nur die Tage 2ff, ist der mittlere Unterschied etwa 0,37 Scorepunkte und der p-Wert liegt bei 0,008.

4.3 Scorewertverläufe in Gegenüberstellung geriatrisch/nicht geriatrisch

Die Krankheitsschwere wurde während der ersten 7 Tage des Intensivstationsaufenthaltes für jeden Patienten täglich mithilfe der Allgemeinzustandsscores APACHE II, SAPS und SOFA bestimmt. Eine Verringerung des jeweiligen Punktwertes deutet auf eine Verbesserung des Zustandes des Patienten hin, eine Erhöhung bzw. ein Anstieg

des Punktwertes auf eine Verschlechterung. Diese Scores können auf diese Weise als Indikator für die Erholung des Patienten betrachtet werden. Damit ist grundsätzlich der zeitliche Verlauf des Patientenzustands aufgenommen. In diesem Abschnitt soll versucht werden, daraus gegenüberstellende Aussagen über die Entwicklung des geriatrischen und nicht-geriatrischen Patientenkollektivs abzuleiten.

Abbildung 10ff zeigt jeweils die Verteilung der Scorewerte für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten am n-ten Tag ihres Aufenthalts auf der Intensivstation anhand von Boxplots. Dabei ist die Anzahl der diesen Boxplots zugrundeliegenden Patienten nicht konstant (nur noch wenige der verfolgten Patienten waren bis zum 7. Tag auf der Intensivstation), siehe Abschnitt 4.1. In den Plots ist das durch eine abnehmende Breite der Boxen sowie anhand der Fallzahlen über den Boxen dargestellt.

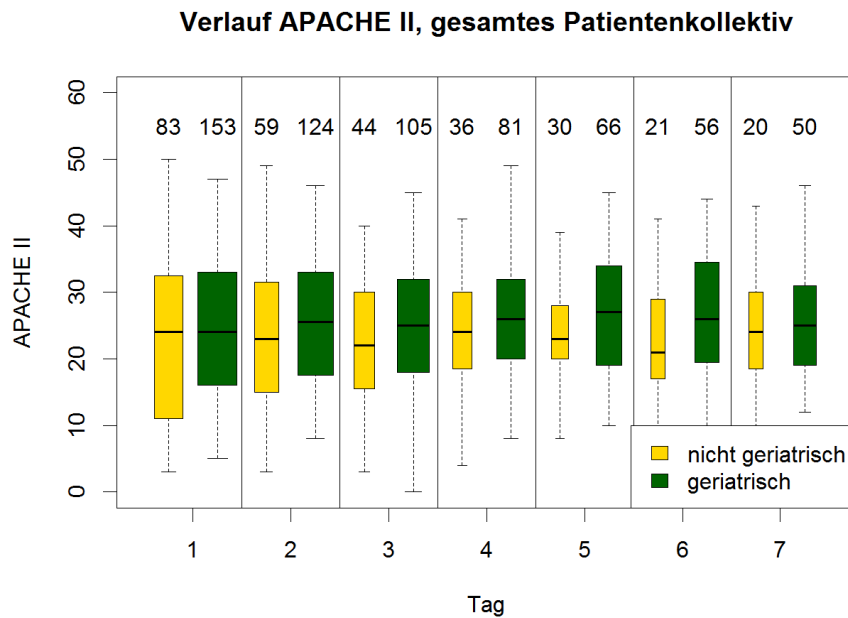


Abbildung 10 Zeitlicher Verlauf des APACHE-II-Scores von Tag 1 bis Tag 7 für das geriatrische (1; grüne Boxen) und das nicht-geriatrische (0; gelbe Boxen) Patientenkollektiv

Verlauf SAPS 3, gesamtes Patientenkollektiv

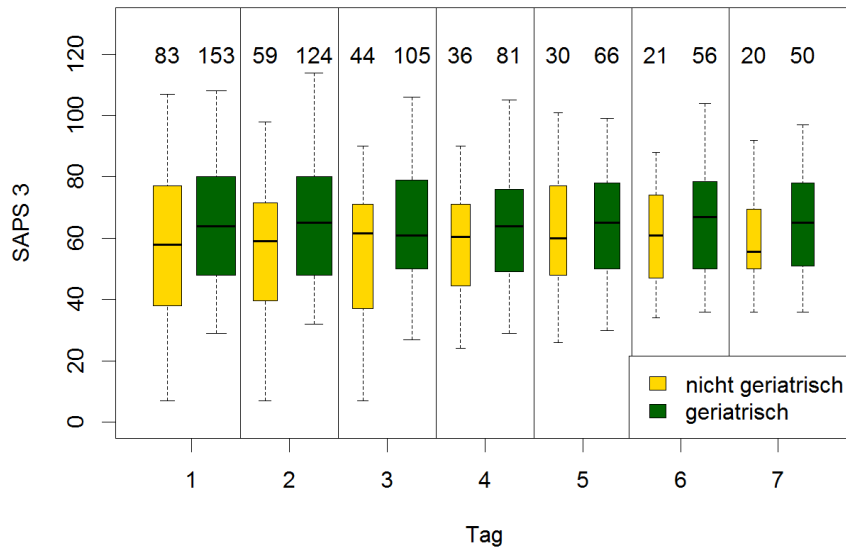


Abbildung 11 Zeitlicher Verlauf des SAPS III Scores von Tag 1 bis Tag 7 für das geriatrische (1; grüne Boxen) und das nicht-geriatrische (0; gelbe Boxen) Patientenkollektiv

Verlauf SOFA, gesamtes Patientenkollektiv

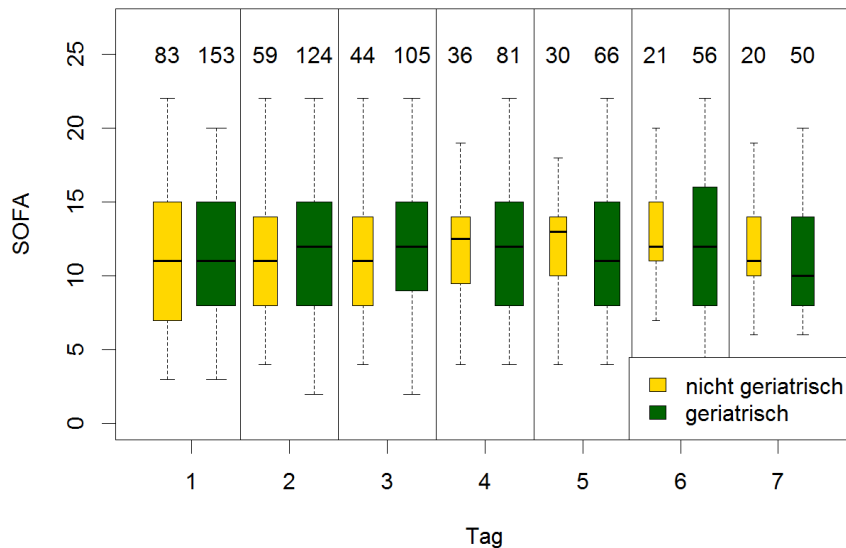


Abbildung 12 Zeitlicher Verlauf der Verteilungen der Allgemeinzustandsscores APACHE 2, SAPS und SOFA. Links jeweils für die nicht geriatrischen (gelb), rechts für die geriatrisch eingestufteten Patienten (grün). Für keinen der untersuchten Scores ist eine Verbesserung der Scorewerte über die Zeit erkennbar.

Insbesondere bei SAPS 3 und APACHE 2 ist das durchschnittliche Scoreniveau der geriatrischen Patienten etwas erhöht. Ein solcher Niveauunterschied ist teilweise auf

die Berechnungsvorschrift zurückzuführen, die pauschal den Scorewert für alte Patienten erhöht. Die Fragestellung bezieht sich jedoch nicht auf einen Niveauunterschied sondern auf den zeitlichen Verlauf.

Bei der Betrachtung des zeitlichen Verlaufs in dieser Auswertung für alle Patienten ist keinerlei Verbesserung des Krankheitszustands gemessen an den Boxplots der Allgemeinzustandsscores erkennbar. Die zu untersuchende Frage nach einem Unterschied der Geschwindigkeit, mit der der Intensivstationsaufenthalt den Zustand der Patienten verbessert, lässt sich so nicht beantworten.

Die wahrscheinliche Ursache für diese Beobachtung ist der Migrationsbias (siehe Abschnitt 5.1). Hier wirken die Effekte Verlegung und Versterben gegenläufig, da sowohl besonders Kranke als auch „Gesunde“ aus der Gesamtwertung herausfallen und daher den vermuteten Unterschied der unterschiedlichen Erholungsgeschwindigkeit maskieren. Weiterhin nimmt durch die Verlegung und das Versterben von Patienten die Anzahl der zu beobachtenden Patienten von Tag 1 bis Tag 7 kontinuierlich ab, was die statistische Aussagekraft weiter reduziert. Um den statistischen Effekt abschätzen zu können, wird in Tabelle 4 die Zahl der noch auf Intensivstation behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Behandlungstag dargestellt.

Tabelle 4 Anzahl der Patienten, die von Tag 1 bis Tag 7 auf der Intensivstation behandelt wurden, geteilt nach geriatrischem und nicht-geriatrischem Patientenkollektiv

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
gesamt	231	188	150	120	102	83	73
geriatrisch	152	126	105	83	70	58	51
nicht-geriatrisch	79	62	45	37	32	25	22

Um den Effekt des Migrations-Bias zu begrenzen, gibt es die Möglichkeit, nur Datensätze von Patienten zu verwenden, die mindestens bis zu einem bestimmten Tag (z. B. bis Tag 5) auf der Intensivstation behandelt wurden. Je höher man diesen Tag wählt, desto weniger Patientendatensätze stehen noch zur Auswertung zur Verfügung und je mehr sinkt deshalb auch die statistische Aussagekraft. Außerdem fallen Datensätze von zuvor entlassenen Patienten aus der Auswertung. Um beide Negativeffekte möglichst gering zu halten, wurden bei den folgenden Auswertungen nur Datensätze von

Patienten verwendet, die mindestens bis zum 4. Tag auf der Intensivstation behandelt wurden. Datensätze von Patienten, die vor dem 4. Tag entlassen, verlegt oder verstorben waren, wurden in dieser Auswertung ausgeschlossen. Der 4. Tag wurde auf Grundlage von Tabelle 4 gewählt, da zu diesem Zeitpunkt noch ein ausreichend großes Kollektiv vorhanden war (83 x geriatrisch, 37 x nicht geriatrisch) und besonders leichte und schwere Verläufe bereits verlegt bzw. verstorben waren. Die weitere Auswertung erfasst daher nur mittlere, nicht aber besonders günstige und besonders schwere Verläufe.

In Abbildung 13ff wurde die Auswertung wie in Abbildung 10ff mit der beschriebenen Auswahl von Patientendatensätzen wiederholt. Aus dieser Datenselektion folgt auch, dass nur noch Boxen für die Tage 1 bis 4 vorhanden sind sowie dass die Anzahl der den Boxen zugrundeliegenden Patienten für jeden Tag konstant ist. Da in dieser Darstellung Krankheitsverläufe sichtbar werden (statistische Signifikanz wird im weiteren Verlauf geprüft), wurde zur weiteren Verdeutlichung eine Trendgerade durch die Mittelwerte der tagesspezifischen Scorewertverteilungen gelegt. Die Mittelwerte sind in den Boxen zusätzlich zu den Median-Strichen als Punkte eingezeichnet.

Um den Heilungs- und Erholungsprozess abzubilden, wurden die Differenzen zwischen den Scorewerten des ersten Tages und des vierten Tages des jeweiligen Scores ermittelt.

Am Beispiel des APACHE II bestätigt sich visuell die These, dass sich geriatrische Patienten von höheren Scorewerten ausgehend langsamer verbessern als nicht-geriatrische Patienten. Hierbei zeigte sich beim nicht-geriatrischen Patientenkollektiv ein Punkteabfall (entsprechend einer Erholung von der Krankheit) von 4,6 Punkten, während für das geriatrische Patientenkollektiv die Scorehöhe lediglich um 1,8 Punkte abfiel.

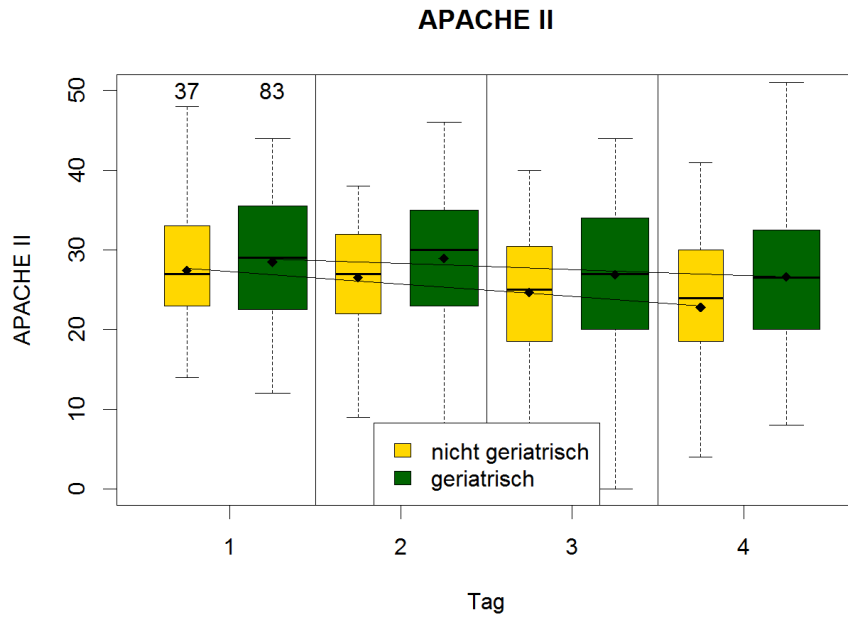


Abbildung 13 Trend des APACHE-II-Scores für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten von ITS-Tag 1 bis 4. Die y-Achse stellt die Höhe des APACHE-Scores dar. Boxen für nicht-geriatrische (gelb) und geriatrische Patienten (grün) sind zur direkten Vergleichbarkeit tagweise nebeneinandergestellt.

Am SAPS 3 ist eine langsamere Verbesserung der Werte für die geriatrischen Patienten ebenfalls erkennbar (nicht geriatrisch -10,0 vs. geriatrisch -8,2 Scorepunkte), auch liegen die Werte klar auf höherem Niveau.

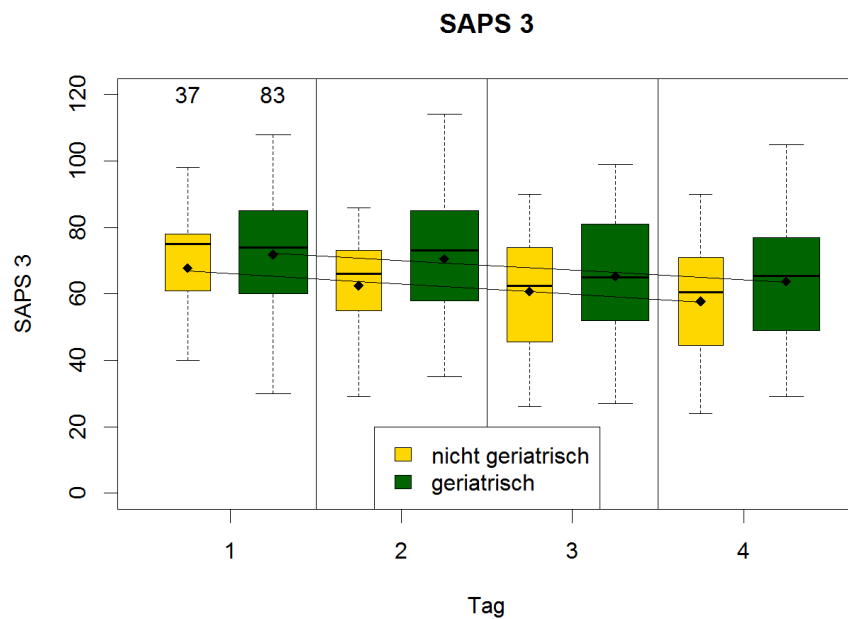


Abbildung 14 Trend des SAPS-3-Scores für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten von ITS-Tag 1 bis 4.

Für den SOFA-Score liegen die Werte des geriatrischen und nicht-geriatrischen Patientenkollektivs etwa auf gleichem Niveau. Auch die Geschwindigkeit der Scoreverbesserung unterscheidet sich lediglich marginal zwischen den beiden Kollektiven (nicht-geriatrisch -0,6 vs. geriatrisch -1,0).

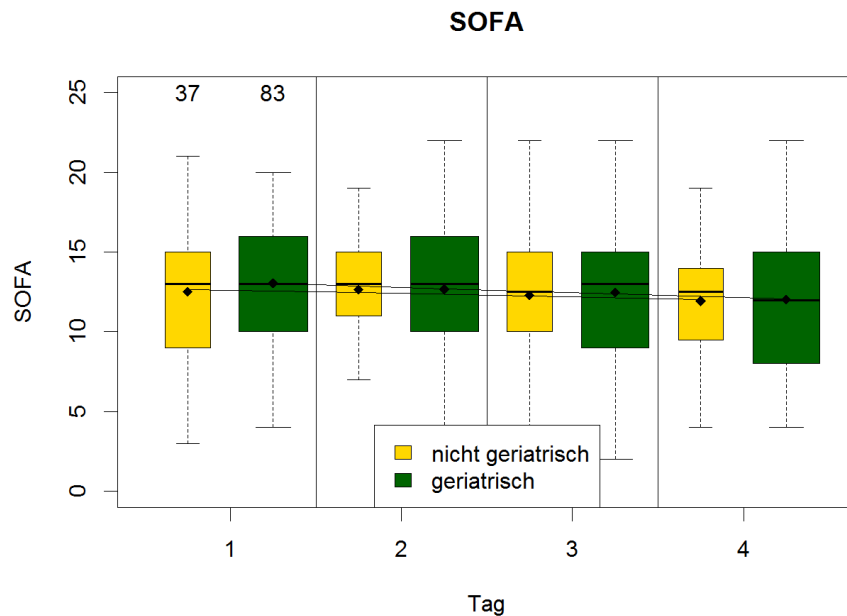


Abbildung 15 Trend des SOFA-Scores für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten von ITS-Tag 1 bis 4.

Die statistische Signifikanz dieser Ergebnisse wird am Ende dieses Abschnitts geprüft.

Für Prognose-abschätzende Scores, wie den APACHE-II-Score, wurde bereits in Studien (Kuhn et al., 2000) ein Unterschied in der Höhe der Scorewerte zwischen Patienten, die ihre Krankheit überleben oder versterben beobachtet. Dabei hatten im Verlauf verstorbene Patienten höhere Scoreausgangswerte, die mit einem erhöhten Versterberisiko assoziiert waren. Weiterhin konnten Pilz et al. zeigen, dass ein Abfall der Scorewerte zwischen Tag 1 und Tag 4 von ≤ 4 Punkten für den Patienten das Risiko zu versterben signifikant erhöhte (Pilz und Werdan, 1990; Pilz und Werdan, 1998). Dieses Ergebnis legt nahe, dass der in Abbildung 13ff nur schwache Unterschied im Abfall der Allgemeinzustandsscores zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten deutlicher nachzuweisen sein könnte, wenn man Überlebende und Verstorbene der jeweiligen Kollektive getrennt betrachtet.

Daher erfolgte für das geriatrische und das nicht-geriatrische Patientenkollektiv jeweils eine weitere Einteilung in „überlebend“ (wird aus Krankenhaus entlassen) und „verstorben“. Daraus ergeben sich pro betrachtetem Score jeweils 4 Gruppen: geriat-

risc/überlebend, geriatrisch/verstorben, nicht-geriatrisch/überlebend und nicht-geriatrisch/verstorben. Nach diesen 4 Gruppen eingeteilt, wurden von allen Patienten, solange sie auf der Intensivstation behandelt wurden, von Tag 1 bis maximal Tag 7 die jeweiligen Differenzen der Scorewerte berechnet. In diese vergleichenden Überlegungen gehen selbstverständlich nur diejenigen Patienten ein, die am betreffenden zweiten Tag der Differenzbildung noch intensivstationär behandelt wurden.

Die Änderung der Scorewerte wurde für jede Gruppe in einem Boxplot dargestellt, siehe Abbildung 16ff. Bei Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen zeigt sich der Effekt, dass nicht überlebende Patienten keinen oder nur einen geringen Abfall der Scorewerte aufweisen. Dies lässt sich in dieser Auswertung gleichermaßen für geriatrische als auch für nicht-geriatrische Patienten zeigen. In den Gruppen geriatrisch/überlebend und nicht-geriatrisch/überlebend ist ein Abfall der Scorewerte zu verzeichnen. Dieser Abfall erscheint beim nicht-geriatrischen Patientenkollektiv deutlicher sichtbar als beim geriatrischen Kollektiv. Auch hier zeigt sich also wieder der vermutete Unterschied in der Erholungsgeschwindigkeit bei geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten. Der beschriebene Effekt zeigt sich am deutlichsten für den APACHE-II-Score. Auch beim SAPS III ist eine solche Tendenz zu erkennen, für den SOFA-Score ist kaum noch etwas zu erkennen.

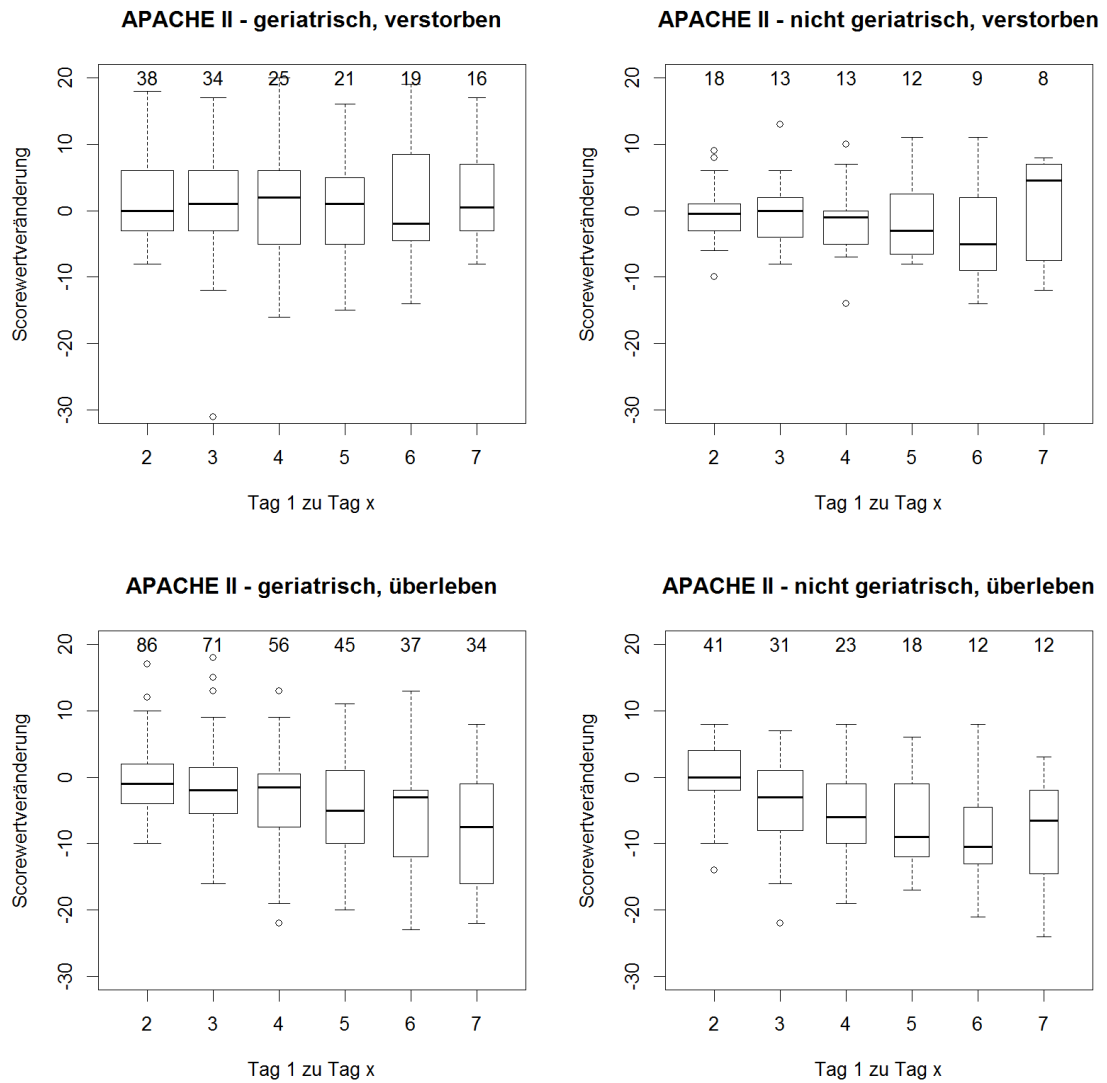


Abbildung 16 Verlauf des APACHE-II-Scores getrennt nach überlebendem und verstorbenem geriatrischem bzw. nicht-geriatrischem Patientenkollektiv

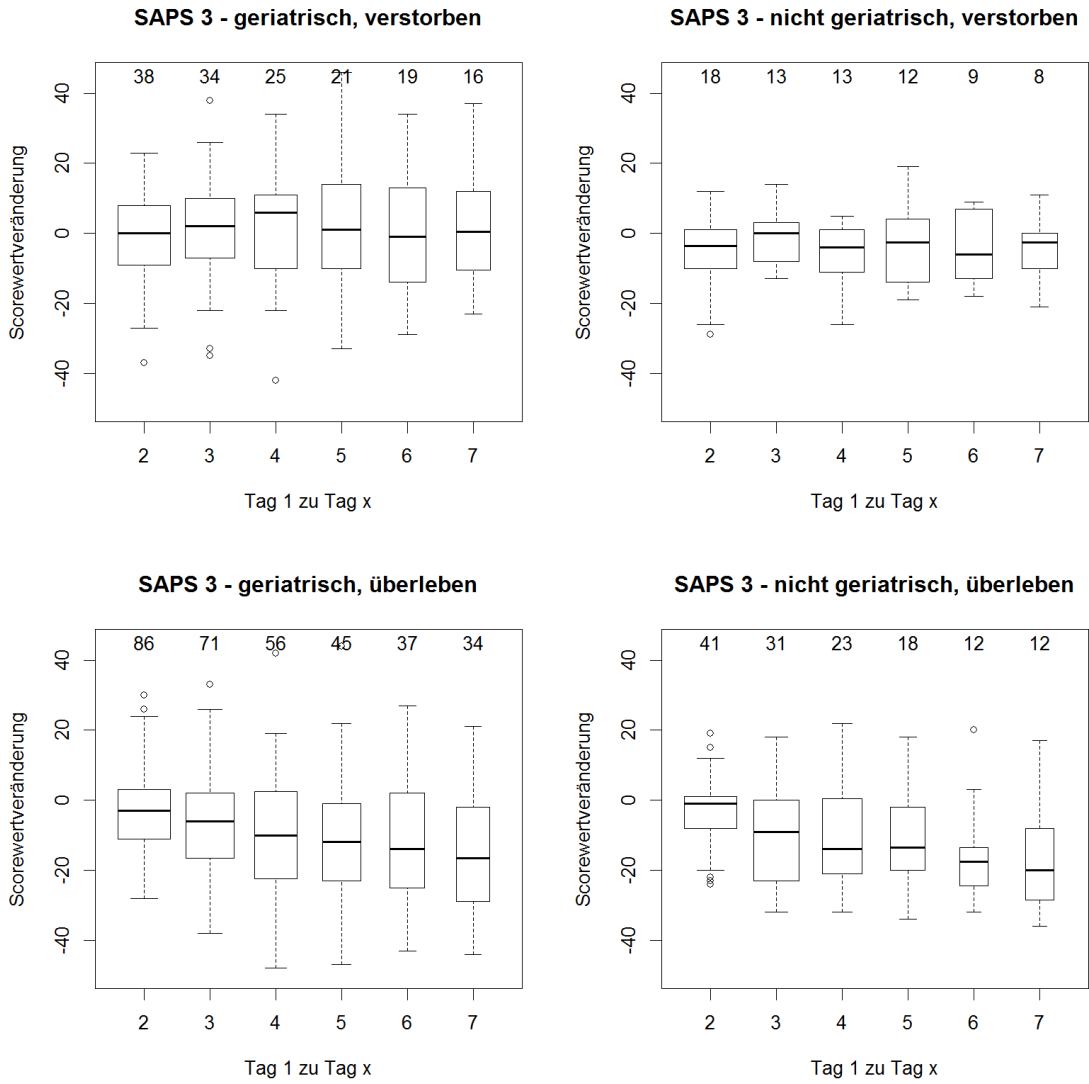


Abbildung 17 Verlauf des SAPS III Scores getrennt nach überlebendem und verstorbenem geriatrischem bzw. nicht-geriatrischem Patientenkollektiv

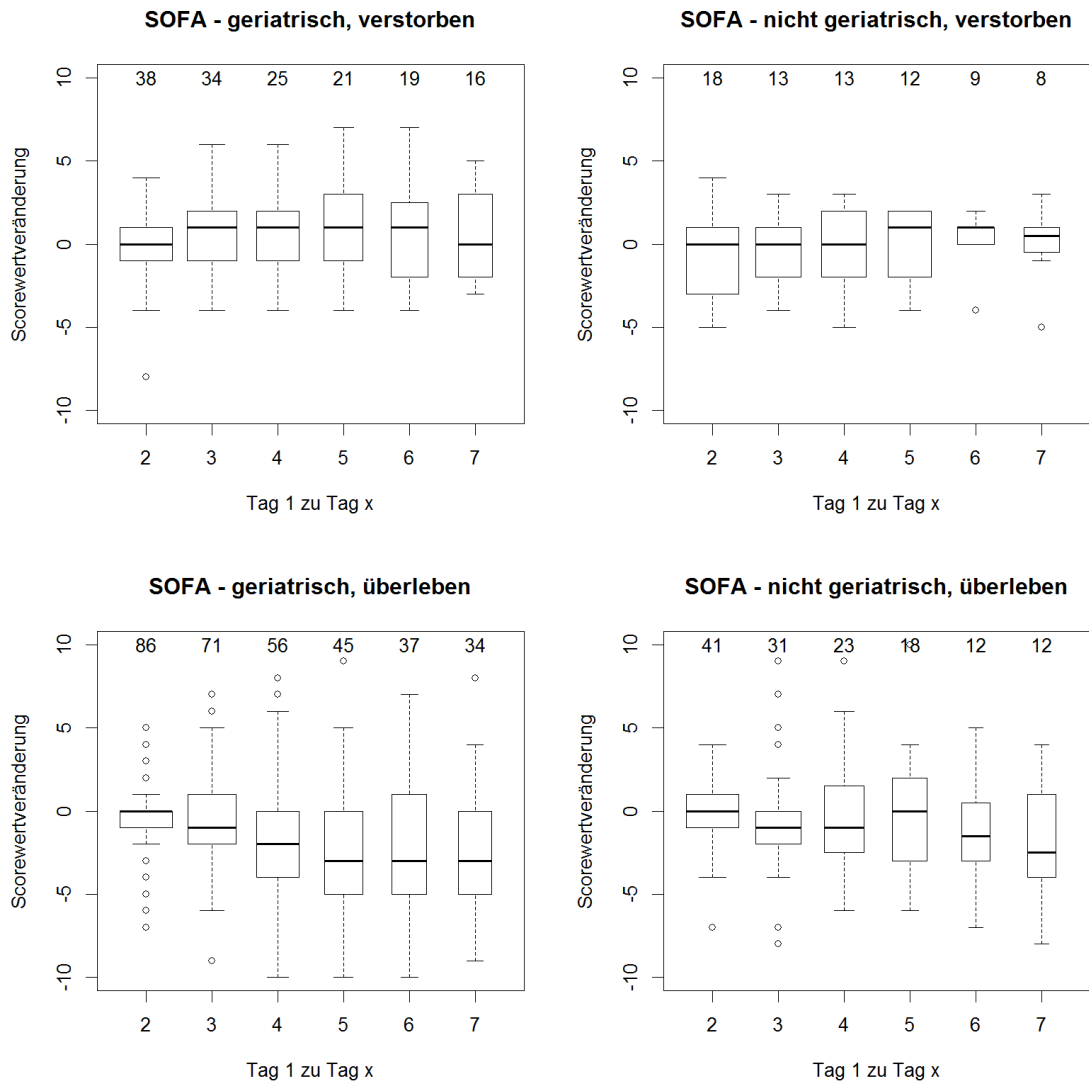


Abbildung 18 Verlauf des SOFA-Scores getrennt nach überlebendem und verstorbenem geriatrischem bzw. nicht-geriatrischem Patientenkollektiv

Die Frage, ob die beobachteten Unterschiede zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten signifikant sind, lässt sich im vorliegenden Fall am einfachsten beantworten, wenn man für alle interessanten Scorewertdifferenzen 95%-Konfidenzintervalle bestimmt und prüft, ob sie die 0 enthalten (Nullhypothese: kein Unterschied zwischen den Gruppen) oder nicht.

Zunächst soll der aus der Literatur bereits bekannte Unterschied im Verlauf der Scorewerte zwischen überlebenden und versterbenden Patienten betrachtet werden. Die entsprechenden Konfidenzintervalle zeigt die folgende Tabelle 5. Man erkennt, dass der mittlere Abstand der Scorewerte für die genesenden gegenüber den versterbenden Patienten mit dem Verlauf der Behandlung zunimmt. Gleichzeitig werden die dazugehörigen Konfidenzintervalle breiter, da die Anzahl der Patienten abnimmt. Den-

noch enthalten die Konfidenzintervalle ab einer Behandlungsdauer von 72 Stunden bis auf eine Ausnahme (APACHE II, Vergleich 1. und 6. Tag) die Differenz 0 nicht. Das bedeutet, dass für alle drei untersuchten Allgemeinzustandsscores ein signifikanter Effekt vorliegt.

Tabelle 5 Differenzen der Scorewertabfälle zwischen den Untergruppen überlebender und nicht überlebender Patienten (im Krankenhaus; keine Betrachtung der Kategorie geriatrisch). Angegeben sind die untere und obere Grenze der 95%-Konfidenzintervalle (UG, OG). Konfidenzintervalle, die die 0 nicht enthalten, sind fett gedruckt. Lesebeispiel: Der mittlere Abfall des SAPS 3 zwischen dem 4. und 1. Tag ist für überlebende Patienten um 7,5 Punkte größer als der mittlere Abfall für versterbende Patienten.

	APACHE II			SAPS 3			SOFA		
	UG	MW	OB	UG	MW	OB	UG	MW	OB
Tag 1 zu 2	-2,8	-1,1	0,7	-3,9	-0,4	3,0	-0,7	0,1	0,9
Tag 1 zu 3	-4,6	-2,2	0,3	-10,2	-4,9	0,4	-1,9	-1,0	-0,1
Tag 1 zu 4	-6,2	-3,2	-0,3	-13,9	-7,5	-1,0	-2,8	-1,7	-0,5
Tag 1 zu 5	-8,0	-4,6	-1,3	-19,0	-12,2	-5,4	-3,7	-2,3	-0,9
Tag 1 zu 6	-8,9	-4,4	0,2	-18,7	-11,0	-3,2	-4,1	-2,5	-1,0
Tag 1 zu 7	-11,4	-7,3	-3,2	-20,5	-12,4	-4,2	-4,0	-2,4	-0,8

In Abbildung 13ff wurde ein teilweise stärkerer Abfall für nicht-geriatrische Patienten beobachtet. Vergleicht man jeweils die Mittelwerte der Scorewertabfalldifferenzen für alle Patienten (Tabelle 6), enthalten die dazugehörigen Konfidenzintervalle in allen Fällen die 0.

Tabelle 6 Mittlere Differenzen der Scorewertabfälle zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten (alle Patienten eingeschlossen). Lesebeispiel: Der mittlere Abfall des SAPS 3 zwischen dem 4. und 1. Tag ist für nicht-geriatrische Patienten um 1,8 Punkte stärker als der mittlere Abfall für geriatrische Patienten.

	APACHE II			SAPS 3			SOFA		
	UG	MW	OB	UG	MW	OB	UG	MW	OB
Tag 1 zu 2	-2,1	-0,5	1,1	-4,6	-1,3	2,0	-0,7	0,2	1,0
Tag 1 zu 3	-4,0	-1,6	0,9	-7,1	-2,1	3,0	-1,4	-0,3	0,8
Tag 1 zu 4	-5,3	-2,5	0,3	-7,9	-1,8	4,4	-0,8	0,5	1,8
Tag 1 zu 5	-5,2	-1,8	1,6	-7,0	0,0	7,0	-0,3	1,2	2,7
Tag 1 zu 6	-9,0	-3,8	1,5	-11,4	-3,6	4,3	-1,0	0,6	2,2
Tag 1 zu 7	-4,9	0,0	4,9	-11,8	-3,1	5,7	-1,3	0,5	2,3

Da, wie in Abbildung 16ff sichtbar, nur die Scorewertverläufe genesender Patienten überhaupt eine Verbesserung zeigen, ist es sinnvoll, diesen Test nur anhand der überlebenden Patienten zu wiederholen. Das Ergebnis zeigt Tabelle 7. Auch hier ist jedoch

bei allen Scores und unabhängig davon, welcher Tag mit dem Aufnahmetag verglichen wird, kein signifikant langsamerer Erholungsprozess (gemessen an den Allgemeinzustandsscores) sichtbar.

Tabelle 7 Mittlere Differenzen der Scorewertabfälle zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten, die nicht im Krankenhaus versterben. Lesebeispiel: Der mittlere Abfall des SAPS 3 zwischen dem 4. und 1. Tag ist für nicht-geriatrische Patienten um 1,3 Punkte stärker als der mittlere Abfall für geriatrische Patienten.

	APACHE II			SAPS 3			SOFA		
	UG	MW	OB	UG	MW	OB	UG	MW	OB
Tag 1 zu 2	-1,4	0,3	1,9	-6,5	-3,0	0,6	-0,4	0,4	1,2
Tag 1 zu 3	-3,8	-1,2	1,4	-6,1	-0,7	4,7	-0,5	0,6	1,6
Tag 1 zu 4	-3,8	-0,7	2,5	-8,1	-1,3	5,6	-0,2	1,1	2,3
Tag 1 zu 5	-5,6	-1,9	1,8	-11,3	-2,8	5,8	-0,8	0,8	2,4
Tag 1 zu 6	-4,7	0,0	4,7	-12,1	-3,0	6,1	-2,3	-0,6	1,2
Tag 1 zu 7	-4,8	0,0	4,7	-14	-4,3	5,4	-2,7	-0,9	0,9

Der eingangs vermutete Effekt einer langsameren Genesung geriatrischer Patienten ist also nicht signifikant nachweisbar.

4.4 Laborwerte zum C-reaktiven Protein (CRP) und zur Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl und die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) sind erwartungsgemäß deutlich erhöht für die Diagnosegruppe Sepsis, stark erhöht für die wenigen MODS-Patienten und leicht erhöht für die anderen Patienten (Normwert CRP: < 5 mg/l, Normwert Leukozytenzahl: 4000-10000/µl).

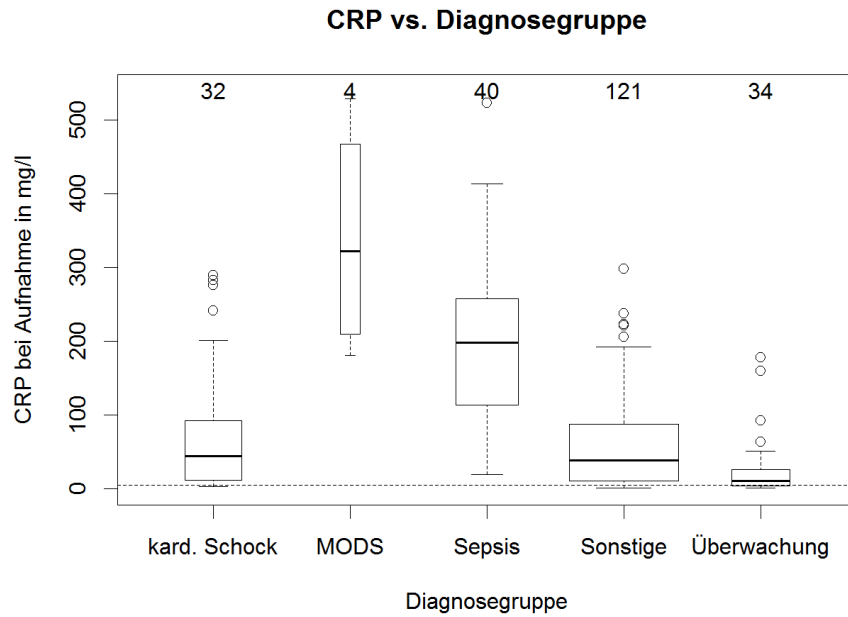


Abbildung 19 Konzentration des C-reaktiven Proteins am Aufnahmetag für die verwendeten Diagnosegruppen

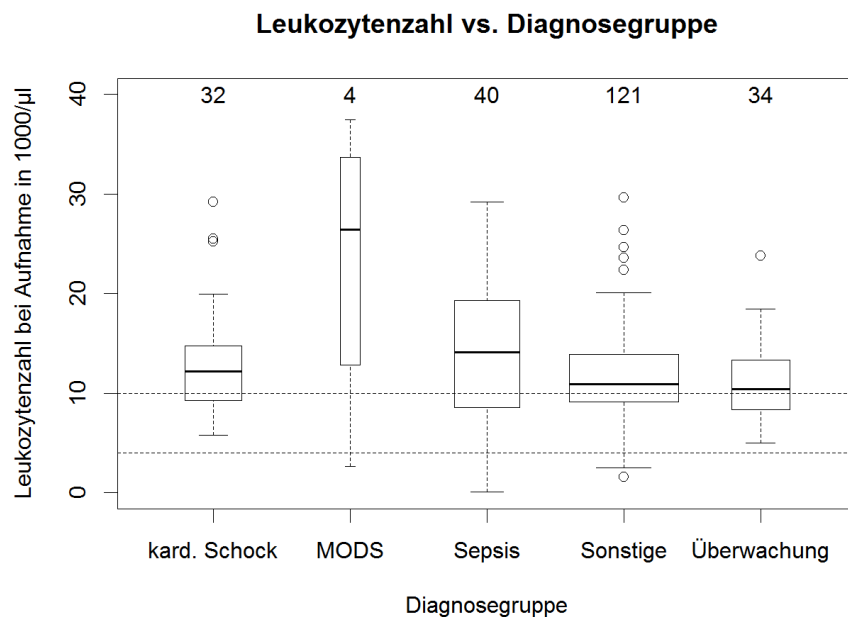


Abbildung 20 Leukozytenkonzentration am Aufnahmetag für die verwendeten Diagnosegruppen

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist, ob ein Unterschied im zeitlichen Verlauf aufgenommener Kenngrößen des Intensivstationsaufenthalts zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten erkennbar und nachweisbar sind. Im Falle der Laborwerte stehen nur Werte vom ersten, vierten und siebten Tag zur Verfügung, wobei

die Patientenanzahl, die bis zum siebten Untersuchungstag auf Intensivstation war, recht klein ist.

Analog zum Vorgehen in Abschnitt 4.3 wurde für alle Patienten, die bis einschließlich Tag 4 auf Intensivstation lagen, die Differenz des CRP-Wertes sowie der Leukozytenzahl zwischen Tag 4 und Tag 1 bestimmt. Eine negative Zahl bedeutet dabei eine Verringerung des Werts (entspricht meist einer Verbesserung des Zustands). Es wurde eine Einteilung in die Gruppen geriatrisch/nicht-geriatrisch sowie Krankenhaus überleben/nicht überleben vorgenommen.

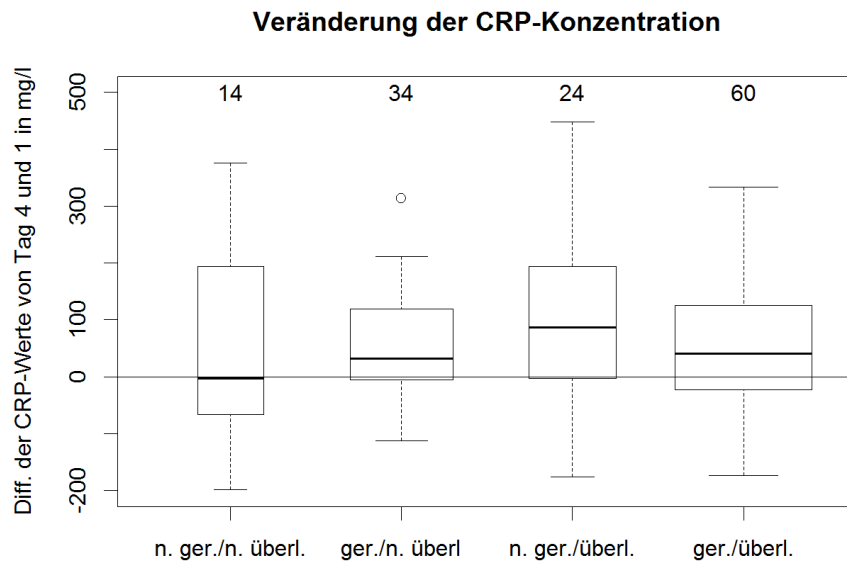


Abbildung 21 Veränderung der CRP-Konzentration zwischen Tag 4 und Tag 1; negative Werte entsprechen einer Verringerung der Konzentration.

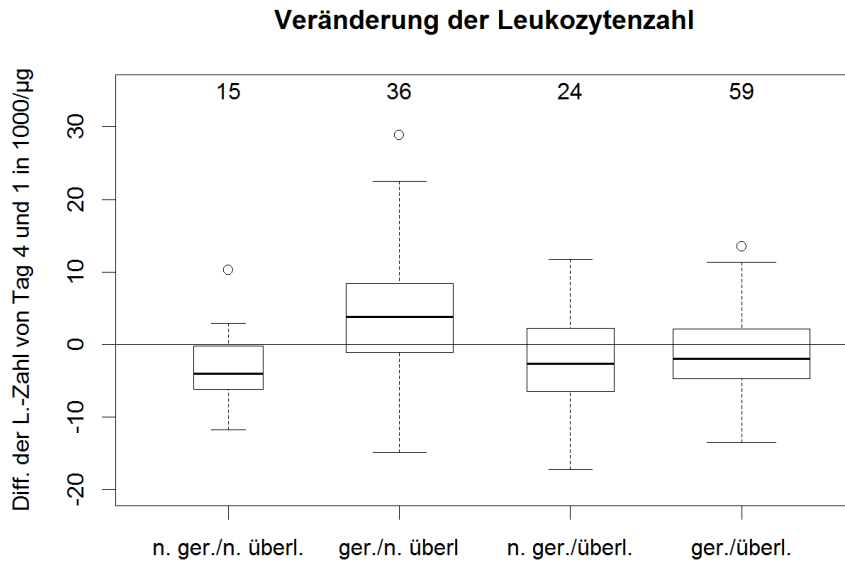


Abbildung 22 Veränderung der Leukozytenzahl zwischen Tag 4 und Tag 1; negative Werte entsprechen einer Verringerung der Konzentration

Man erkennt für die gesundenden Patienten eine im Median günstige Entwicklung der Leukozytenzahl. Für diejenigen geriatrischen Patienten, die aufgrund ihrer Krankheit während ihres Krankenhausaufenthalts verstorben sind, steigt die Leukozytenzahl an. Erstaunlicherweise ist das für die nicht-geriatrischen Patienten nicht der Fall. Vermutlich sind hier andere, nicht mit der Leukozytenzahl verbundene Ursachen, bestimmend. In Abbildung 21 zu den Differenzen der CRP-Werte sind leider keine klinisch relevanten Unterschiede erkennbar.

Durch eine Auflösung in einzelne Diagnosegruppen, wie durch Abbildung 19 und Abbildung 20 nahegelegt, sind die Fallzahlen leider zu klein (MODS und Sepsis zusammen ergeben nur noch 8 nicht-geriatrische Patienten, die an Tag 4 noch auf ITS lagen).

4.5 Ersttags-Allgemeinzustandsscores als Prognoseparameter für das Outcome des Krankenhausaufenthalts

Die Allgemeinzustandsscores werden auch dazu verwendet, eine Prognose über den Verlauf der Behandlung abzugeben. Dabei wird der Wert des Scores am Einweisungstag mit einem Referenzwert verglichen. Ist er höher als der Referenzwert, ist ein negativer Verlauf wahrscheinlicher.

In diesem Sinne ist das Erheben des Scores ein klinischer Test mit Sensitivität und Spezifität. Der Goldstandard für diesen Test ist in diesem Fall das tatsächliche Outcome.

In diesem Abschnitt wird zunächst für das Patientenkollektiv die bekannte Aussage bestätigt, dass es sich bei der Einschätzung anhand des Aufnahmetag-Scores um einen nützlichen Test handelt. Hierbei ist der Referenzwert einfach ein konkreter Score-Wert.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage, ob dieser Test bei nicht-geriatrischen Patienten (für die die Scores validiert wurden) bessere Prognoseeigenschaften hat.

Die prognostische Qualität eines medizinischen Tests kann man mithilfe der ROC-Kurve prüfen, siehe Abschnitt 3.3.2. Für das gesamte Patientenkollektiv ist das Ergebnis in Abbildung 23 dargestellt.

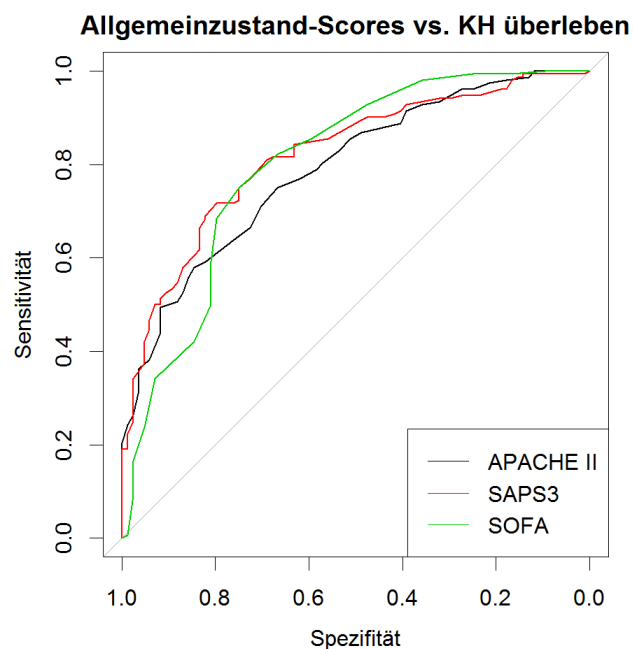


Abbildung 23 ROC-Kurve für APACHE II, SAPS 3 und SOFA-Score am Aufnahmetag. Man erkennt, dass alle Scores eine gute prognostische Qualität besitzen

In (Markgraf et al., 1999) wurde beobachtet, dass die Fläche unter der Kurve (AUC) für jüngere Patienten wesentlich bessere Ergebnisse liefert. Um diese Aussage zu prüfen und auch um mögliche Unterschiede zwischen einer starren Altersgrenze und der Einteilung in geriatrische und nicht-geriatrische Patienten zu finden, wurde die AUC für

verschiedene starre Altersgrenzen sowie für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten bestimmt. Das Ergebnis zeigt die folgende Tabelle 8. Man erkennt sehr deutlich bessere Werte für die jüngeren Patienten. Relevante Unterschiede zwischen den verschiedenen Allgemeinzustandsscores sind nicht zu erkennen. Besonders gute Werte erscheinen für die AUC für die als nicht-geriatrisch klassifizierte Patientengruppe. Die für die Interpretation dieser Tabelle interessanten Anzahlen von geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten am ersten Behandlungstag sowie die Altersverteilung sind in der deskriptiven Statistik angegeben, Abschnitt 4.1.

Tabelle 8: AUC-Werte aus den ROC-Kurven für die Ersttagesscores als Prognose für das Outcome des Krankenhausaufenthalts. Verschiedene Definitionen eines alten und jungen Patienten. Einfärbung zur Visualisierung der Zahlenwerte.

Bedingung für „alt“	APACHE II		SAPS 3		SOFA	
	„alt“	„jung“	„alt“	„jung“	„alt“	„jung“
≥ 65 y	0,73	0,88	0,76	0,91	0,78	0,83
≥ 70 y	0,67	0,90	0,72	0,90	0,74	0,85
≥ 75 y	0,72	0,82	0,73	0,86	0,76	0,82
≥ 80 y	0,64	0,82	0,62	0,86	0,63	0,83
geriatrisch	0,70	0,93	0,73	0,94	0,74	0,90

4.6 Die Stärke des Abfalls von Allgemeinzustandsscores als Prognoseparameter für das Outcome des Krankenhausaufenthalts

Für diese Studie wurde zusätzlich der zeitliche Verlauf der Scores aufgenommen. Damit kann geprüft werden, ob dieser zeitliche Verlauf ebenfalls eine gewisse prognostische Qualität hat. In eine solche Auswertung können nur Patienten eingehen, für die an Tag 4 überhaupt Daten vorhanden sind. Daher werden dabei alle Datensätze von Patienten verworfen, die vor Ende des vierten Tages von der Intensivstation entlassen wurden (durch Verlegung oder Versterben).

Den zeitlichen Verlauf kann man wie in (Pilz und Werdan, 1998) mithilfe der Differenz der Scorewerte zwischen Aufnahmetag und einem späteren Tag (z. B. Tag 4) beschreiben. Dabei werden jedoch die an den dazwischenliegenden Tagen erhobenen Werte verworfen. Es besteht Anlass zur Vermutung, dass eine lineare Regression unter Verwendung aller Werte von Tag 1 und 4 eine weniger durch zufällige Variation beeinträchtigte Aussage liefert.

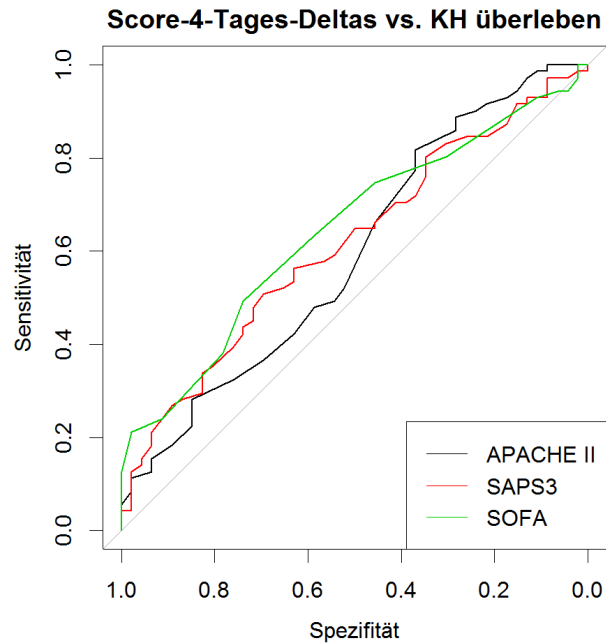


Abbildung 24 zeigt die Prognosequalität der Vier-Tages-Differenz. Referenzwert ist in diesem Fall kein Scorewert (z. B. < 28 an Tag 1 bei APACHE), sondern eine Differenz (z. B. < 4 Scorepunkte Differenz zwischen Tag 1 und Tag 4).

Die Kurven sind alle nah an der Diagonalen und haben folglich nicht viel mehr als die minimale AUC (0,5).

Eingangs wurde motiviert, dass die Verwendung aller vier Datenpunkte bessere Aussagen liefern könnte. Abbildung 25 zeigt das Ergebnis. Hier ist der Referenzwert ein Anstieg („Scorepunkte pro Tag“). Auch diese ROC-Kurven beschreiben nur eine geringe prognostische Qualität.

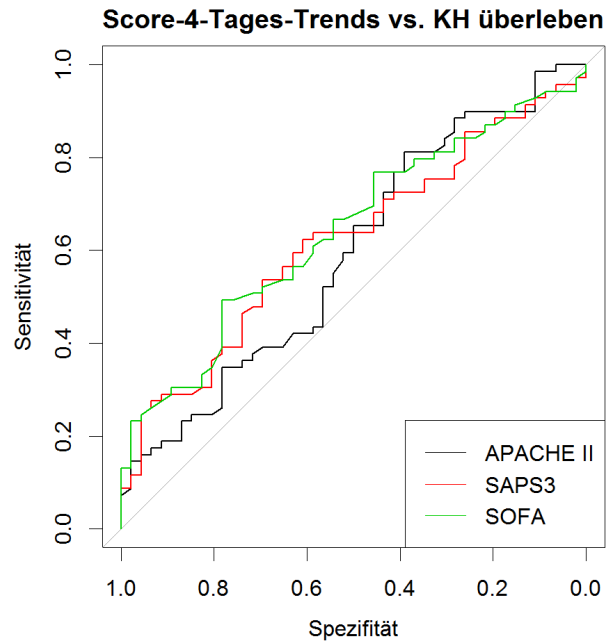


Abbildung 25 zeigt die ROC-Kurven für die 4-Tages Trends der Allgemeinzustandsscores. Diese Trendwerte wurden durch lineare Regression aus allen (vollständigen) Werten der Tage 1 bis 4 gebildet.

Ein direkterer Vergleich mit Pilz und Werdan (1990) und Pilz und Werdan (1998) ist ebenfalls möglich, indem man die Auswertung über die ROC-Kurve auf Patienten mit septischer Eingangsdignose beschränkt. Bei allen vier Patienten mit der Diagnose MODS hatte die MODS eine septische Ursache. Damit stehen insgesamt 47 der 236 Patientendatensätze zur Verfügung. Von diesen Patienten lagen am Tag 4 noch 30 Patienten in der Intensivstation.

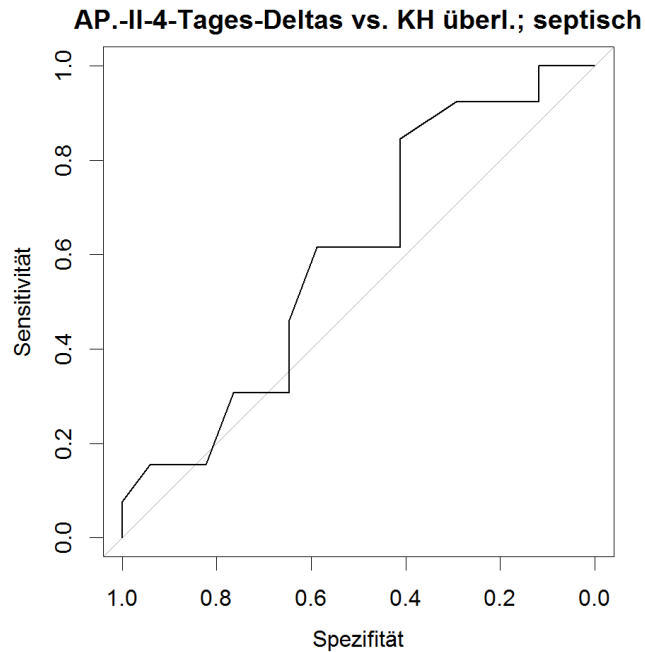


Abbildung 26 ROC-Kurve des Outcomes „Überleben des Krankenhausaufenthalts“ gegenüber dem Kriterium „günstige Entwicklung des APACHE II“ für das Teilkollektiv septischer Patienten (Diagnosegruppen MODS und Sepsis)

In Abbildung 26 ist zu sehen, dass trotz der Beschränkung auf Sepsis-Patienten die ROC-Kurve in der prognostischen Aussage nicht besser ist als die des gesamten Patientenkollektivs. Auf dieses Ergebnis wird im Diskussionsteil näher eingegangen.

In Abschnitt 4.5 wurde erkannt, dass die prognostische Qualität des Mortalitätstests anhand des Aufnahmetag-Scores für nicht geriatrische Patienten wesentlich besser ist. Dieser Effekt ist für die hier untersuchte zeitliche Entwicklung des Scores nicht erkennbar: Die ROC-Kurven sind qualitativ ähnlich (nicht gezeigt).

4.7 Herzfrequenzvariabilität bei geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten

Im Methodenteil (Abschnitt 3.2.5) wurde beschrieben, dass für verschiedene, auf Intensivstation und beim hier untersuchten Patientenkollektiv typische Krankheitsbilder die Herzfrequenzvariabilität deutlich herabgesetzt ist. Das gilt auch allgemein für alte, gesunde Patienten. Anhand der vorliegenden Daten kann untersucht werden, ob diese beiden Effekte additiv wirken, d. h. ob kranke, homöostetische Patienten noch schlechtere Herzfrequenzvariabilitätsparameter haben als kranke, jüngere Patienten. In diesem Fall, sollte die gemessene Variabilität des geriatrischen Teilkollektivs niedriger sein.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde für die folgenden Plots (Abbildung 27f) für alle Patienten für alle Tage vom 2. bis zum 7. Tag bzw. bis zum Ende des individu-

ellen Aufenthalts auf der Intensivstation der HRV-Status mithilfe eines 24-h-EKGs aufgenommen und der entsprechende Datenpunkt für die Erstellung von Boxplots verwendet. Dabei wurde nur zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten unterschieden. Entsprechende Darstellungen für einzelne Tage zeigen im Wesentlichen das gleiche Bild.

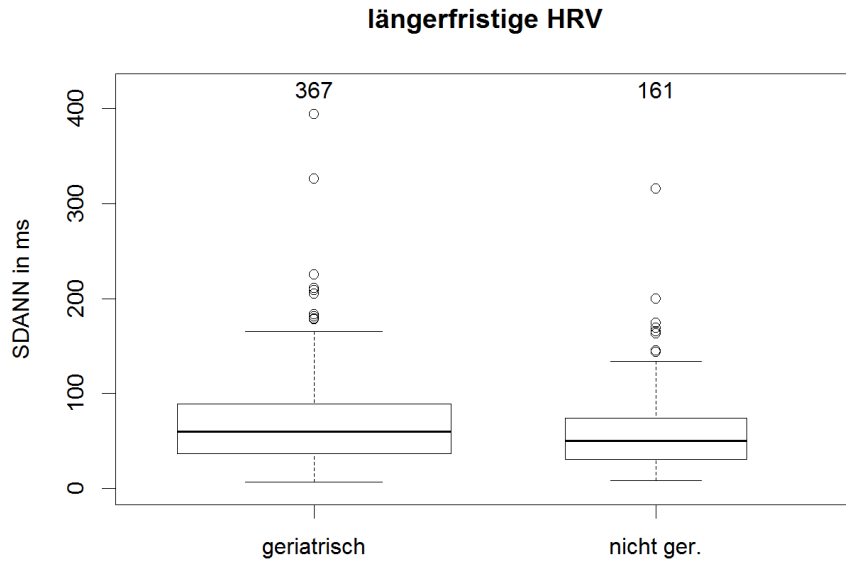


Abbildung 27 Boxplots der längerfristigen Herzfrequenzvariabilität für alle beobachteten Patienten und Tage

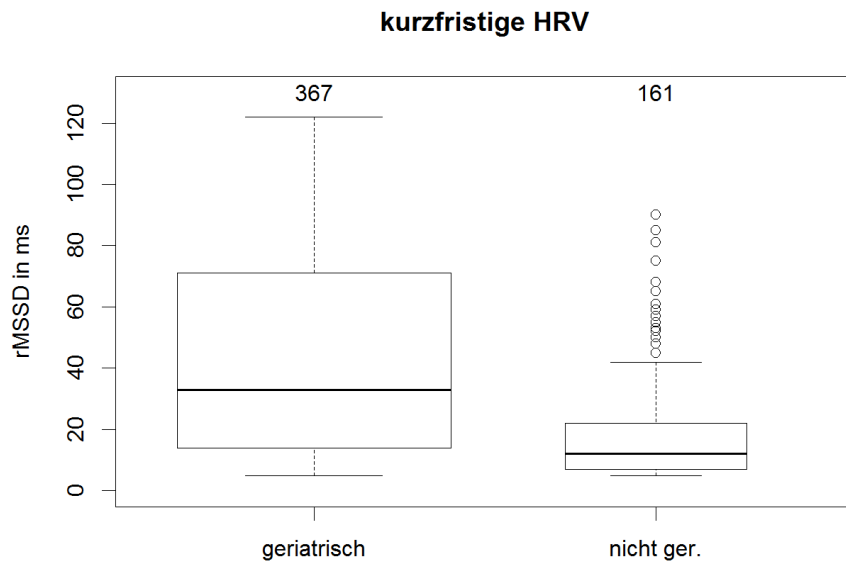


Abbildung 28 Boxplots der kurzfristigen Herzfrequenzvariabilität für alle beobachteten Patienten und Tage

Als statistischer Test der Signifikanz der beobachteten Unterschiede zwischen geriatrischem und nicht-geriatrischem Teilkollektiv ist der t-Test ungeeignet, da insbesondere die rMSSD-Werte sehr deutlich von der Normalverteilung abweichen, wie Abbildung 29 zeigt.

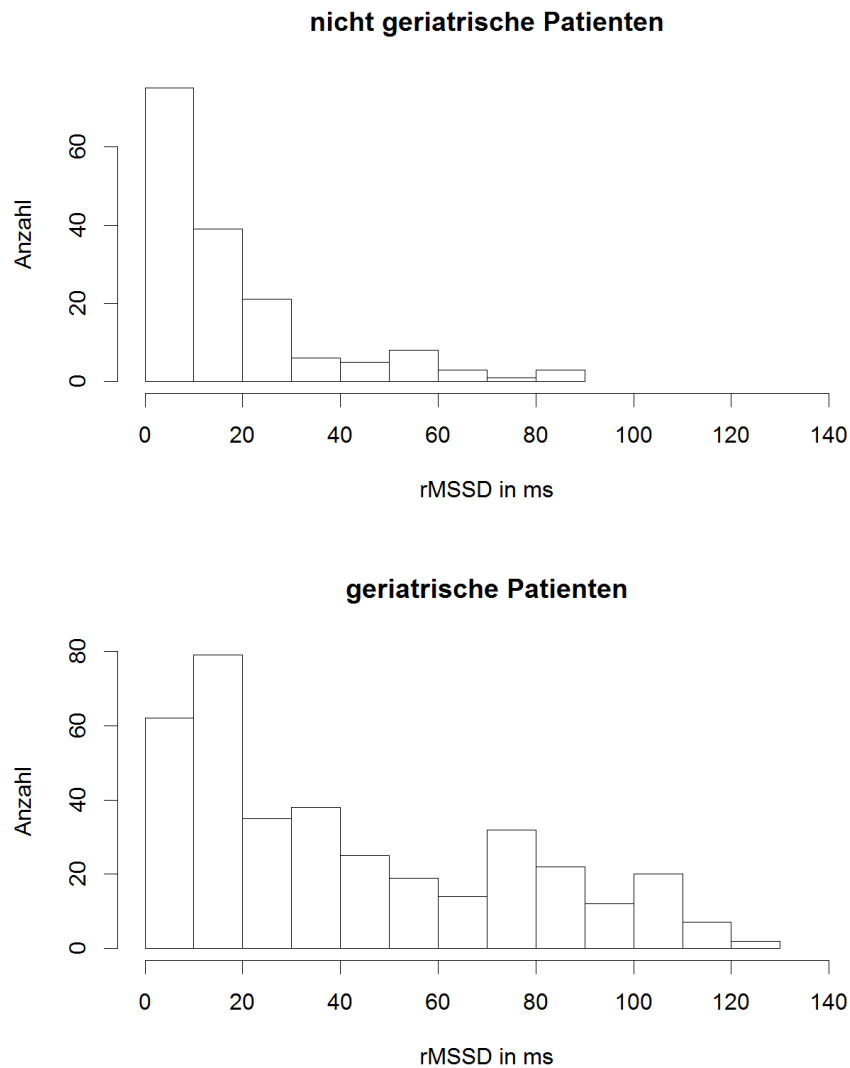


Abbildung 29 Histogramm der rMSSD-Werte der geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten. Die Verteilungen weichen stark von der Normalverteilung ab.

Eine Transformation der Daten mithilfe des Logarithmus ergibt ebenfalls keine angenäherte Normalverteilung. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines parameterfreien Tests, im vorliegenden Fall des Vergleichs nur zweier Gruppen ist das der Mann-Whitney-U-Test. Die Testergebnisse zeigt die folgende Tabelle 9.

Tabelle 9 Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests. Positiver Unterschied bedeutet einen um den angegebenen Betrag höheren Durchschnittswert der geriatrischen Patienten.

	p-Wert	Unterschied
rMSSD (kurzfristig)	$< 2,2 \times 10^{-16}$	23 ms
SDANN (langfristig)	0,0019	11 ms
SDNN (gesamt)	$8,5 \times 10^{-10}$	21 ms

Aus diesen Werten folgt, dass alle in den Boxplots gesehenen Unterschiede signifikant sind (10^{-16} entspricht der Rechengenauigkeit des Statistikprogramms) sowie dass der Unterschied in der Gesamtvariabilität von kurzfristiger Variabilität bestimmt ist.

Tabelle 10 Normwerte der Time-Domain-Parameter nach (Schmidt et al., 2000)

Time-domain-Analyse	Normwert (in ms)
rMSSD	27 ± 12
SDANN	127 ± 35
SDNN	141 ± 39

Diese Ergebnisse zeigen, dass das geriatrische Patientenkollektiv dieser Studie eine bessere Herzfrequenzvariabilität als das nicht-geriatrische Patientenkollektiv hat.

4.8 Korrelation zwischen Herzfrequenzvariabilität und Schwere der Krankheit

Im Abschnitt 3.2.5 des Methodenteils wurde ausgeführt, dass die typischen Diagnosen auf Intensivstation mit einer Verringerung der Herzfrequenzvariabilität einhergehen. Weiterhin ist bekannt, dass der APACHE-II-Score ein nützliches Hilfsmittel in der Bewertung der Schwere einer Erkrankung ist. Diese vermutete Korrelation soll hier geprüft werden. Einen visuellen Eindruck verschafft ein einfacher Scatterplot zwischen den beiden Parametern mit verschiedenfarbigen Punkten für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten. Für jeden Patienten wurde für jeden Beobachtungstag, an dem ein gültiger Scorewert aufgenommen werden konnte, ein Punkt im Scatterplot gesetzt.

HRV vs. Schwere der Erkrankung

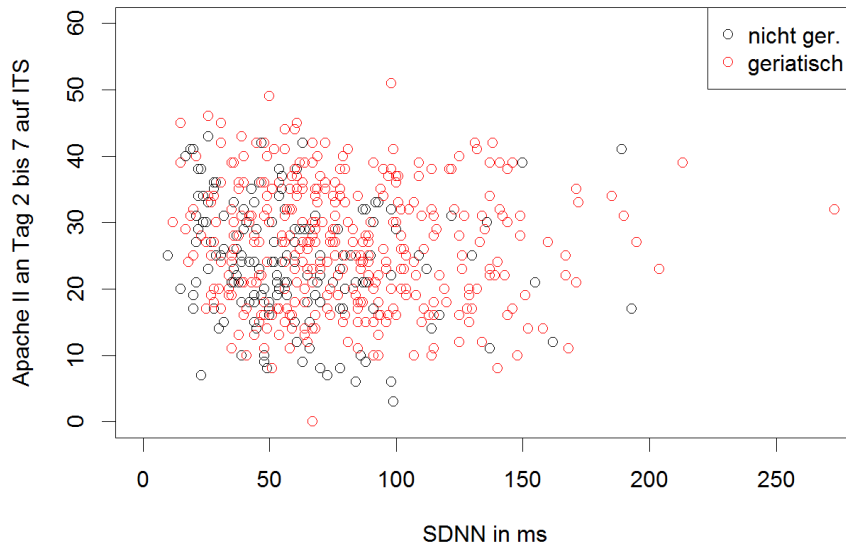


Abbildung 30 Zusammenhang zwischen Höhe des APACHE II Scores und SDNN-Wertes beim geriatrischen und nicht-geriatrischen Patientenkollektiv

Der erste Eindruck dieser Darstellung (Abbildung 30) ist, dass an den vorliegenden Daten keine starke Korrelation nachweisbar sein wird. Wie in Abschnitt 3.3.2 kurz erklärt, kann das mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson bewertet werden. Dieser ist $r = -0,03$. Der t-Test gegen die Nullhypothese $r = 0$ ergibt einen p-Wert von 0,47. Diese Zahlen bestätigen damit den visuellen Eindruck, dass eine klinisch relevante Korrelation nicht vorhanden ist.

5 Diskussion

5.1 Verweildauer der Patienten auf Intensivstation

In der deskriptiven Statistik zu dieser Arbeit wurde beobachtet, dass geriatrische Patienten im Vergleich zu nicht-geriatrischen Patienten länger im Krankenhaus behandelt wurden.

In verschiedenen Studien wurde, übereinstimmend mit dem Ergebnis dieser Studie, teilweise der Effekt gesehen, dass die älteren Patienten längere Krankenhausaufenthalte haben (Rellos et al., 2006; Bagshaw et al., 2009; Conti et al., 2012). In anderen Studien wurde das Gegenteil beobachtet (Boumendil et al., 2007; Brunner-Ziegler et al., 2007). Möglicherweise sind diese Unterschiede auf abhängig vom Krankenhausstandort und der Zeit der Datenerhebung variierende Eigenschaften der Grundgesamtheit, aus der die Patienten rekrutiert wurden, zurückzuführen. Auch Unterschiede in den Behandlungsrichtlinien könnten eine Rolle spielen.

Die Mortalität beider Gruppen lag bei ca. 36 %. Wie bereits in früheren Studien gezeigt, ist die Mortalität fast vollständig durch andere Parameter als das Patientenalter erklärbar, insbesondere durch den Gesundheitszustand bei Einlieferung (Somme et al., 2003).

Bei der Bewertung dieser Mortalität kann ein entscheidender Einflussfaktor nicht berücksichtigt werden: Es ist möglich, dass geriatrische, schwerstkranke, multimorbide Patienten nicht mehr auf die Intensivstation verlegt werden. Im Gegensatz dazu wird bei jüngeren, schwerkranken Patienten oftmals noch jede Therapieoption ausgeschöpft (Soukup und Kellner, 2012). In beiden Fällen fällt die Entscheidung für oder gegen eine Therapiebegrenzung jedoch noch *vor der Einweisung auf die Intensivstation* und kann daher anhand der Daten dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Von den nicht-geriatrischen Patienten konnten mehr Patienten nach kurzem Intensivstationsaufenthalt auf die Normalstation verlegt werden und ein größerer Anteil als bei den geriatrischen Patienten wurde nach wenigen Tagen nach Hause entlassen.

Durch die in Abbildung 4 und Abbildung 5 gezeigten Patientenverteilungen ist ein Migrationsbias ausgedrückt, der Auswertungen verfälschen kann. Vergleicht man beispielsweise den Wert eines Parameters der Patientenkollektive am ersten Tag der Behandlung mit dem vom vierten Behandlungstag, gehen in den ersten Wert mehr Patientendatensätze ein als in den des vierten Tages. Der Unterschied sind alle Patienten, die am zweiten, dritten und im Verlauf des vierten Tages entlassen wur-

den/verstorben sind. Da das tendenziell diejenigen Patienten mit besonders günstigen oder sehr schlechten Krankheitsverläufen sind, verfälschen diese Patientenverlegungen die Untersuchung des Verlaufs der Behandlung.

Die Alternative ist, nur diejenigen Patienten in den Wert von Tag 1 eingehen zu lassen, für die auch an Tag 4 Daten vorliegen. Nachteil dieses Vorgehens ist, dass man keine Aussage über Patienten mit kurzem Intensivstationsaufenthalt gewinnt.

Vollständig beheben lässt sich dieser Migrationsbias prinzipiell nur, indem man für verschiedene Aufenthaltsdauern eigene Gruppen bildet und diese getrennt auswertet. Für diese zusätzliche Gruppeneinteilung war die Fallzahl zu niedrig.

5.2 Unterschiede in der Verteilung der Diagnosegruppen zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten

Vergleicht man die prozentuale Verteilung der Diagnosegruppen zwischen dem geriatrischen und dem nicht-geriatrischen Kollektiv so zeigen sich nahezu gleiche Häufigkeiten für die Diagnosegruppen kardiogener Schock, MODS und Sonstige. Die Diagnosegruppe Sepsis fand sich hingegen doppelt so häufig bei dem geriatrischen Patientenkollektiv wie beim nicht-geriatrischen Kollektiv (11 % vs. 22 %). Für diesen Unterschied könnte die bei den geriatrischen Patienten häufig anzutreffende Homoiostenose verantwortlich sein, aufgrund derer Infektionen häufiger und schwerer bis hin zur Ausbildung des Krankheitsbildes der Sepsis verlaufen können. 20 % des nicht-geriatrischen Patientenkollektivs wurden zur Überwachung auf die Intensivstation aufgenommen, wohingegen nur 11 % der geriatrischen Patienten auf der Intensivstation überwacht wurden. Die Ursache für diese Diskrepanz der Häufigkeiten ist möglicherweise eine Zurückhaltung bei der Durchführung von invasiven Eingriffen (TAVI, Herzkatheteruntersuchungen) bei den geriatrischen und multimorbiden Patienten, könnte aber aufgrund der geringen Fallzahlen auch statistisch zufällig eingetreten sein.

5.3 Pflegeintensität

In der Vergangenheit wurden länger dauernde Phasen der Erholung von einer Krankheit und schlechtere Aussicht auf Genesung oder gar Überleben bei geriatrischen Patienten oft als Argument benutzt, diese Patientengruppe weniger intensiv zu versorgen bzw. zu therapieren. So wurde immer wieder diskutiert, ob es sinnvoll sei, Patienten aufgrund der bloßen Betrachtung ihres Alters keiner oder einer weniger aggressiven intensivmedizinischen Behandlung mehr zu unterziehen. Dass das tatsächlich der Fall ist, konnte auch nachgewiesen werden, z. B. in (Castillo-Lorente et al., 1997;

Boumendil et al., 2007; Brunner-Ziegler et al., 2007). Weiterhin wurde diskutiert, dass ältere Patienten einen größeren täglichen Pflegeaufwand bedeuten. Dass das Alter allein keinen maßgeblichen Einfluss auf das Überleben und insbesondere die Lebensqualität nach ITS-Aufenthalt hat, konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden (Hennessy et al., 2005; Brunner-Ziegler et al., 2007). Vielmehr waren Vorerkrankungen sowie der Patientenzustand (z. B. selbstständige Mobilität, Verrichtung von Activities of daily life) entscheidend.

Interessant ist auch die Momentaufnahme, dass in einer typischen Intensivstation des Jahres 2011/2012 ein Unterschied in der Behandlung von Patienten anhand ihres Alters bzw. ihrer Gebrechlichkeit nicht gemacht wurde. Das zeigt das gleiche Scoreniveau für die Scores TISS und TISS 28. Das heißt, dass auch betagten und multimorbiden Patienten die gleiche Pflegeintensität wie „jüngeren“ Patienten zugestanden wird.

Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen, die an anderen Stellen dieser Arbeit gefunden wurden, lassen sich daher sehr wahrscheinlich nicht mit einer unterschiedlichen Pflegeintensität begründen.

Limitierend wirkt, dass TISS und TISS 28 recht alte Messinstrumente sind. Die letzte wesentliche Aktualisierung des TISS ist von 1983; TISS 28 ist zwar jünger, möchte jedoch nicht mehr als die Aussagen des TISS mit geringerem Aufwand reproduzieren (Miranda et al., 1996). Der medizinisch-technische Fortschritt und möglicherweise damit verbundener pflegerischer Mehraufwand konnte deshalb nicht in jedem Falle einfließen, da neuere Behandlungsverfahren (ECMO, MARS, Hochfrequenzbeatmung, Plasmapherese etc.) nicht bepunktet werden konnten. Dies könnte auch die Unterscheidung zwischen „schwer kranken“ und „sehr schwer kranken“ Patienten behindert haben.

Es wurde beobachtet, dass bei geriatrischen Patienten der Score zur Einschätzung zur (Fremd-)Wahrnehmung der Schmerzstärke, NVPS, signifikant erhöht ist. Dieser Effekt beginnt jedoch erst ab Tag 2 der Behandlung auf Intensivstation. Für die nicht-geriatrischen Patienten bleibt der Wert von Tag 1 auch für die späteren Behandlungstage stabil, für die geriatrischen ist er für die späteren Tage erhöht und auf erhöhtem Niveau weitgehend stabil.

Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung ist die im Alter schwierigere Schmerztherapie. Diese Schwierigkeit entsteht durch das im Alter protrahierte Schmerzempfinden (Resnick und Marcantonio, 1997) und die höhere Inzidenz chronischer Schmerzen

(Resnick und Marcantonio, 1997). Zudem führt die verminderte Plasmaproteinkonzentration sowie der erhöhte Körperfettanteil im Alter zu niedrigeren Plasmaspiegeln lipophiler Medikamente und damit zu einer schlechteren Verteilung von Opiaten im Körper (Karow und Lang-Roth, 2011).

Für die Huhn- und Braden-Scores zur Einschätzung von Sturz- und Dekubitusrisiko wurden keine Zeit- oder Patientengruppen-abhängigen Effekte während des Intensivstationsaufenthalts beobachtet. Ursache dafür ist wahrscheinlich, dass ein großer Anteil der bewerteten Parameter (z. B. frühere Stürze) typischerweise keine Entwicklung während des Intensivstationsaufenthalts zeigt. Andere Parameter (Medikamentenan- zahl > 3, aktuelle Mobilität, Kontinenz) ergeben für Intensivstationspatienten allein aufgrund der intensivmedizinischen Behandlung stets den gleichen oder sehr ähnlichen Wert.

5.4 Zeitlicher Verlauf von Scorewerten, Herzfrequenzvariabilitätsdaten und Laborpa- rametern in der Unterscheidung zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten

Im klinischen Alltag wird oft angenommen, dass ältere Patienten schwerere Krankheitsverläufe zeigen und deshalb mehr Zeit als jüngere Patienten brauchen, um sich von einer Krankheit zu erholen. Bei der Betrachtung der Liegezeiten im Krankenhaus für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten (siehe Abschnitt 4.1) und unter Beachtung des möglichen Effektes der Homöostase im Alter scheint diese Annahme berechtigt. Die Frage, ob sich geriatrische Patienten langsamer als nicht-geriatrische Patienten von einer Krankheit erholen und ob diese Annahme bereits in den ersten Tagen des Intensivstationsaufenthaltes nachweisbar ist, wurde anhand des vorhandenen Datensatzes von Patienten der Intensivstation geprüft.

Anhand der Entwicklung von Allgemeinzustandsscores (APACHE II, SAPS 3 und SOFA) und Laborwerten (vor allem die Sepsismarker CRP und Leukozyten) wurde versucht, einen hypothetischen Unterschied im Ansprechen auf die Behandlung nachzuweisen.

Nach Einteilung der Patienten in vier Gruppen nach den Kriterien Krankenhausüberleben (Ja/Nein) und geriatrisch (Ja/Nein) konnte gezeigt werden, dass bei den überlebenden Patienten tatsächlich eine zeitabhängige Verbesserung der Scorewerte und Laborwerte eintritt. Ein Unterschied in der Geschwindigkeit dieser Verbesserung war jedoch in keinem der untersuchten Fälle statistisch signifikant nachweisbar. Bei einer

Fallzahl von insgesamt 236 Patienten folgt daraus, dass ein möglicherweise tatsächlich vorhandener Effekt nicht bestimmend sein kann.

Daraus folgt auch, dass für die in der Einleitung erwähnte Unterscheidung zwischen Therapie-Respondern und Non-Respondern verschiedene Referenzwerte für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten nicht nützlich sind.

In (Kuhn et al., 2000) wurde beobachtet, dass für überlebende Patienten der Scorewert mit fortschreitenden Behandlungstagen nach herzchirurgischen Eingriffen nur für die überlebenden Patienten abnimmt. Es wurde eine Scorewertverbesserung von $26,2 \pm 2,9$ APACHE-II-Scorepunkten auf $16,2 \pm 6,3$ (95-%-Konfidenzintervalle) für die überlebenden und $30,4 \pm 4,9$ auf $31,1 \pm 4,9$ für die versterbenden Patienten bestimmt. Der Mittelwert des *Unterschieds* liegt damit bei $-10,7$ Scorewertpunkten. Hier wurde für ein anderes Patientenkollektiv ein Wert von $-4,6 \pm 3,3$ bestimmt. Damit wurde hier der in (Kuhn et al., 2000) beobachtete Effekt größenordnungsmäßig bestätigt. Die zusätzlich sichtbare, schnellere Erholung von Patienten nach herzchirurgischem Eingriff wie in (Kuhn et al., 2000) im Vergleich zu den hauptsächlich internistischen Patienten auf der hier betrachteten Intensivstation, erscheint plausibel.

Im Kontext von Herzfrequenzvariabilitäten bei einem ähnlichen Patientenkollektiv wurde vermutet, dass der Effekt der schweren Krankheit und der intensivmedizinischen Behandlung den Effekt von Alter und Gebrechlichkeit nicht verstärkt sondern „nur“ überdeckt (Schmidt und Müller-Werdan, 2003). Dieser Erklärungsansatz könnte auch helfen, den höchstens geringen Unterschied in der Geschwindigkeit der Verbesserung der Allgemeinzustandsscores von geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten zu erklären.

Eine methodische Schwäche ist hier, dass der Zustand der geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten bei Einweisung auf die Intensivstation nicht direkt vergleichbar ist. Ursache sind leicht unterschiedliche Diagnosen (siehe Abschnitt 4.1 und 5.2) und insbesondere die früher im Krankheitsverlauf einsetzende Notwendigkeit zu intensivmedizinischer Versorgung bei geriatrischen Patienten (Resnick und Marcantonio, 1997).

Bei der Validierung von APACHE II, SAPS 3 und SOFA wurden die besonderen Eigenschaften geriatrischer Patienten nicht berücksichtigt. Das ist eine wichtige Limitation bei der Einschätzung der referierten Unterschiede zwischen den Scorewertverläufen von geriatrischen und nicht geriatrischen Patienten, siehe hierzu Abschnitt 5.5 sowie (Markgraf et al., 1999).

Eine weitere Limitation ist, dass die ausgewerteten Laborparameter Konzentration des C-reaktiven Proteins sowie die Leukozytenzahl vor allem auf das Krankheitsbild Sepsis/MODS sensitiv sind. Für eine spezifische Auswertung hinsichtlich dieses Krankheitsbildes waren jedoch nicht ausreichend nicht-geriatrische Patienten eingeschlossen.

5.5 Prognoseeigenschaft von Ersttagscorewerten für geriatrische und nicht-geriatrische Patienten

Im vorhandenen Datensatz wurden für geriatrische Patienten wesentlich niedrigere (schlechtere) AUC bei der Verwendung von APACHE II, SAPS 3 und SOFA als Prognoseparameter auf das Outcome des Krankenhausaufenthalts (Mortalität) festgestellt. Legt man als Grenze für „alte“ Patienten willkürlich den Wert ≥ 65 Jahre fest, lassen sich die Werte direkt mit denen einer Studie zum APACHE-II-Score mit 2795 eingeschlossenen Patienten vergleichen (Markgraf et al., 1999). Dort wurde für die Patienten < 65 Jahre eine AUC von 0,83 und für Patienten ≥ 65 Jahre eine AUC von 0,77 bestimmt (von Oktober 1991 bis Oktober 1994, Allgemeines Krankenhaus Hagen, internistische und postoperative Patienten).

Unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Kollektiven (nur internistisch, andere Altersverteilung) und der Veränderungen in der Behandlung zum Stand Anfang der 90er Jahre können die in Abschnitt 4.5 berichteten AUC-Werte für diese Altersgrenze von 0,73 und 0,88 als gute Übereinstimmung gewertet werden.

Die wahrscheinliche Ursache dafür, dass die Prognosequalität der Scores für ältere Patienten schlechter ist, ist daher, dass alle drei untersuchten Scores konstruiert wurden, um den Allgemeinzustand nicht-geriatrischer Patienten zu bewerten (Kellner, 2012) und daher Unterschiede zwischen geriatrischen Patienten nur schlecht wiedergeben können.

Bei Verschiebung der Altersgrenze auf ≥ 70 Jahre an den vorliegenden Daten erhält man noch etwas bessere AUC-Werte für die jüngeren Patienten. Das gilt für alle drei untersuchten Allgemeinzustandsscores. Eine noch weitergehende Verbesserung der AUC-Werte wird erreicht, indem keine starre Altersgrenze sondern die in Abschnitt 3.2.1 beschriebene Definition eines geriatrischen (und nicht-geriatrischen) verwendet wird. Das ist ein Hinweis darauf, dass diese Definition zum Herausarbeiten von Unterschieden zwischen „alten“ und „jungen“ Patienten besser geeignet ist, als eine starre Altersgrenze.

5.6 Prognoseeigenschaft des Abfalls von Allgemeinzustandsscorewerten

Die aufgenommenen Daten eigneten sich dafür, eine Aussage über den prognostischen Wert der zeitlichen Entwicklung des APACHE-II-Scores zu prüfen. Diese Aussage findet sich in (Pilz und Werdan, 1998) und lautet, dass für ein Patientenkollektiv der Diagnosegruppen Sepsis und MODS die Differenz zwischen Aufnahmetag und Tag 4 der Behandlung eine prognostische Qualität für das Outcome des Intensivstationsaufenthalts hat. Für einen Scorewertunterschied von ≤ -4 Punkte wird für das Merkmal „Patient überlebt“ eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 77 % angegeben; Werte berechnet aus den in (Pilz und Werdan, 1998) angegebenen Letalitäten.

Beim untersuchten Patientenkollektiv konnte diese Eigenschaft nur wesentlich geringer ausgeprägt nachgewiesen werden. Bei maximalem Youden-Index liegen Spezifität und Sensitivität nicht über 60 %, entsprechend sind auch die Werte für die AUC niedrig.

Das gilt gleichermaßen für die anderen ausgewerteten Allgemeinzustandsscores SAPS 3 und SOFA.

Es wurde der Versuch unternommen, nicht nur die Differenz zwischen zwei Tagen sondern den Anstieg der Regressionsgeraden zwischen zwei Punkten auszuwerten, um auch die dazwischen erhobenen Scorewerte in die Auswertung eingehen zu lassen und damit einen geringeren Einfluss der Streuung bei der Scorewerteerhebung zu erreichen. Die auf diese Weise bestimmten ROC-Kurven zeigen jedoch keine Verbesserung in der prognostischen Qualität.

Es wurde weiterhin der Versuch unternommen, die Ergebnisse aus (Pilz und Werdan, 1998) zu reproduzieren, indem das Patientenkollektiv auf die dort untersuchten Diagnosegruppen Sepsis/MODS reduziert wurde. Die Gesamtpatientenzahl liegt in diesem Fall mit 30 Datensätzen etwas unter den 47 von (Pilz und Werdan, 1998). Die anhand dieser Daten bestimmten ROC-Kurven unterscheiden sich jedoch nicht deutlich von denen des Gesamtkollektivs und zeigen eine höchstens geringe prognostische Qualität eines auf Differenzen von Allgemeinzustandsscores aufbauenden Tests für das Outcome des Intensivstationsaufenthalts.

Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass die Veränderung eines Scorewertes für sich genommen keine im Umfeld der intensivmedizinischen Behandlung relevante Zusatzinformation ergibt.

Wesentliche Unterschiede zwischen diesem Kollektiv und denen in den zitierten Arbeiten (Pilz und Werdan, 1990; Pilz und Werdan, 1998) sind, dass dort ausschließlich Sepsispatienten untersucht wurden sowie, dass in der Zeit seit Ende der

80er Jahre große Fortschritte bei der Sepsisbehandlung gemacht wurden. In (Pilz und Werdan, 1990) lag der Fokus darauf, eine Korrelation zwischen dem Sepsis-spezifischen Parameter SVR (systematic vascular resistance, systemischer Gefäßwiderstand, hier nicht erhoben) und dem APACHE II nachzuweisen.

5.7 Bessere Herzfrequenzvariabilität geriatrischer Patienten

In Abschnitt 4.7 wurde der erstaunliche Zusammenhang, dass die Herzfrequenzvariabilität des geriatrischen Teilkollektivs besser war, insbesondere, was die höherfrequenten Anteile angeht, signifikant nachgewiesen.

Bei gesunden Patienten ist das Gegenteil, geringere Herzfrequenzvariabilität alter Patienten, bekannt (Pikkujämsä et al., 1999; Lakatta und Levy, 2003). Zu diesen Studien besteht kein Widerspruch, da in diesen nur gesunde Patienten eingeschlossen sind.

Die Ergebnisse aus Abschnitt 4.7 stehen hingegen im Widerspruch zu den Ergebnissen einer Studie von Miličević (Miličević et al., 2001), in der verschiedene Gruppen von Herzpatienten untersucht wurden und ein annähernd additiver Einfluss der Erkrankung und der Homöostase festgestellt wurde.

In (Schmidt und Müller-Werdan, 2003) wurden Intensivstationspatienten verschiedener Diagnosen (u. a. Sepsis/MODS und akutes Koronarsyndrom) untersucht. Es wurde argumentiert, dass bei sehr schwerer Erkrankung die Noxe der Erkrankung den altersabhängigen Effekt überstrahlt: „[D]er sicherlich vorhandene altersabhängige Rückgang der Herzfrequenzvariabilität [ist] massiv durch die Schwere der Erkrankung überlagert.“ Mit diesem Argument könnte zwar erklärt werden, dass geriatrische Patienten ähnliche Werte zeigen wie nicht-geriatrische Patienten, statt bedingt durch die Homöostase deutlich schlechtere. Es kann jedoch nicht herangezogen werden, um die hier beobachteten deutlich besseren Werte der geriatrischen Patienten plausibel zu machen.

Als Erklärungsansatz für die in dieser Studie sehr deutlich bessere Herzfrequenzvariabilität der geriatrischen Patienten wird ein Rekrutierungsbias vorgeschlagen, der durch ungewollte Selektion des Patientenkollektivs bereits zu Studienbeginn entsteht (Fletcher et al., 1999). Da jüngere, nicht-geriatrische Patienten durch das Nicht-Vorhandensein der Homöostase noch mehr Kompensationsvermögen im Falle einer Erkrankung haben als ältere, geriatrische Patienten, kann es dazu kommen, dass jüngere, nicht-geriatrische Patienten erst in späteren Krankheitsstadien und bei schweren Verläufen oder Komplikationen auf die Intensivstation verlegt werden. So können leichte bis mittlere Verläufe bei nicht-geriatrischen Patienten oftmals bereits mit therapeutischen Maßnahmen auf der Normalstation oder Intermediate Care Station geführt

werden, da der Körper die Erkrankung oft länger kompensieren kann und auch schneller wieder zur Ausheilung bringt, was gleichzeitig auch mit einem deutlich verringerten Risiko für Komplikationen durch die Erkrankung oder den Krankenhausaufenthalt vergesellschaftet ist. Aufgrund dessen ist zu vermuten, dass der in dieser Studie erfasste Teil des nicht-geriatrischen Patientenkollektivs schwerer erkrankt war als durchschnittlich zu erwarten gewesen wäre, da eine Notwendigkeit für eine Therapie auf der Intensivstation bestand.

Bei den geriatrischen Patienten setzt sich zudem zunehmend die Ansicht durch, dass dieses Kollektiv bei entsprechender Indikation auch von einem Intensivstationsaufenthalt profitieren kann (Janssens und Graf, 2009). Dieses Kollektiv ist durch die verminderte Funktionsreserve aufgrund der Homöostenose gekennzeichnet und deshalb oft in früheren Krankheitsstadien auffällig (wenn auch oft nicht mit den „klassischen“ Symptomen der jeweiligen Krankheit), verschlechtert sich allerdings rascher und wird so eher auf die Intensivstation verlegt. Hinzu kommt, dass bestimmte Symptome, wie z. B. das Delir (die bei älteren Patienten häufiger sind), oft keine Führung und Therapie des Patienten auf der Normalstation zulassen, sodass eine intensivere Überwachung notwendig wird.

In weitergehenden Untersuchungen sollte geprüft werden, ob der beobachtete Effekt der besseren Herzfrequenzvariabilität von geriatrischen Patienten auf der Intensivstation tatsächlich durch einen Selektionsbias erklärbar ist. Das würde eine Beobachtung der Patienten bereits vor Verlegung auf die Intensivstation erfordern.

5.8 Fehlende Korrelation zwischen APACHE-II-Score und Herzfrequenzvariabilität

In früheren Arbeiten zum Zusammenhang der Herzfrequenzvariabilität mit der Schwere der Krankheit, gemessen mithilfe des APACHE-II-Scores, wurde eine inverse Korrelation beobachtet, d. h. hohe Scorewerte wurden mit niedriger Herzfrequenzvariabilität in Verbindung gebracht (Heinroth et al., 1999; Schmidt et al., 2014). Dieser Zusammenhang wurde anhand der vorliegenden Daten untersucht.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient ist jedoch betragsmäßig sehr klein und weit davon entfernt, statistisch signifikant von 0 verschieden zu sein, d. h. eine Korrelation dieser beiden Daten ist sehr wahrscheinlich hier nicht vorhanden.

Das ist im Widerspruch zu den Beobachtungen von (Schmidt et al., 2014) und (Heinroth et al., 1999), die eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des APACHE-II-Scores und der Höhe von SDNN beschreiben. Bei genauerer Betrachtung der Daten erkennt man, dass dort der Unterschied in SDNN und APACHE II zusätzlich mit den

Unterschieden der Patientenklassen chronische Herzinsuffizienz vs. MODS (Schmidt et al., 2014) bzw. Kontrollgruppe vs. MODS (Heinroth et al., 1999) zusammenhängt. Die implizierte Kausalität ist damit nicht eindeutig.

Das hier untersuchte Patientenkollektiv ist hinsichtlich der Krankheitsbilder homogener. Eine Korrelation zwischen SDNN und APACHE II wurde dabei nicht bestätigt. Das legt den Schluss nahe, dass die Unterschiede im mittleren SDNN und APACHE II in (Schmidt et al., 2014) und (Heinroth et al., 1999) nicht auf einen kausalen Zusammenhang dieser beiden Parameter hindeuten, sondern möglicherweise Spezifika der Krankheitsbilder chronische Herzinsuffizienz und MODS sind.

6 Zusammenfassung

Für die vorliegende, prospektive Studie wurden Scoredaten, Laborwerte und Herzfrequenzvariabilitätsparameter von 236 konsekutiven Intensivstationspatienten an der internistischen Intensivstation I des Universitätsklinikums Halle aufgenommen. Über das Standardprogramm dieser Intensivstation hinaus wurden insbesondere Herzfrequenzvariabilitätsdaten und einzelne zusätzliche Scores aufgenommen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten wurde besonderer Wert auf konsequentes Scoring gelegt.

Als zentrale Fragestellung wurde formuliert: „Erholen sich Organfunktionsstörungen im höheren Lebensalter langsamer als im jüngeren Lebensalter?“ Diese Fragestellung wurde präzisiert indem eine Unterscheidung zwischen einem geriatrischen und nicht-geriatrischem Patienten getroffen wurde, die den Konsens der deutschen Fachgesellschaften zur Geriatrie widerspiegelt.

Zur Vermeidung von Confounding wurden die Pflegeintensität mithilfe des TISS28 bewertet sowie das Sturz- und Dekubitus-Risiko mithilfe der Braden- und Huhn-Scores ausgewertet. Es zeigen sich keine typischen Zeitreihen oder Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven. Relevante Einflüsse aufgrund von Ungleichbehandlung der beiden Patientengruppen während des Intensivstationsaufenthaltes sind also nicht zu vermuten. Der einzige erkennbare Unterschied war, dass ab Tag 2 das Schmerzempfinden (gemessen mittels NVPS-Skala) der geriatrischen Patienten erhöht war (im Mittel 0,37 Scorepunkte höher, p-Wert 0,008).

Bei der Betrachtung der Liegedauer zeigte sich, dass das als geriatrisch klassifizierte Patientenkollektiv eine um 5,7 Tage längere Krankenhaus-Liegedauer aufwies (p-Wert 0,008). Für den intensivstationären Teil der Behandlung ist ein solcher Unterschied nicht mehr sicher nachweisbar (p-Wert 0,076).

Der Verlauf der Erkrankungen wurde mithilfe der drei Allgemeinzustands-Scores APACHE II, SAPS 3 und SOFA abgebildet. Betrachtet man jeweils die Verteilung der Scorewerte aller Patienten, die zwischen X und X+1 Tagen auf der Intensivstation lagen, sind weder für die geriatrischen noch für die nicht-geriatrischen Patienten zeitliche Verläufe erkennbar. Hier ist die wahrscheinliche Ursache, dass durch Abgänge wegen Besserung des Zustands und Verlegung auf Normalstation (senkt den Mittelwert auf ITS) und Verschlechterung des Zustands (zum Tod führend, erhöht den Mittelwert auf ITS) ein typischer Mittelwert eingestellt wird. Um die Fragestellung nach den Verläufen im Vergleich von geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten zu beantworten, ist es daher nötig, diese Zu- und Abgänge auszuschließen, d. h. nur diejenigen

Patienten zu vergleichen, die mindestens eine bestimmte Zahl von Tagen (hier 4) auf Intensivstation verbracht haben. Motiviert von Literaturergebnissen erschien es sinnvoll, diejenigen Patienten von dieser Auswertung auszuschließen, die den Krankenhausaufenthalt nicht überlebt haben, da diese während der Behandlung im Mittel keine oder nur eine geringe Verbesserung der Scorewerte zeigten. Beide Vorgehensweisen zeigten jedoch nicht den vermuteten Effekt, dass sich nicht-geriatrische Patienten schneller von den Erkrankungen erholten, die den Intensivstationsaufenthalt verursacht hatten.

Auch der CRP-Wert und die Leukozytenzahl lassen sich als Kennzahl für den Krankheitsverlauf interpretieren. Hier waren nur für einzelne (1., 4. und 7.) Tage des Intensivstationsaufenthalts Werte verfügbar. Die Auswertung dieser Zahlen ergibt qualitativ das gleiche Ergebnis wie die Auswertung der (dichteren) Allgemeinzustandsscore-Werte.

Die Beobachtung, dass Patienten mit positivem Outcome eine günstige Entwicklung der Scorewerte haben, lässt vermuten, dass der zeitliche Verlauf von Scorewerten über die ersten Tage einer intensivstationären Behandlung eine Prognose über das Outcome erlaubt. Diese Vermutung wurde mithilfe des Formalismus der ROC-Kurven überprüft. Das Ergebnis ist jedoch ernüchternd: Alle drei Allgemeinzustandsscores zeigen AUC-Werte nur unwesentlich über dem Minimalwert von 0,5, der einem rein zufälligen Testergebnis entspricht. Das gilt für die vorliegende Studie auch für die Untergruppe der septischen Patienten (inkl. Diagnosegruppe Multiorganversagen), an der in einer Vergleichsarbeit ein stärkerer Effekt beobachtet wurde.

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Ersttagesscorewerte insbesondere von APACHE II und SAPS 3 eine prognostische Aussage über das Outcome machen (AUCs > 0,8). Weiterhin ist bekannt, dass für alte und sehr alte Patienten diese Aussagekraft deutlich geringer ist. Ein interessantes Nebenergebnis dieser Studie ist, dass der Unterschied in der Güte der prognostischen Aussage zwischen älteren und jüngeren Patienten mithilfe der verwendeten Definition des geriatrischen Patienten wesentlich deutlicher wird als bei einer starren Altersgrenze (egal auf welchen Wert zwischen 65 und 80 Jahren man sie setzt).

Als Effekt einer verringerten Anpassungsfähigkeit an sich ändernde Bedingungen ist zu erwarten, dass geriatrische Patienten wesentlich schlechtere Kennzahlen der Herzfrequenzvariabilität aufweisen. Dies ist im Vergleich von gesunden älteren und jüngeren Patienten in der Literatur statistisch sehr solide nachgewiesen worden. Für das hier untersuchte schwerkranke Patientenkollektiv zeigte sich jedoch ein anderes Bild. Die

längerfristigen Anteile der Herzfrequenzvariabilität (SDANN in der Time-Domain-Analyse) sind nur gering verschieden während die kurzfristigen Anteile (rMSSD) für die geriatrischen Patienten wesentlich *besser*, d. h. höher waren (Unterschied 23 ms, p-Wert < 0,001). Als Erklärungsansatz werden Effekte außerhalb der Intensivstation vorgeschlagen, insbesondere die Frage, in welchem Stadium der Krankheit die Patienten eingewiesen werden.

Eine Korrelation zwischen APACHE-II-Scores (interpretiert als „Schwere der Erkrankung“) und SDNN (allgemeine Herzfrequenzvariabilität) wurde nicht nachgewiesen. Da die Ersttages-Scores des APACHE II auch hier die aus der Literatur bekannte Prognoseeigenschaft für das Outcome besitzen, kann im Umkehrschluss auf der Intensivstation die Herzfrequenzvariabilität in dieser Form nicht zur überblickshaften Bewertung des Zustands der Erkrankung des Patienten herangezogen werden.

7 Literaturverzeichnis

- Bagshaw SM, Webb SAR, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, Bellomo R (2009) Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Critical Care* 13:R45
- Bone RC, ed. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101:1644-1655
- Borchelt M, Wrobel N, Trilhof G (2009) Online-Kodierleitfaden 2009: Altersmedizin. <http://www.geriatrie-drg.de/dkger/main/kodierleitfaden-2009.html> [Abrufdatum 12.11.2015]
- Boumendil A, Somme D, Garrouste-Orgeas M, Guidet M (2007) Should elderly patients be admitted to the intensive care unit? *Intensive Care Med* 33:1252-1262
- Brunner-Ziegler S, Heinze G, Ryffel M, Kompatscher M, Slany J, Valentin A (2007) "Oldest old" patients in intensive care: prognosis and therapeutic activity. *Wien Klin Wochenschr* 119/1-2:14-19
- Castillo-Lorente E, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G (1997) Limitation of therapeutic activity in elderly critical ill patients. *Critical Care Medicine* 25:1643-1648
- Conti M, Merlani P, Ricou B (2012) Prognosis and quality of life of elderly patients after intensive care. *Swiss Med Wkly* 142:w13671
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH: *Klinische Epidemiologie Grundlagen und Anwendung*, 1. Aufl., Ullstein Medical, Wiesbaden, 1999, S. bzw. 67-75 bzw. 170-178
- Heinroth KM, Kuhn C, Stache N, Witthaut R, Müller-Werdan U, Werdan K, Prondzinsky R (1999) Eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit septischem und nicht-septischen Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom. *Intensivmed* 36:436-445
- Hennesy D, Juzwishin K, Yergens D, Noseworthy T, Doig C (2005) Outcomes of elderly survivors of intensive care: a review of the literature. *CHEST* 127:1764-1774
- Heppner HJ, Sieber C, Singler K (2013) *Intensivmedizin im Alter*. *Dtsch Med Wochenschr* 138:176-179
- Hof H, Dörries R, Geginat G: *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie: Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Immunologie, klinische Infektiologie, Hygiene*, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2014, S. 24-26
- Janssens U, Graf J (2009) Alt, älter, am ältesten. *Intensiv-News* 13:2-6
- Kabes AM, Graves JK, Norris J (2009) Further validation of the nonverbal pain scale in intensive care patients. *Crit Care Nurse* 29:59-66
- Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 19. Aufl., Eigenverlag, Köln, 2011, S. 32-33
- Kellner P (2012) Scoring in der Intensivmedizin: Nützlicher Informationsgewinn oder statistische Pflicht? *Intensiv- und Notfallbehandlung* 37:81-94
- Kuhn C, Müller-Werdan U, Schmitt DV, Lange H, Pilz G, Kreuzer E, Mohr FW, Zerkowski HR, Werdan K (2000) Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988-90: The ESSICS-study pilot project. *European Journal of Cardio-thoracic surgery* 17:30-37

- La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351:476-84
- Lakatta EG, Levy D (2003) Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation* 107:346-354
- Madler C, Jauch KW, Werdan K, Siegrist J, Pajonk FG: Akutmedizin - Die ersten 24 Stunden. Das NAW-Buch. 4.Aufl., Urban & Fischer, München, 2009, Kapitel 19
- Malik M, ed. (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 17:354-381
- Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T (1999) Intensivmedizin bei älteren Patienten: Wie nützlich sind die Scoresysteme APACHE II und III? *Z Gerontol Geriat* 32:193-199
- Meisel M, Nuding S, Müller-Werdan U (2012) Assessment des älteren Intensivpatienten. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107:29-31
- Menche N, Allert G: Pflege heute: Lehrbuch für Pflegeberufe, 3. Aufl., Urban & Fischer, München, 2004, S. 218 bzw. 226
- Miličević G, Lakušić N, Szivoczka L, Cerovec D, Majsec M (2001) Different cut-off points of decreased heart rate variability for different groups of cardiac patients. *J Cardiovasc Risk* 8:93-102
- Miranda DR, De Rijk A, Schaufeli W (1996) Simplified therapeutic intervention scoring system: The TISS-28 items - results from a multicenter study. *Crit Care Med* 24:64-73
- Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Lapichino G, Edbroke D, Capuzzo M, Le Gall JR (2005) SAPS3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Int Care Med*. 31:1345-1355
- Müller-Werdan U, Klöss T, Meisel M (2011) Medizinisch geriatrische Aspekte in der Intensivtherapie alter Patienten. *Med Klin Intensivmed* 106:10-15
- Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, Räihä IJ, Puukka P, Skyttä J, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV (1999) Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new measures based on fractals and Chaos Theory. *Circulation* 100: 393-399
- Pilz G, Werdan K (1990) Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 5:253-264
- Pilz G, Werdan K (1998) Scores für Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen. *Internist* 39:502-508
- R Core Team (2013) R: A language and environment for statistical computing. www.R-project.org
- Reinher K, Brunkhorst FM, Hrsg. (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). http://www.divi.de/images/Dokumente/Empfehlungen/Leitlinien/S2/Sepsis_Leitlinie_20104.pdf [Abrufdatum 10.11.2015]

- Rellos K, Fatagas ME, Vardakas KZ, Sermaides G, Michalopoulos A (2006) Outcome of critically ill oldest-old patients (aged 90 and older) admitted to the ICU. *J Am Geriatr Soc* 54:110-114
- Resnick NM, Marcantonio ER (1997) How should clinical care of the aged differ? *Lancet* 350:1157-1158
- Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, Müller M (2011) pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 12:77-85
- Rowe P (2012) *Statistik für Mediziner und Pharmazeuten*. 1. Aufl., Wiley VCH, Weinheim, S. 81-86 bzw. 226-229
- Schmidt H, Lotze U, Ghanem A, Anker SD, Said SM, Braun-Dullaeus R, Oltmanns G, Rose S, Buerke M, Müller-Werdan U, Werdan K, Rauchhaus M (2014) Relation of impaired interorgan communication and parasympathetic activity in chronic heart failure and multiple-organ dysfunction syndrome. *Journal of Critical Care* 29: 367-373
- Schmidt H, Müller-Werdan U (2003) Warum sollte der Intensivmediziner der autonomen Dysfunktion seiner Patienten Beachtung schenken? *Intensiv- und Notfallbehandlung* 28:137-146
- Schmidt HB, Heinroth KM, Müller-Werdan U, Kuhn C, Werdan K (2000) Die autonome Dysfunktion des Intensivpatienten - ein Überblick. *Intensivmed* 37:7-18
- Somme D, Maillet JM, Gisselbrecht M, Novara A, Ract C, Fagon JY (2003) Critically ill old and oldest-old patients in intensive care: short- and long-term outcomes. *Intensive Care Med* 29: 2137-2143
- Soukup J, Kellner P (2012) Der "alte" Intensivpatient zwischen Ethik und Ökonomie. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 37:51-62
- Sprung CL, Baras M, Iapichino G, Kesecioglu J, Lippert A, Hargreaves C, Pezzi A, Pirracchio R, Edbrooke DL, Pesenti A, Bakker J, Gurman G, Cohen SL, Wiis J, Payen D, Artigas A (2012) The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units: Part I-European Intensive Care Admission Triage Scores. *Critical Care Medicine* 40:125-131
- Werdan K, Hrsg. (2011) *Deutsch-österreichische S3-Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie"*. *Kardiologie* 5:166-224

8 Thesen

1. Die Intensität und Wirksamkeit von pflegerischen Maßnahmen, wie durch die Scores TISS 28, Huhn und Braden gemessen, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten.
2. Die Schmerztherapie ist, gemessen am NVPS, bei den geriatrischen Patienten etwas weniger erfolgreich.
3. Die Herzfrequenzvariabilität der geriatrischen Patienten ist höher als die der nicht-geriatrischen Patienten. Das ist gegenläufig zu dem bei gesunden Patienten beobachteten Effekt. Als Ursache wird ein Selektionseffekt bei der Einweisung auf die Intensivstation vermutet.
4. Unterschiede in der Geschwindigkeit, mit der die intensivmedizinische Behandlung auf Allgemeinzustandsscores und die sepsisbezogenen Laborwerte wirkt, lassen sich zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten nicht feststellen. Die negativen Effekte von Homoiostenose und Krankheit verstärken sich also nicht gegenseitig, vielmehr scheint der Effekt der Krankheit den der Homoiostenose zu überstrahlen.
5. Die Prognosequalität der am Einweisetag aufgenommenen Allgemeinzustandsscores ist für geriatrische Patienten wesentlich schlechter als für nicht-geriatrische Patienten.
6. Der Unterschied in der Prognosequalität der Allgemeinzustandsscores zwischen geriatrischen und nicht-geriatrischen Patienten wird bei der verwendeten „geriatrisch“-Definition deutlicher sichtbar als bei einer (beliebigen) starren Altersgrenze.
7. Die Prognosequalität von Differenzen von Allgemeinzustandsscores auf das Outcome ist gering.
8. Herzfrequenzvariabilität und Schwere der Krankheit sind bei diesem Kollektiv nicht korreliert.

Tabellarischer Lebenslauf

von Nora Straube geb. Schafflik,
geboren am 9. Januar 1989 in Pasewalk,
Anschrift: Klara-Griefahn-Straße 9, 07747 Jena.
Familienstand: verheiratet

Januar 2015: **Erteilung der Approbation als Ärztin nach Bestehen des 2. Staatsexamens**

Aktuell nicht berufstätig: Anfertigung dieser Arbeit, Schwangerschaft und Elternzeit

August 2013 bis Juli 2014: **Praktisches Jahr**

1. Terial: MKG-Chirurgie und Allgemein- und Viszeralchirurgie am Universitätsklinikum Jena
2. Terial: Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Jena
3. Terial: Innere Medizin in den BG-Kliniken „Bergmannstrost“ Halle (Saale)

Oktober 2008 bis Januar 2015: **Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

Pflegepraktika: Urologie (UK Halle), interdisziplinäre Intensivstation (Elisabethkrankenhaus Halle)

Famulaturen: interdisziplinäre Intensivstation (Klinikum Nürnberg-Nord), internistische Intensivstation (UK Halle), internistische Notaufnahme (UK Halle), chirurgische Notaufnahme (Bergmannstrost Halle), Anästhesiologie/operative Intensivmedizin (Bergmannstrost Halle), Kinderchirurgie (Klinikum Dortmund), HNO (UK Halle)

Juli 2008: **Abitur**

Oskar-Picht-Gymnasium Pasewalk (Abiturnote: 1,3)

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Nora Straube

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir während der verschiedenen Phasen der Doktorarbeit geholfen haben.

Zunächst möchte ich Frau Professor Müller-Werdan und Herrn Professor Werdan für das interessante Thema sowie die Möglichkeit, an der Klinik für Innere Medizin III eine Promotion anzustreben, danken. Herrn Professor Frantz danke ich in diesem Zusammenhang dafür, dass eine Fortsetzung auch unter seiner Klinikleitung unproblematisch war.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Professor Müller-Werdan für viele gute Hinweise zu relevanter Literatur und, besonders wichtig, für ermutigende Gespräche, als meine Arbeit vom „Slow-Go“ zum „No-Go“ zu werden drohte. Besonderer Dank gilt außerdem Herrn Professor Wienke für seine geduldige Beratung in statistischen Belangen.

Für regelmäßiges, beharrliches Motivieren, die Hilfe beim Kampf mit der Technik und Verzicht auf erbaulichere Freizeitbeschäftigungen als MS Word bedanke ich mich bei meinem Mann Hilmar. Meine Tochter Elisabeth war ein ungewöhnlich pflegeleichtes Baby und hat mir damit in den letzten Phasen des Zusammenschreibens unerwartete Freiräume für diese Arbeit gegeben.

Meine lieben Eltern und Schwiegereltern, ganz besonders meine Mutter waren mir eine wesentliche emotionale Stütze. Geholfen haben mir auch meinen Kommilitonen und Freunde in einer ähnlichen Situation ... Es ist ein gutes Gefühl, nicht allein zu sein!

Der letzte Satz gehört traditionell den fleißigen Korrekturlesern. Danke dafür an meinen Mann und an Dennis Ochse für das gewissenhafte Korrekturlesen eines für sie völlig fachfremden Texts.