

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. K.-W. Jauch)

**Invasive Organ-unterstützende Therapie –
Auswirkungen auf die Langzeitprognose chirurgischer Intensivpatienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Johannes Miesen
aus
Frankfurt am Main
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. H. Hartl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Kellermann
Prof. Dr. med. Frank Christ
Priv. Doz. Dr. med. Karl-Georg Kanz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. C. Schneider

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2010

Meinem Patenonkel Dieter Oestreich gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
2. Fragestellung.....	10
3. Patientengut und Methodik.....	11
3.1 Patientengut.....	11
3.2 Datenerhebung.....	13
3.3 Definition der ausgewerteten Variablen.....	14
3.3.1 Aufnahmemodus.....	14
3.3.2 Chirurgische Fachrichtung.....	14
3.3.3 Tumorerkrankung.....	14
3.3.4 Erkrankungsschweregrad.....	15
3.3.5 Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis.....	18
3.3.6 Organversagen.....	19
3.3.7 Therapeutische Variablen.....	20
3.4 Therapeutische Prinzipien.....	21
3.4.1 Atemwegsmanagement.....	21
3.4.2 Hämodynamisches Management.....	22
3.4.3 Management des Akuten Nierenversagens.....	23
3.4.4 Weitere therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum.....	24
3.5 Statistische Verfahren.....	26
3.5.1 Festlegung des Startpunktes für die Analyse des Langzeitüberlebens.....	26
3.5.2 Statistische Verfahren zur Analyse der Langzeitprognose der Überlebenden der Akutphase.....	28
4. Ergebnisse.....	31
4.1 Kennzahlen des Gesamtkollektivs.....	31
4.2 Einfluss der Variablen auf das Langzeitüberleben der Überlebenden der Akutphase.....	35
4.2.1 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse.....	35
4.2.2 Cox-ähnliche Regressionsanalysen der Überlebenszeit.....	39

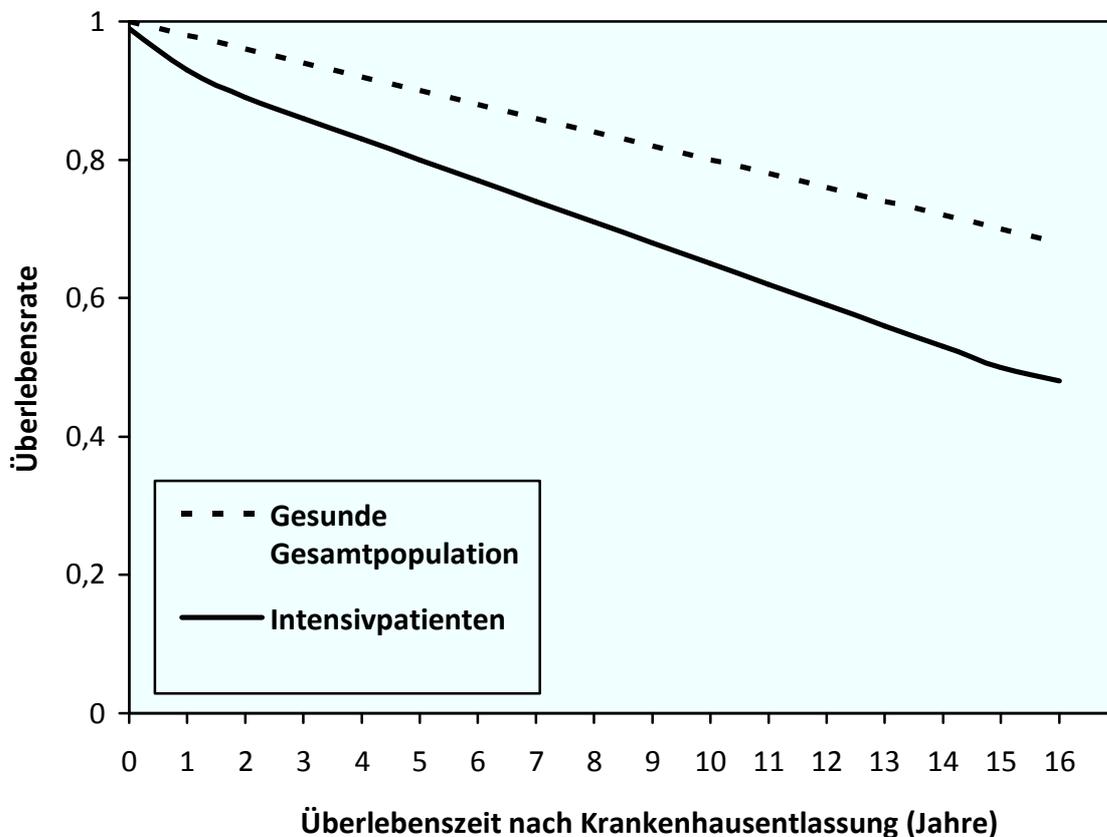
5. Diskussion.....	45
5.1 Festlegung des Startpunktes für die Langzeitanalyse.....	45
5.2 Auswirkungen der spezifischen Organersatztherapien.....	47
5.3 Einschränkungen der Studie.....	52
6. Zusammenfassung.....	53
7. Anhang.....	55
7.1 Tabellenverzeichnis.....	55
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	55
8. Literaturverzeichnis.....	57
9. Danksagung.....	64
10. Lebenslauf.....	65

1. Einleitung

Die Langzeitfolgen einer primär erfolgreichen Intensivtherapie sind unklar. Insbesondere ist nicht geklärt, inwieweit aggressive Therapien, die zur Erhaltung der Organfunktion notwendig waren, mit chronischen Schäden einhergehen. Es besteht jedoch kein Zweifel darüber, dass ehemalige Intensivpatienten im Vergleich zu gesunden Individuen eine signifikant erhöhte Langzeitletalität aufweisen. Williams et al zeigten dies erst kürzlich in einer 19.221 Patienten umfassenden Langzeitstudie, in der ein Aufenthalt auf einer Intensivstation als statistisch signifikanter Faktor für eine schlechtere Langzeitprognose (im Vergleich zur gesunden allgemeinen Population) identifiziert werden konnte (Abbildung 1) (1).

Abbildung 1:

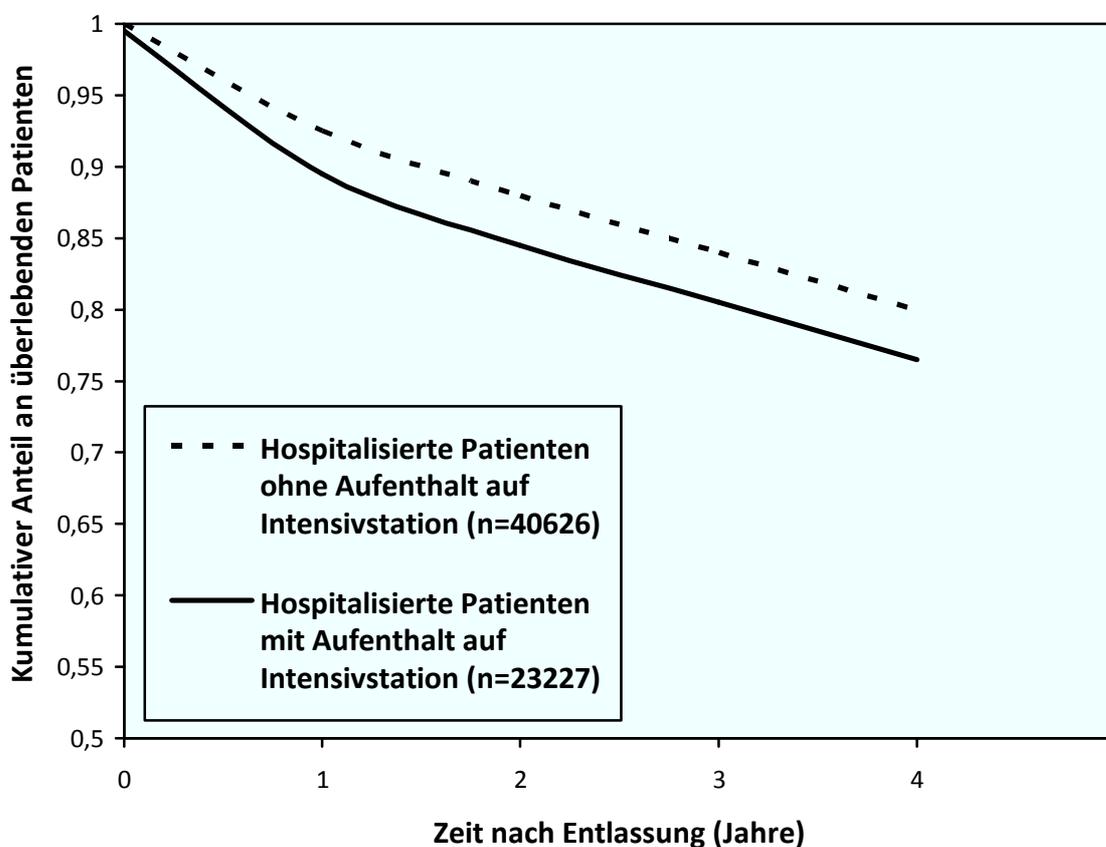
Vergleich des Langzeitüberlebens von Intensivpatienten mit Patienten einer gesunden Gesamtpopulation (Kaplan-Meier-Kurve). (1)



Die Ursachen für diese schlechtere Prognose sind jedoch nicht gesichert. Zum einen könnte tatsächlich die vorangegangene Intensivtherapie für die erhöhte Langzeitletalität verantwortlich sein, zum anderen kommen natürlich auch die zahlreichen Grunderkrankungen in Frage, die ja Ursache für die Hospitalisierung der Intensivpatienten waren. Allerdings scheinen hospitalisierte Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, ein immer noch höheres Langzeitrisiko aufzuweisen, als Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthaltes keine Intensivtherapie benötigten (Abbildung 2). Dieser Sachverhalt bleibt auch bestehen, wenn zahllose weitere Risikofaktoren hinsichtlich der Langzeitprognose (Alter, Grunderkrankung etc.) berücksichtigt werden (2). Somit steht fest, dass der Aufenthalt auf einer Intensivstation bereits an sich einen Risikofaktor für eine erhöhte Langzeitletalität darstellt.

Abbildung 2:

Vergleich des Langzeitüberlebens von hospitalisierten Patienten mit bzw. ohne Aufenthalt auf einer Intensivstation (Kaplan-Meier-Kurve). (2)



Somit ergibt sich die Frage, welche spezifisch intensivmedizinischen Faktoren für die schlechtere Langzeitprognose ehemaliger Intensivpatienten verantwortlich sein könnten. Eine mögliche Ursache könnte sich im temporären Organversagen und in den damit verbundenen Therapien finden lassen. Das Organversagen ist die Hauptursache für die Aufnahme auf eine Intensivstation und ist gleichzeitig auch der bestimmende Faktor für die Länge des Aufenthalts. Bei chirurgischen Intensivpatienten resultiert das Organversagen meist aus spezifischen peri- oder postoperativen Komplikationen (z.B. schwere SIRS oder Sepsis) und ist kombiniert mit einer spezifischen, zugrunde liegenden Erkrankung, die für gewöhnlich einer operativen Therapie bedarf. Um ein kompliziertes chirurgisches Trauma zu überstehen, muss ein Patient natürlich nicht nur chirurgisch behandelt werden, sondern benötigt gleichzeitig auch eine Wiederherstellung seiner sekundären Organdysfunktionen. Während die Auswirkungen der chirurgischen Grunderkrankung auf die Langzeitprognose in der Regel bekannt sind, ist immer noch unklar, inwieweit sekundäre Organdysfunktionen und die damit verbundenen Therapien die Langzeitüberlebensrate chirurgischer Intensivpatienten beeinflussen (3).

Ein schweres Organversagen ist für gewöhnlich charakterisiert durch die Notwendigkeit einer aggressiven Organersatztherapie (invasive Beatmung, Nierenersatztherapie, Katecholamintherapie). Patienten, die diese Arten der Therapie über einen längeren Zeitraum benötigen, sind meist kostenintensiv, benötigen häufig umfassende medizinische Maßnahmen, und es ist höchst umstritten, ob dieser extreme klinische Aufwand langfristig gesehen eine effiziente Nutzung von Krankenhausressourcen darstellt (4-6). Die akuten Auswirkungen dieser aggressiven Behandlungsstrategien wurden bereits sehr ausführlich untersucht. Detaillierte Langzeitinformationen über die Folgen derartiger Behandlungen gibt es momentan jedoch nicht. Bisherige Studien, die die Beziehung zwischen Intensivtherapie und Langzeitprognosen untersuchten, haben entweder die Auswirkungen spezifischer Therapien nicht evaluiert (1), waren limitiert durch ihre zu kleine Patientenzahl (7), haben Störgrößen vernachlässigt (8), oder erlaubten keine scharfe Trennung zwischen Effekten auf die Akutprognose und jenen auf das Langzeitüberleben (5, 9-12). Ferner ist bis heute unklar, wie Akut- und Langzeitprognose voneinander zu trennen sind.

In unserer aktuellen Studie wollten wir speziell die Wichtigkeit einer aggressiven Intensivtherapie auf die Langzeitprognose chirurgischer Intensivpatienten untersuchen. Hierzu betrachteten wir intensivpflichtige Patienten nach einer erfolgreichen chirurgischen und intensivmedizinischen Therapie. Die aktuelle Studie ist gleichzeitig eine Erweiterung älterer, kleinerer Studien unserer Institution, in der wir das Langzeitüberleben von Intensivpatienten mit einer spezifischen Diagnose, wie z.B. Peritonitis (13), schweres akutes Nierenversagen (14) oder sehr langer Aufenthalt auf der Intensivstation (15), untersuchten. Letztere Studien waren limitiert durch ihre zu kleine Fallzahl, die eine umfassende und statistisch aussagekräftige Analyse von Determinanten der Langzeitprognose chirurgischer Intensivpatienten nicht erlaubte.

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll folgende Frage beantwortet werden:

Welchen prognostischen Wert haben Dauer der invasiven Beatmung, Nierenersatztherapie und Katecholamintherapie für das Langzeitüberleben chirurgischer Intensivpatienten, die die Akutphase überlebt haben?

3. Patientengut und Methodik

Das hier dargestellte Patientengut und Teile der Methodik waren Grundlage für zwei Dissertationsarbeiten. Die vorliegende Arbeit analysierte Determinanten der Langzeitprognose, während sich eine weitere Dissertation mit der Akutprognose desselben Patientenguts auseinandersetzte (16).

3.1 Patientengut

Die Untersuchung wurde auf der chirurgischen Intensivstation des Campus Großhadern des Klinikums der LMU München durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine 12 Planbetten umfassende Intensivstation, die zum größten Teil mit postoperativen Patienten belegt wird. Die Studie umfasste den Zeitraum vom 01. März 1993 bis zum 28. Februar 2005. Beginn der Observationsperiode war 1993, als eine lokale Datenbank zur Qualitätskontrolle auf der Intensivstation eingeführt wurde. Die Richtigkeit der Daten wurde durch Schulung des medizinischen Personals sichergestellt, welche die Daten regelmäßig sammelte und in das System eingab, sowie durch regelmäßige externe Qualitätskontrollen. Organisation und Management der Intensivstation blieben während des Studienzeitraums identisch. Auf diese Weise konnten verzerrende Einflüsse, wie sie z.B. durch wechselnde Standards oder Entscheidungskriterien entstehen können, vermieden werden (17). Während des zwölfjährigen Untersuchungszeitraums befanden sich 5495 Patienten auf der Intensivstation. Bei unterschiedlichen Fragestellungen wurden in der Vergangenheit bereits diverse Subpopulationen dieser Kohorte ausgewertet. Entsprechende Ergebnisse wurden kürzlich veröffentlicht (18-21) und waren bisher auch Inhalt zweier Promotionsarbeiten (22, 23).

Wir führten eine retrospektive Analyse aller geeigneten Patienten durch, inkl. der Patienten, die sofort oder verspätet nach einem chirurgischen Eingriff auf die Intensivstation aufgenommen worden waren. Eine kleine Anzahl von Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthalts nicht operiert, sondern lediglich aufgrund anderer medizinischer Gründe auf die Intensivstation aufgenommen wurden, wurde aus der Studie ausgeschlossen. Weiterhin schlossen wir alle Patienten aus, die vor Aufnahme an einer schweren

kardiopulmonalen Erkrankung (Sauerstoffpflichtigkeit) oder an schwerem Nierenversagen (Dialysepflichtigkeit) litten.

Lediglich Patienten, die mehr als vier Tage auf der Intensivstation verbrachten, wurden in die Studie aufgenommen. Grundlage dieses Selektionskriteriums waren die Ergebnisse von Williams et al (1), die zeigten, dass – im Vergleich zu Patienten mit einer Liegedauer von maximal 2 Tagen - lediglich Patienten, die mehr als 4 Tage auf Intensivstation verbrachten, eine schlechtere Langzeitprognose aufwiesen, nicht aber solche Patienten mit einer Liegedauer von 3 bis 4 Tagen. Somit wurden auch in unsere Studie nur Patienten mit einem länger als 4 Tage andauernden Aufenthalt auf der Intensivstation eingeschlossen.

Anschließend wurden jene Patienten identifiziert, die die Akutphase der kritischen Erkrankung überlebt hatten. Letztere Patientengruppe bildete schließlich das Kollektiv für die Langzeitanalyse, die Gegenstand dieser Studie ist. Gegen die retrospektive Analyse gab es keine Einwände von Seiten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU.

3.2 Datenerhebung

Neben der Dauer für die invasive Beatmung, die Katecholamintherapie und die Nierenersatztherapie, haben wir für jeden Patienten folgende Informationen gesammelt: Alter, Geschlecht, Datum der Aufnahme auf Intensivstation, Überlebensstatus bis März 2007, chirurgische Fachrichtung (Abdominalchirurgie, Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie, Unfallchirurgie, kombinierte Chirurgie), schwere Sepsis wie früher definiert (24), Pneumonie wie früher definiert (25), Peritonitis wie früher definiert (26), Art der Aufnahme (Notaufnahme, Aufnahme aus dem OP, Eingriff bei einer benignen Erkrankung, kurativer Eingriff bei einer malignen Erkrankung, palliativer Eingriff bei einer malignen Erkrankung), Apache-II-Score in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme, täglicher Apache-II-Score, maximaler Apache-II-Score während des Aufenthalts auf Intensivstation, maximale Anzahl der versagenden Organe während des Aufenthalts auf Intensivstation (Organversagen hierbei definiert nach einem modifizierten Goris Score (27)), sowie weitere Behandlungsvariablen (Anzahl der transfundierten EKs während des Aufenthalts auf der Intensivstation).

Der Beobachtungszeitraum der Langzeituntersuchung betrug 2 Jahre. Der späteste Stichtag für die Dokumentierung des Überlebensstatus war also der 01. März 2007. Der Überlebensstatus wurde meist durch telefonische Auskunft bei den Patienten selbst oder durch Kontaktierung von Angehörigen bzw. Hausärzten oder Standesämtern eingeholt. Alternativ konnte bei Tumorpatienten der aktuelle Überlebensstatus auch durch das Deutsche Tumorregister eingeholt werden. Die Nachbeobachtung wurde auf 2 Jahre limitiert, da es keinerlei Hinweise dafür gibt, dass sich nach der Akutphase mit exzessiver Letalität die Determinanten des Überlebens in den ersten Jahren wesentlich von den Prädiktoren der folgenden Jahre unterscheiden. Mehrere große Studien deuten darauf hin, dass die Hazard Rate von Krankenhausüberlebenden, die zuvor intensivpflichtig waren, im Laufe des ersten Jahres einen konstanten Wert erreicht und anschließend unverändert bleibt (1, 2).

3.3 Definition der ausgewerteten Variablen

Die Darstellung der Definitionen orientiert sich an einer früheren Dissertation, in der ebenfalls chirurgische Intensivpatienten, jedoch unter anderer Fragestellung ausgewertet wurden (22).

3.3.1 Aufnahmemodus

Der Aufnahmemodus auf Intensivstation wurde entweder als Notaufnahme oder als direkte Aufnahme aus dem OP deklariert. Überschneidungen zwischen den beiden Gruppen waren möglich.

So lag eine Notaufnahme immer dann vor, wenn ein chirurgischer Patient von außerhalb oder von Normalstation auf die Intensivstation verlegt wurde, oder wenn sich die Notwendigkeit eines Aufenthalts auf der Intensivstation erst im Laufe eines operativen Eingriffes entwickelte, der Patient also nicht von vorneherein für die Intensivstation angemeldet war.

Eine Aufnahme direkt aus dem OP lag vor, wenn ein Patient direkt vom OP auf die Intensivstation übernommen wurde. Hierbei spielte es keine Rolle, ob dieses Vorgehen bereits präoperativ geplant war, oder ob sich die Intensivpflichtigkeit erst im Rahmen des operativen Eingriffs entwickelt hatte.

3.3.2 Chirurgische Fachrichtung

Die Patienten wurden je nach unterzogenem chirurgischen Eingriff in die Fachrichtungen Abdominalchirurgie, Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie, Unfallchirurgie oder kombinierte Chirurgie eingeteilt.

3.3.3 Tumorerkrankung

Innerhalb unseres Kollektivs wurde unterschieden zwischen Patienten mit und Patienten ohne Tumorerkrankung. Zur Feststellung des Tumorstatus wurden Informationen aus dem deutschen Tumorregister zu Rate gezogen, oder die Arztbriefe bzw. OP-Berichte des

damaligen Aufenthalts studiert. Entscheidend war hier jeweils, ob die maligne Erkrankung bzw. deren Therapie zur Aufnahme geführt hatte. War ein Patient tatsächlich wegen einer bösartigen Tumorerkrankung bei uns in Behandlung, wurde weiterhin unterschieden, ob die damalige chirurgische Therapie kurativer oder palliativer Natur war.

3.3.4 Erkrankungsschweregrad

Um die Schwere der Erkrankung zu beschreiben, verwendeten wir den erstmals 1985 von W.A. Knaus vorgestellten Apache-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) (28). Dieser Score ist ein Maß zur Beschreibung der Schwere einer Erkrankung, unabhängig von dessen Ätiologie. Der Apache-II-Score wird häufig verwendet, um die Überlebenschance von Intensivpatienten vorherzusagen.

Der Score setzt sich aus 3 Datenteilen zusammen:

1. Acute Physiology Score (APS). Für den APS werden 12 klinische Parameter erfasst, die mit jeweils 0 - 4 Punkten beziffert werden. Gemessen wird über einen Zeitraum von 24 Stunden, wobei der jeweils schlechteste Wert in die Berechnung mit eingeht. Die Punktezahl ist dabei umso größer, je weiter der gemessene Wert vom Normwert abweicht (Tabelle 1)
2. Alter des Patienten. Je nach Alter des Patienten werden 0 - 6 Punkte verteilt (Tabelle 2)
3. Chronic Health Evaluation (CHE). Hier werden chronische Vorerkrankungen erfasst. Berücksichtigt werden dabei schwere Organerkrankungen von Herz, Lunge, Niere, Leber und Immunsystem. Die Organdysfunktionen müssen bereits vor Krankenhausaufnahme vorgelegen haben. Je nach Art des chirurgischen Eingriffs werden erneut täglich Punkte vergeben, in diesem Fall 2 Punkte bei einem elektiv chirurgischen Eingriff und 5 Punkte bei notfallchirurgischen Eingriffen oder bei nicht operierten Patienten (Tabelle 3)

Tabelle 1:

Acute Physiology Score (APS)

<i>Physiologische Parameter</i>	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatur (°C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
mittl. art. Blutdruck (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Atemfrequenz	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
AapO2 (mmHg) wenn FIO2≥0,5	≥500	350-499	200-349		<200				
PaO2 (mmHg) wenn FIO2<0,5					<70	61-70		55-60	<55
arterieller pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Serumbikarbonat (mval/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	23-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Serumnatrium (mval/l)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	≤110
Serumkalium (mval/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serumkreatinin (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leukozyten (x1000/μl)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
15 minus Glasgow-Coma-Score									

Tabelle 2:

Punktevergabe für das Alter des Patienten beim Apache-II-Score

<i>Alter (Jahre)</i>	<i>Punkte</i>
≤ 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
≥ 75	6

Tabelle 3:

Chronic Health Evaluation (CHE)

Leber	biopsiegesicherte Leberzirrhose und portale Hypertension, vorausgegangenes Leberversagen/-koma/-enzephalopathie
Herz	Herzinsuffizienz NYHA IV
Lunge	COPD, chronische Hypoxie, Hyperkapnie oder pulmonale Hypertension
Niere	chronische Dialysepflichtigkeit
Immunsystem	Immunsuppression durch Erkrankung oder Therapie

Der endgültige Wert für den Apache-II-Score ergibt sich schließlich durch Addieren der Werte für APS, Alter des Patienten sowie CHE und kann damit maximal 71 Punkte betragen.

1991 erschien mit Apache-III ein Nachfolger des Apache-II-Scores, der zusätzlich zum alten Score die eingegebenen Daten mit den gespeicherten Kennwerten von ca. 18.000 Fällen aus 40 US-amerikanischen Krankenhäusern vergleicht und damit noch präzisere Voraussagen ermöglichen sollte. Eine 2001 in Deutschland publizierte Studie ergab jedoch, dass Apache-II in der untersuchten Patientengruppe präzisere Vorhersagen lieferte als der neuere Apache-III-Score (29).

In unserer Studie war der Apache-II-Score Grundlage für zwei Variablen, zum einen als Apache-II-Score am Aufnahmetag, also innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme, sowie zum anderen als maximaler, also schlechtester Apache-II-Score während des Aufenthalts auf der Intensivstation.

3.3.5 Pneumonie, Peritonitis, schwere Sepsis

Für die Diagnose einer Pneumonie musste ein radiologisch nachgewiesenes, neu aufgetretenes oder zunehmendes Infiltrat in der Lunge vorliegen, plus mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein (25):

- purulentes Trachealsekret
- Temperatur $> 38^{\circ} \text{C}$ oder $< 36^{\circ} \text{C}$
- Leukozyten $> 12.000/\text{mm}^3$ oder $< 4.000/\text{mm}^3$

Eine Peritonitis lag vor, wenn eins der folgenden Kriterien erfüllt war:

- makroskopisch Eiter oder Stuhl im Bauchraum
- abdominaler Keimnachweis, hervorgerufen durch eine Verbindung zwischen einem Hohlorgan und der Bauchhöhle

Die Entzündung konnte dabei lokal oder diffus gewesen sein (26).

Die Diagnose einer schweren Sepsis beruhte auf folgenden Kriterien (24):

Neu aufgetretenes Versagen mindestens eines Organsystems (siehe Definition Organversagen, 3.3.6), sowie ein vermuteter oder nachgewiesener entzündlicher Fokus. Zusätzlich mussten mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 4,3\text{ kPa}$
- Leukozyten $> 12.000/\text{mm}^3$ oder $< 4.000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ Stabkernige Granulozyten

Die Diagnose einer Pneumonie, Peritonitis oder schweren Sepsis konnte entweder bereits bei Aufnahme bestehen oder erst im Verlauf der Behandlung hinzutreten.

3.3.6 Organversagen

Ein Organversagen lag vor, wenn eines der Organsysteme Lunge, Niere, Leber, Kreislauf, ZNS oder Gerinnung versagte. Dabei konnten nur eines, oder aber auch mehrere Organsysteme nacheinander oder gleichzeitig betroffen sein. Gewertet wurde dabei die maximale Anzahl der versagenden Systeme. Die Diagnose Organversagen wurde jeweils erst ab dem zweiten Aufenthaltstag auf Intensivstation berücksichtigt, um akute postoperative physiologische Reaktionen, wie z.B. Ateminsuffizienz aufgrund eines Narkoseüberhangs, auszugrenzen. Die Kriterien des Organversagens wurden nach einem modifizierten Goris-Score definiert, siehe Tabelle 4 (27).

Tabelle 4:

Kriterien für das Organversagen

Lunge	Maschinelle Beatmung ab dem 2. Tag nach Aufnahme
Niere	Akuter Anstieg des Kreatinin > 2,0 mg/dl
Leber	Bilirubin > 2,0 mg/dl und (Quick < 60 % oder Cholinesterase < 1500 mU/ml oder Glutamatdehydrogenase > 7 mU/ml oder Transaminasen > 4 mU/ml)
Kreislauf	Katecholaminpflichtigkeit trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution
ZNS	Akute und schwere psychische Veränderungen oder Koma
Gerinnung	Quick < 60 % oder PTT > 45 sec oder Thrombozyten < 100.000/mm ³

3.3.7 Therapeutische Variablen

Als therapeutische Variablen wurden folgende Werte in die Studie mit aufgenommen:

- Notwendigkeit sowie Dauer einer invasiven Beatmung (die Dauer wurde dabei in Tagen angegeben)
- Notwendigkeit sowie Dauer der Katecholamintherapie (auch hier wurde die Dauer in Tagen angegeben, Art und Dosierung der jeweiligen Katecholamine wurde nicht berücksichtigt)
- Notwendigkeit sowie Dauer einer Nierenersatztherapie (unter einer Nierenersatztherapie wurden hier die drei extrakorporalen Blutreinigungsverfahren Hämofiltration, Hämodiafiltration und Hämodialyse zusammengefasst, die Dauer wurde wiederum in Tagen angegeben)
- Transfusionspflichtigkeit sowie Anzahl von transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK) während des Aufenthalts auf Intensivstation

3.4 Therapeutische Prinzipien

3.4.1 Atemwegsmanagement

Indikationen für Intubation und mechanische Beatmung vor oder während des Aufenthalts auf Intensivstation waren:

- Koma, definiert als neurologische Verschlechterung mit Erlöschen der Atemwegsschutzreflexe
- Respiratorisches Versagen ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$, Atemfrequenz $> 30/\text{min}$ (trotz Applikation von Sauerstoff über eine Gesichtsmaske), oder rapide respiratorische Verschlechterung)
- Intubation im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs
- Stridor (Obstruktion) der oberen Atemwege resultierend in einer Verlegung der Atemwege

Die Patienten wurden extubiert oder im Falle eines Tracheostomas endgültig von der Beatmung abgekoppelt, wenn:

- die Atemwegssituation eine signifikante Verbesserung zeigte oder die zugrunde liegende Ursache für eine mechanische Behinderung der Atemwege beseitigt wurde
- die Patienten wach waren
- die Patienten weniger als 2 Bronchialtoiletten innerhalb der letzten 8 Stunden vor der Begutachtung benötigten
- die Patienten nur eine minimale oder keine Sedierung mehr erhielten
- die Patienten die folgenden Werte aufweisen konnten: Körpertemperatur $< 38,0^\circ \text{ C}$, systolischer Blutdruck $> 90 \text{ mmHg}$, $\text{PaO}_2 / \text{F}_i\text{O}_2$ Verhältnis > 200 bei einem PEEP von $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ und einem $\text{F}_i\text{O}_2 < 0.5$, sowie ein Atemfrequenz/Tidalvolumen-Verhältnis von $< 100 \text{ Atemzüge}/\text{min}/\text{L}$. Dieses Verhältnis wurde bestimmt nach einer Minute Spontanatmungsaktivität bei einem PEEP von $5 \text{ cm H}_2\text{O}$. Gleichzeitig durfte keinerlei Unterstützung durch die Beatmungsmaschine notwendig sein.

Ab dem Jahr 2002 erhielten die Patienten initial eine nicht-invasive Beatmung, falls sie respiratorische Probleme im Rahmen einer Pneumonie, eines akuten Koronarsyndroms oder einer exazerbierten COPD entwickelten (30, 31). Die Patienten wurden anschließend intubiert, falls sie keinerlei schnelle Verbesserung der Oxygenierung bzw. Ventilation zeigten, oder falls es nicht möglich war, die Patienten innerhalb von 3 Tagen von der nicht-invasiven Beatmung zu entwöhnen. Zusätzlich erfolgte nach 2002 zunehmend der Einsatz einer lungenprotektiven Beatmung mit reduzierten Tidalvolumina.

3.4.2 Hämodynamisches Management

Wegen der unsicheren Studienlage wurden im Verlauf der Studienperiode keinerlei Versuche unternommen, die Volumenersatztherapie über Füllungsdrücke oder kardialen Output zu steuern. Bis zum Jahr 2002 basierte das Schockmanagement im Wesentlichen auf den Werten Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und produzierte Urinmenge. Initial erhielten Patienten mit einem positiven Schockindex und einer Urinausfuhr $< 1 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ eine Volumenersatztherapie mit kolloidalen Lösungen (Hydroxyethylstärke (HES) in 6 %-iger Lösung) und Kristalloiden, mit dem Ziel, den Schockindex und die Urinausfuhr zu normalisieren. Solange der Blutdruck ein Ansprechen auf die Volumentherapie zeigte, wurde Volumen substituiert. Die Flüssigkeitszufuhr wurde abgebrochen, wenn der SaO_2 signifikant absank oder wenn das $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis unter den Wert 100 fiel. Bei letzteren Patienten sowie bei jenen, die nicht rasch auf die Volumenersatztherapie ansprachen und in einen klinischen Schock mit Oligurie und positivem Schockindex fielen, wurde Norepinephrin mit einer Dosis von $0.05 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, mit stufenweisen Steigerungen von $0.03 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ bis zu einer Maximaldosis von $0.5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, verabreicht. Falls sich unter dieser Therapie der Blutdruck noch immer nicht normalisierte, wurde Epinephrin verabreicht.

Ab dem Jahr 2002 wurden die therapeutischen Konzepte im Sinne der sog. Early Goal Oriented Therapy geändert (32): Die Flüssigkeitszufuhr wurde durch den mittleren arteriellen Druck (MAD) sowie durch den Zentralen Venendruck (ZVD) gesteuert. Norepinephrin wurde wesentlich früher in die Therapie mit eingebaut (sobald der ZVD $> 15 \text{ mmHg}$ war). Dobutamin wurde mit einer Dosis von $5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, sowie stufenweisen Steigerungen um $5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ hinzugefügt, wenn die venöse Sauerstoffsättigung $< 70 \%$ war (vorausgesetzt die SaO_2 war $>$

95 % und der Hämatokrit > 30 %). Das Ziel der Therapie war es, einen mittleren arteriellen Druck von > 70 mmHg, eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung ≥ 70 % und einen Urinflow > $0.7 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ zu erreichen und zu erhalten. Falls diese Therapie nicht ausreichte, um den MAD zu normalisieren, wurde Vasopressin hinzugefügt. Wenn der hämodynamische Status der Patienten für mindestens 24 Stunden stabil war, wurde mit einer progressiven Entwöhnung der verabreichten Substanzen begonnen.

3.4.3 Management des Akuten Nierenversagens

Die Therapieprinzipien bezüglich des akuten Nierenversagens waren während des gesamten Studienzeitraumes identisch und standardisiert. Die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (Post-Dilution-Mode) wurde bei einer oder mehreren der folgenden Indikationen eingesetzt:

- bei Patienten mit diuretikarefraktärer Volumenüberladung und Lungenödem, das mit Diuretika nur inadäquat behandelt werden konnte
- bei durch konservative Maßnahmen nicht kontrollierbare Hyperkaliämie
- bei allen oligurischen Patienten mit einer Serumharnstoffkonzentration > 200 mg/dl

Bei Patienten mit einer Serumharnstoffkonzentration zwischen 200 - 300 mg/dl, aber mit einer täglichen Urinproduktion von > 125 ml/kg pro Tag, wurde eine Nierenersatztherapie erst nach einer dreitägigen Beobachtungsphase appliziert.

Das Ziel der mechanischen Nierenersatztherapie war es dabei, dauerhaft Harnstoffkonzentrationen von weniger als 100 mg/dl zu erreichen. Gleichzeitig wurde die Protein- oder Aminosäureaufnahme auf 1.8 g/kg pro Tag erhöht, abhängig von der Schwere der Erkrankung, der Dauer des Organversagens und der physischen Aktivität. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie war das einzige Verfahren, das zur Behandlung des Nierenversagens in der Patientenkohorte dieser Studie eingesetzt wurde.

Alle Hämofiltrationsverfahren wurden mit volumenkontrollierten Maschinen durchgeführt, die es ermöglichten, präzise bestimmte Flüssigkeitsmengen zu entfernen. Die stündlichen

Ultrafiltrationsraten schwankten zwischen 2000 und 3000 ml, wobei Blutflussraten zwischen 140 und 180 ml/min und auf Bikarbonat basierende Substitutionslösungen zur Anwendung kamen. Aus technischen Gründen war es nicht möglich, höhere Ultrafiltrationsraten zu erreichen, wobei aber die jeweils höchstmögliche Rate angestrebt wurde und die Filtermembranen biokompatibel waren (Polyamid, Polyacrylonitril). Sämtliche Entscheidungen, die eine Beendigung der Hämofiltration aufgrund einer Erholung der Nierenfunktion oder aber eines rapid progressiven, irreversiblen Organversagens betrafen, wurden stets von denselben zwei leitenden Intensivmedizinern getroffen.

3.4.4 Weitere therapeutische Veränderungen im Untersuchungszeitraum

Innerhalb unseres Studienzeitraums wurden zusätzlich zu den bereits oben genannten Modifikationen eine Anzahl weiterer neuer Therapien vor allem nach 2002 in die intensivmedizinische Routine aufgenommen. Diese neuen therapeutischen Strategien hatten in kontrollierten Studien zu einer Verbesserung von Morbidität und Mortalität bei Intensivpatienten geführt (33).

So wurden ab 2002 modifizierte Sedierungs- und Beatmungsschemata angewandt. Kress et al. fanden heraus, dass bei beatmeten Patienten die Beatmungsdauer und die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation durch die tägliche Unterbrechung einer kontinuierlichen Sedierung signifikant verkürzt werden kann (34).

Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde wesentlich enger gestellt. So wurden bei Patienten mit fehlendem koronarem Risiko Transfusionen meist erst bei Hämoglobinwerten von weniger als 8 g/dl verabreicht. Wie Hebert et al in seiner Studie zeigen konnten, vermag dieses Konzept die Krankenhausletalität und die Rate sowohl der kardialen Komplikationen, als auch der versagenden Organe bei Intensivpatienten signifikant zu senken (35). Weiterhin wurden vermehrt leukozytenarme Erythrozytenkonzentrate verwendet. Diese Modifikation verringert die Letalität und die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie nach Erythrozytentransfusionen signifikant. Dies konnte im Rahmen einer Studie an 15.000 kanadischen Intensivpatienten gezeigt werden (36). Die Verwendung

von leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten wurde in Bayern im Oktober 2000 eingeführt.

Weiterhin wurde die konsequente Einstellung des Blutzuckers auf Werte zwischen 80 und 140 mg/dl angestrebt. Eine belgische Studie zeigte, dass auf diese Weise die Letalität bei chirurgischen, beatmeten Intensivpatienten mit einem mehr als 5-tägigen Intensivaufenthalt signifikant gesenkt werden konnte (37).

Zusätzlich substituierten wir bei Patienten im septischen Schock, in Verbindung mit einem pathologischen ACTH-Test, Hydrocortison. In einer französischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei derartigen Patienten mit relativer Nebennierenrindeninsuffizienz eine 7-tägige Therapie mit niedrigen Dosen an Hydrokortison und Fludrokortison die 28-Tagesletalität signifikant von 63 % auf 53 % senken kann (38).

Außerdem wurden neuere Antimykotika verwendet, besonders bei der Therapie von Candida-Infektionen. Diese neuen Präparate zeigten deutlich weniger Nebenwirkungen, vor allem im Hinblick auf die Nierenfunktion (39).

Aktiviertes Protein C fand in der Routine-Therapie von septischen chirurgischen Patienten bei uns keine Anwendung. In der PROWESS-Studie konnte durch Protein C bei chirurgischen Patienten mit schwerer Sepsis (insbesondere bei intraabdominalem Infektionsherd) keine Verbesserung der Prognose gezeigt werden (40, 41). Mehr noch traten speziell bei postoperativen Patienten unter der Behandlung mit aktiviertem Protein C verstärkt Blutungskomplikationen auf (42).

Bezüglich der allgemeinen chirurgischen und antibiotischen Therapie von chirurgischen Komplikationen und Infektionen, gab es während des Untersuchungszeitraums keine relevanten Änderungen.

3.5 Statistische Verfahren

3.5.1 Festlegung des Startpunktes für die Analyse des Langzeitüberlebens

Um die prognostischen Determinanten für das Langzeitüberleben nach erfolgreicher Akuttherapie zu ermitteln, war es essentiell, die chronische Krankheitsphase eindeutig von der Akutphase abzugrenzen. Um dies zu erreichen, analysierten wir die kumulative Überlebenskurve der Gesamtkohorte unserer Studie (Abbildung 3). Eine Identifizierung des Übergangspunktes zwischen der Akutphase und der chronischen Phase sollte ausschließlich auf den mathematischen Eigenschaften der Überlebens-Funktion, einschließlich ihrer Ableitungen und korrespondierenden Überlebensraten basieren. Wir entschieden uns für eine konservative Definition des Übergangspunktes und wählten den Tag (nach Aufnahme auf Intensivstation), an dem die Absterberate unter 1/1000 der kumulativen Überlebensrate fiel.

Der Graph für den kumulativen Anteil von überlebenden Patienten konnte durch eine exponentielle Gleichung dargestellt werden, die in unserem Fall folgendermaßen aussah:

$$\text{Kumulativer Anteil der Überlebenden an Tag X} = 1.322 + (\text{Tag X nach Aufnahme auf Intensivstation})^{-0.164} \quad (\text{I})$$

Die tägliche Steigung der Überlebenskurve erhielt man durch Umstellung der obigen Gleichung:

$$\text{Steigung (kumulativer Anteil der Überlebenden an Tag X)} = - (\text{kumulativer Anteil von Überlebenden an Tag X} / \text{Tag X nach ICU-Aufnahme}) \times 0.164 \quad (\text{II})$$

Da wir die Steigung des kumulativen Anteils der Überlebenden an Tag X als 1/1000 vom kumulativen Anteil der Überlebenden an Tag X darstellen wollten, konnte Gleichung (II) umgeschrieben werden in:

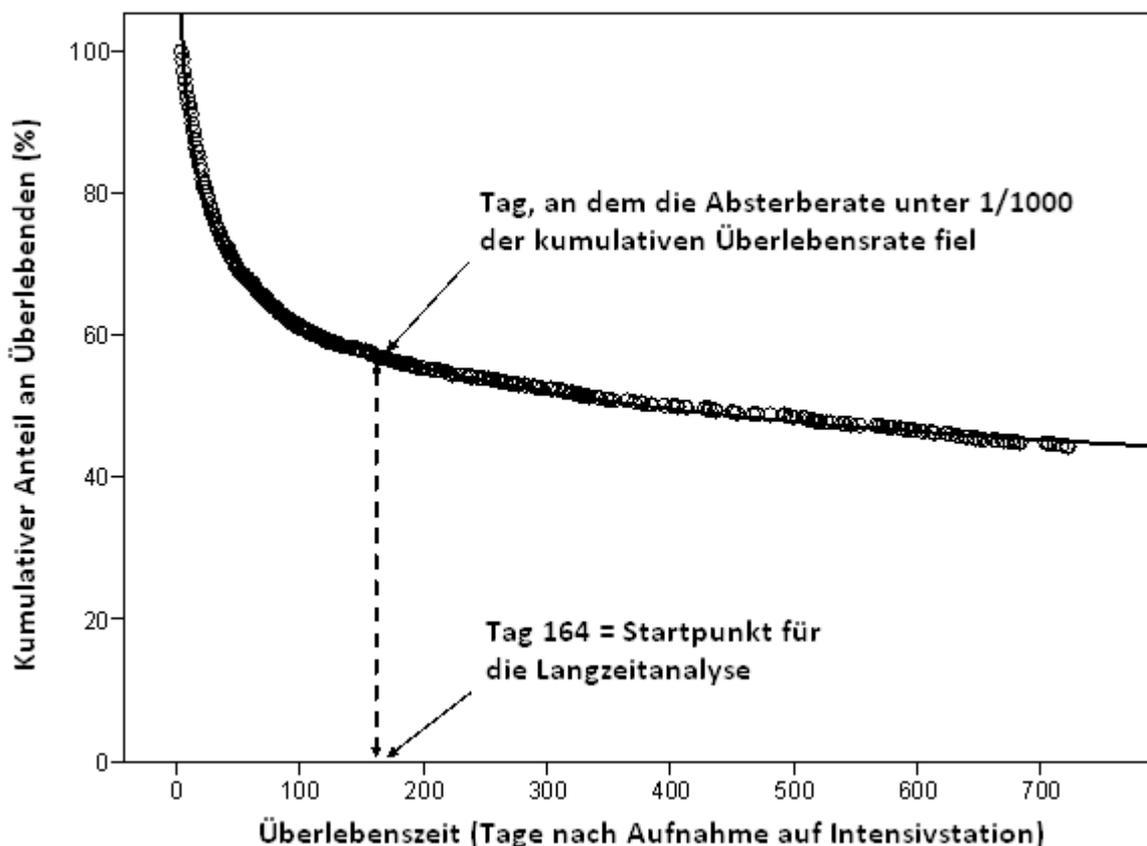
$$0.001 = 0.164 / (\text{Tag X nach Aufnahme auf Intensivstation}) \text{ oder}$$

Tag nach Aufnahme auf Intensivstation = 164

Anschließend untergliederten wir die Zeitachse, indem wir nur die Patienten einschlossen, die an Tag 164 noch am Leben waren. Diese verbliebenen Patienten konnten nun als die Überlebenden der Akutphase betrachtet werden und wurden in die Langzeitüberlebensanalyse nach erfolgreicher Akuttherapie mit eingeschlossen.

Abbildung 3:

Kumulativer Anteil an Überlebenden (%) über die ersten zwei Jahre nach Aufnahme auf die Intensivstation (Gesamtkohorte = 1462 Patienten). Der Graph folgt einer exponentiellen Gleichung ($y = 1.322 + x^{-0.164}$, $R^2 = 0.977$). Der Startpunkt für die Langzeitanalyse wurde festgelegt basierend auf den Ableitungen des Graphen.



3.5.2 Statistische Verfahren zur Analyse der Langzeitprognose der Überlebenden der Akutphase

Kategoriale Variablen wurden jeweils als Prozentwerte und kontinuierliche Variablen als Mittelwert +/- Standardabweichung dargestellt. Um das 2-Jahres-Überlebensverhalten der Überlebenden der Akutphase darzustellen und um univariate Assoziationen individueller Variablen mit der Überlebenszeit beurteilen zu können, verwendeten wir Kaplan-Meier-Analysen (Log-Rank-Tests).

Mit Hilfe dieser Analysen lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. In unserem Fall war das Ereignis definiert als der Tod eines Patienten. Bei dieser Methode definieren die Ereignisse die Beobachtungsintervalle, das heißt, die Beobachtungsintervalle sind nicht fest vorgegeben. Sobald ein Patient verstirbt, wird ein neues Zeitintervall definiert. Anschließend wird für jedes Zeitintervall die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der ein Patient, der bis zum Beginn dieses Intervalls überlebt hat, auch das nächste Zeitintervall überlebt. Mit Hilfe des Produkts der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten, lässt sich dann anschließend die Gesamtwahrscheinlichkeit des Überlebens bis zu einem bestimmten Zeitpunkt berechnen. Diese Überlebenswahrscheinlichkeiten können dann anschließend in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt werden (43).

Mit Hilfe der Log-Rank-Tests wurde überprüft, ob die Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen (z.B. mit und ohne Nierenersatztherapie) in den Überlebenskurven signifikant waren und ob sich entsprechend das Letalitätsrisiko der einzelnen Gruppen unterschied. Um jedoch den Einfluss mehrerer Variablen auf das 2-Jahres-Überleben gleichzeitig zu untersuchen, benötigten wir die Hilfe eines Hazard-Raten-Modells, auch Hazard-Regressions-Modell genannt. So konnten wir nicht nur untersuchen, ob ein Ereignis eintritt, sondern auch nach welcher Zeitdauer dies der Fall sein wird.

Hazard-Raten-Modelle lassen sich grundsätzlich in drei Gruppen einteilen:

1. Nicht-Parametrische Ansätze (z.B. Sterbetafel-Methode, Kaplan-Meier-Methode)
2. Semi-parametrische Ansätze (z.B. Cox-Modell, erweitertes Cox-Modell)
3. Parametrische Ansätze (z.B. parametrisches Cox-Modell)

Um den Einfluss mehrerer Variablen auf eine Zielvariable, in unserem Fall die Überlebenszeit, gleichzeitig zu untersuchen, wird ein proportionales Hazard-Modell, das Cox-Regressionsmodell, eingesetzt. Als Maß für die Stärke eines unabhängigen Zusammenhangs lassen sich aus den Regressionskoeffizienten adjustierte Hazard-Ratios berechnen. Das klassische Cox-Modell hat jedoch einen Nachteil. Es beinhaltet zwei Voraussetzungen, die in medizinischen Analysen nur selten erfüllt sind. Zum einen müssen alle kontinuierlichen Variablen einen linearen Effekt auf die Überlebenszeit ausüben, zum anderen muss die Größe dieses Effektes während des Nachbeobachtungszeitraums konstant bleiben.

Um also die von Störgrößen befreiten Effekte der spezifischen Organersatztherapien auf die 2-Jahres-Überlebenszeit bei den Überlebenden der Akutphase zu untersuchen, benötigten wir die Hilfe eines Cox-ähnlichen additiven Hazard-Regressions-Modells (44), für das die zwei oben genannten Voraussetzungen nicht länger erfüllt sein müssen. Solche flexiblen Hazard-Regressions-Modelle, welche in unserem Fall auf penalisierten Splines basierten, erlaubten eine Erweiterung des klassischen Cox-Modells, indem zeitvariierende und nicht-parametrische Einflüsse mit einbezogen werden konnten. Dies erfordert die Berücksichtigung von entsprechenden Kovariablen. Um diese Kovariablen ausfindig zu machen, verwendeten wir ein neues Verfahren zur Variablenselektion, das sog. Two-Stage Stepwise Procedure, das erst kürzlich entwickelt wurde (45). Im ersten Schritt wurden Kovariablen für ein Startmodell definiert. Kovariablen in unserem Startmodell waren Alter, Geschlecht, Apache II Score am Tag der Aufnahme und der Behandlungszeitraum. Diese vier Größen waren im Modell auf jeden Fall enthalten, unabhängig davon ob sie einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatten oder nicht. Im Falle der binären Kovariablen wurden fixe Effekte sowie zeitvariierende Effekte als Konkurrenten in das Modell mit einbezogen, die nicht-parametrischen Modelle stellten eine weitere Alternative für die kontinuierlichen Variablen dar.

Schritt für Schritt wurden dann sämtliche Modell-Möglichkeiten für alle Kovariablen, die noch nicht in das Modell eingeschlossen waren, basierend auf dem sog. AIC (Akaike-Informationskriterium)-Wert, verglichen. Der am besten passende Kovariableneffekt wurde anschließend in das Modell mit eingeschlossen. In den Folgeschritten konnte, falls dies zu einer Verbesserung des AIC führte, diese Kovariable auch wieder aus dem Modell ausgeschlossen werden. Das AIC berücksichtigt dabei sowohl die Komplexität des Modells als auch die Güte der Anpassung. Dabei gilt, dass das Modell umso besser ist, je kleiner das zugehörige AIC ausfällt. Jedem einschließenden Schritt folgte also ein rückwärtiger Ausschluss-Schritt, bei dem jeder Effekt im Hinblick auf eine Verbesserung des AIC getestet wurde. Auf diese Weise war es möglich herauszufinden, ob eine früher zum Modell hinzugefügte Variable durch die Kombination mit einer neu hinzugefügten Variablen ihren signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit verliert. Basierend auf unserem Startmodell wurde dieselbe Strategie, allerdings mit einem zusätzlichen Stop-Kriterium, für die verbliebenen Kovariablen angewandt. Das Statistik-Software-Paket R (46) wurde als Oberfläche für die Datenbearbeitung und auch für die Verlaufskurven verwendet. Die additiven Hazard-Regressions-Modelle für die Überlebenszeiten wurden mit der BayesX-Software, Version 1.51 (47, 48) berechnet.

4. Ergebnisse

4.1 Kennzahlen des Gesamtkollektivs

1526 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien unserer Studie. 64 Patienten (4.1 %) konnten nach Krankenhausentlassung nicht mehr ausfindig gemacht werden. Der Verlust dieser Patienten basierte aller Voraussicht nach auf Zufall, da es uns nicht möglich war, einen systematischen Mechanismus ausfindig zu machen, der für diese fehlende Nachverfolgung verantwortlich war. Doch selbst wenn es tatsächlich einen nicht auf Zufall basierten Mechanismus gegeben haben sollte, der für die fehlende Nachbeobachtung verantwortlich war, so ist es immer noch äußerst unwahrscheinlich, dass aus dem Fehlen dieser Patienten ein signifikanter Fehler resultierte, da der entsprechende Prozentsatz an fehlenden Patienten sehr klein war (49).

Für die verbliebenen 1462 Patienten konnten wir schließlich die Hazard-Raten über die ersten zwei Jahre nach Krankenhausentlassung berechnen (Abbildung 3). 1055 Patienten (71.4 %) konnten nach Wiederherstellung ihrer pulmonalen und kardiovaskulären Dysfunktionen von der Intensivstation entlassen werden. Lediglich zwei Patienten benötigten noch immer eine intermittierende Hämodialyse. Die Untersuchung der Überlebensfunktion ergab als Startpunkt für die Langzeitanalyse Tag 165 (nach Aufnahme auf Intensivstation). Dieser Startpunkt bestätigte sich in der graphischen Darstellung der Überlebensrate (Abbildung 3). Anschließend partitionierten wir die Zeitachse, indem wir nur die Patienten einschlossen, die an Tag 164 noch am Leben waren. Diese verbliebenen 828 Patienten (Tabelle 5) wurden nun als die Überlebenden der Akutphase angesehen und im Hinblick auf ihr Langzeitüberleben untersucht.

Bei der Mehrheit dieser 828 Patienten musste die Entlassung von der Intensivstation auf die zweite Woche nach Aufnahme verschoben werden, in den meisten Fällen aufgrund von Organdysfunktionen, die sich als direkte Folge des chirurgischen Traumas entwickelten. Eine kleinere Gruppe benötigte eine merklich längere Intensivtherapie, hauptsächlich aufgrund von spezifischen, sekundären, septischen Komplikationen wie z.B. Pneumonie oder Peritonitis. Die durchschnittliche Liegedauer auf Intensivstation betrug 16.4 ± 17.9 Tage.

Das durchschnittliche Alter der Patienten war 60.8 ± 15.7 Jahre. 68.8 % der Patienten waren Männer, 31.2 % waren Frauen. Unmittelbar aus dem OP wurden 79.0 % der Patienten aufgenommen, 47.0 % wurden als Notfallaufnahme deklariert.

Was die chirurgische Fachrichtung betrifft, überwogen eindeutig die Patienten aus der Abdominalchirurgie mit 49.0 %. 23.5 % waren aus der Gefäßchirurgie, gefolgt von 14.4 % aus der Thoraxchirurgie sowie 11.2 % aus der Unfallchirurgie. 2 % der Patienten wurden der kombinierten Chirurgie, also mehreren Fachrichtungen, zugeordnet.

Den Behandlungszeitraum untergliederten wir in 4 Drei-Jahres-Abschnitte. 20.6 % der Patienten wurden von März 1993 bis Februar 2006 behandelt, 25.2 % von März 1996 bis Februar 1999, 22.2 % von März 1999 bis Februar 2002 sowie 32.0 % von März 2002 bis Februar 2005.

66.4 % der Patienten waren tumorfrei, während 33.6 % der Patienten aufgrund eines bösartigen Tumors bei uns in Behandlung waren. Bei insgesamt 7.7 % aller Patienten bzw. 22.9 % der Tumorpatienten war die chirurgische Behandlung palliativer Natur.

Der Mittelwert des Apache-II-Score am Aufnahmetag betrug 11.8 ± 4.9 . Eine Pneumonie wurde bei insgesamt 22.4 % der Patienten diagnostiziert, eine Peritonitis bei 7.0 % und eine schwere Sepsis bei 15.3 %. Die letzteren drei Diagnosen konnten sowohl bei Aufnahme als auch erst während des Aufenthalts gestellt werden.

Was die therapeutischen Maßnahmen betrifft, benötigten 78.7 % der Patienten eine invasive Beatmung. Die durchschnittliche Beatmungsdauer betrug dabei 7.9 ± 14.5 Tage. 65.7 % benötigten die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, im Durchschnitt 4.8 ± 18.1 . 62.0 % der Patienten benötigten eine Katecholamintherapie zur Kreislaufunterstützung, die Dauer der Therapie betrug durchschnittlich 4.0 ± 7.5 Tage. Lediglich 6.6 % der Patienten benötigte eine Nierenersatztherapie. Diese dauerte durchschnittlich 0.8 ± 4.8 Tage.

Der maximale, also schlechteste Apache-II-Score während des gesamten Aufenthalts betrug im Durchschnitt 19.2 ± 6.2 . Bei Patienten mit Organversagen waren im Mittel 2.3 ± 1.6 Organe betroffen.

Tabelle 5:

Demographische Variablen, klinische Variablen sowie Variablen der Intensivtherapie für die Überlebenden der Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation)

<i>Variable</i>	
Anzahl der Patienten	828
Alter	60.8 ± 15.7
Geschlecht (% männlich)	68.8
Notaufnahme (%)	47.0
Unmittelbare postoperative Aufnahme (%)	79.0
Chirurgische Fachrichtung	
- Abdominalchirurgie (%)	49.0
- Thoraxchirurgie (%)	14.4
- Gefäßchirurgie (%)	23.5
- Unfallchirurgie (%)	11.2
- Kombinierte Chirurgie (%)	2.0
Aufnahmezeitraum	
März 1993 – Februar 1996 (% der Patienten)	20.6
März 1996 – Februar 1999 (% der Patienten)	25.2
März 1999 – Februar 2001 (% der Patienten)	22.2
März 2002 – Februar 2005 (% der Patienten)	32.0
Benigne Erkrankung (%)	66.4
Maligne Erkrankung (%)	33.6
Palliativbehandlung (%)	7.7

Apache-II-Score am Aufnahmetag	11.8 ± 4.9
Pneumonie (%)	22.4
Peritonitis (%)	7.0
Schwere Sepsis (%)	15.3
Invasive Beatmung (%)	78.7
Dauer der invasiven Beatmung (Tage)	7.9 ± 14.5
Katecholamintherapie (%)	62.0
Dauer der Katecholamintherapie (Tage)	4.0 ± 7.5
Nierenersatztherapie (%)	6.6
Dauer der Nierenersatztherapie (Tage)	0.8 ± 4.8
Transfusionspflichtigkeit (%)	65.7
Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate	4.8 ± 18.1
Maximaler Apache-II-Score während des Aufenthalts	19.2 ± 6.2
Maximale Anzahl der versagenden Organe	2.3 ± 1.6
Länge des Aufenthalts auf Intensivstation (Tage)	16.4 ± 17.9

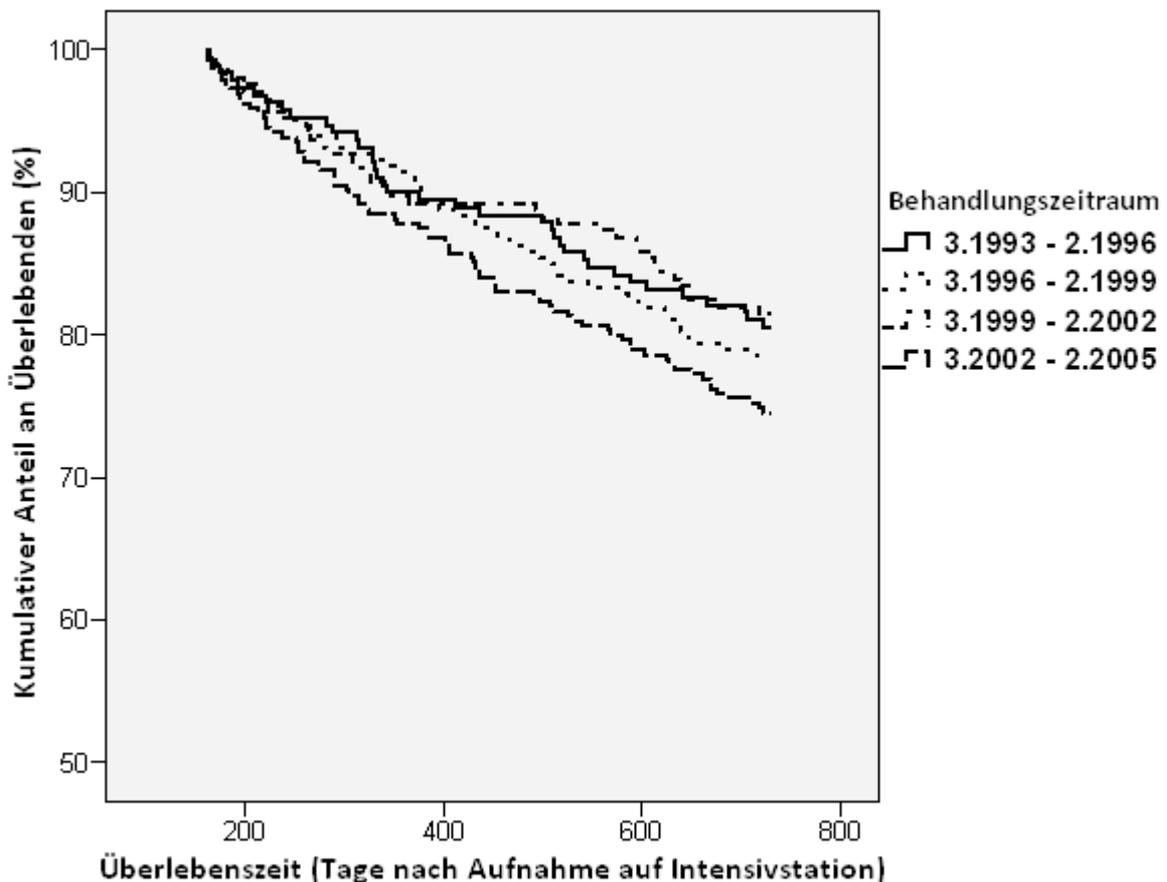
4.2 Einfluss der Variablen auf das Langzeitüberleben der Überlebenden der Akutphase

4.2.1 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse

Von den 828 Überlebenden der Akutphase waren nach Abschluss der 2 Jahre noch 649 Patienten (78.3 %) am Leben. Es gab keinerlei Hinweis, dass sich die Langzeitprognose im Zeitraum zwischen 1993 und 2005 entscheidend veränderte. Die groben Überlebenszeiten in den verschiedenen Zeiträumen unterschieden sich bei univariater Analyse nicht signifikant voneinander (Abbildung 4).

Abbildung 4:

Univariate Assoziation zwischen Behandlungszeitraum und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.229 über alle Zeiträume, Log-Rank Test).



In der univariaten Analyse zeigte sich, dass weder eine länger andauernde Katecholamintherapie noch die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert waren (Abbildungen 5 und 6). Allerdings gab es Beweise für einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven Beatmungstherapie und der Langzeitprognose. Begünstigt waren hier jene Patienten, die diese Art der Organersatztherapie für weniger als drei Wochen benötigten (Abbildung 7).

Abbildung 5:

Univariate Assoziation zwischen Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (NET) und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.813, Log-Rank Test).

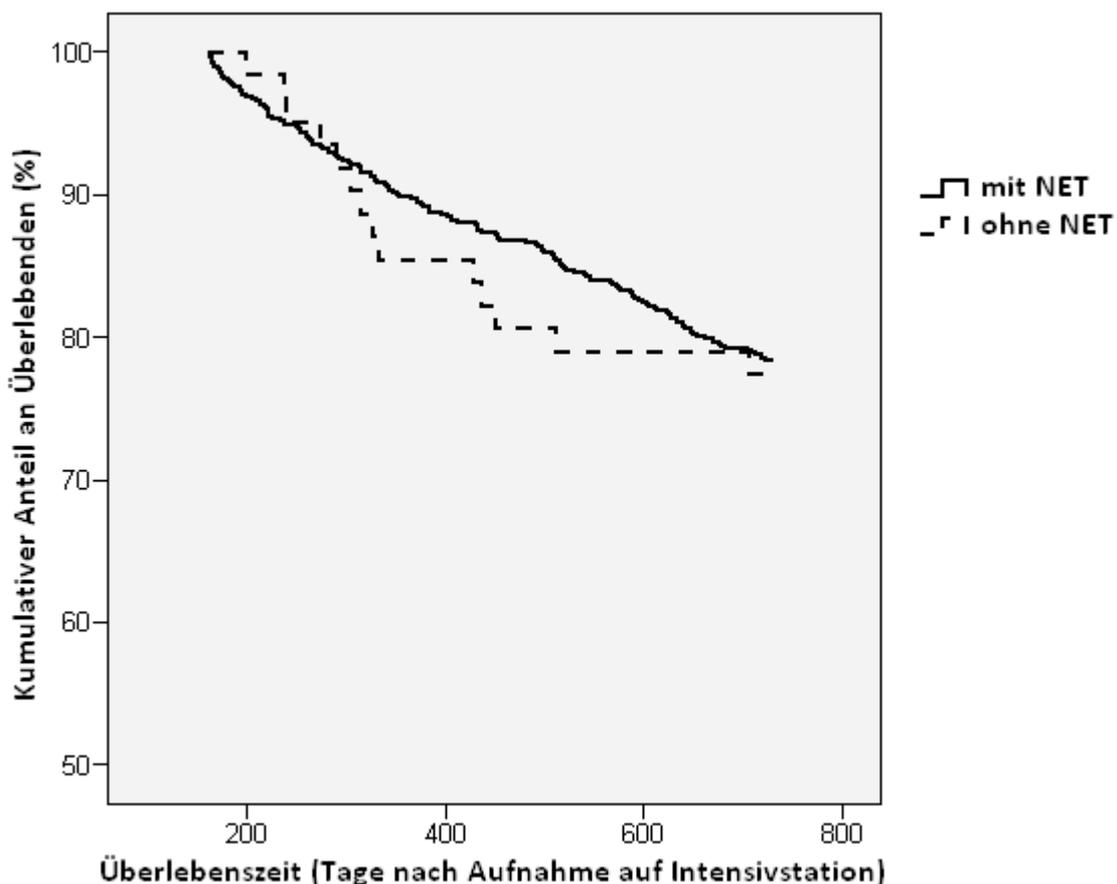


Abbildung 6:

Univariate Assoziation zwischen Katecholamintherapie und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.360 für III vs. I, p = 0.361 für III vs. II, Log-Rank Test).

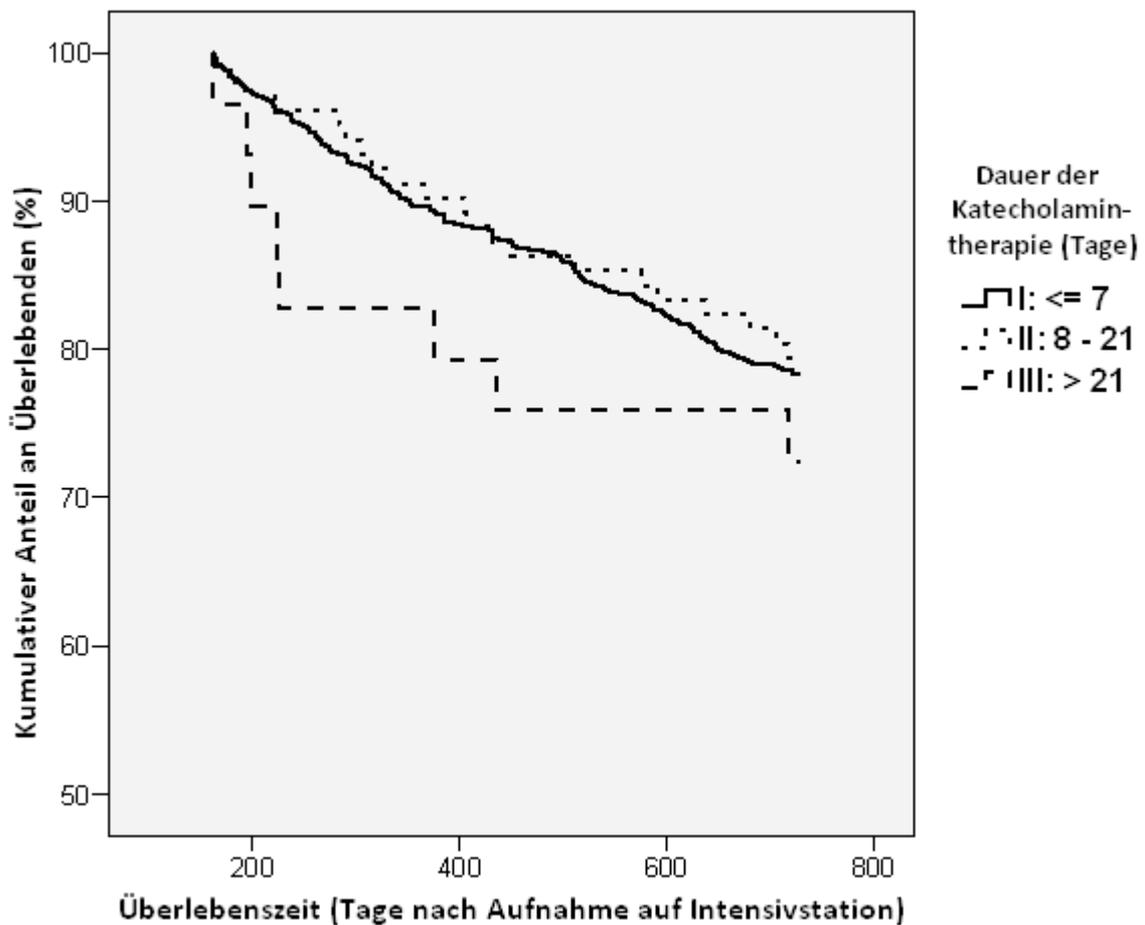
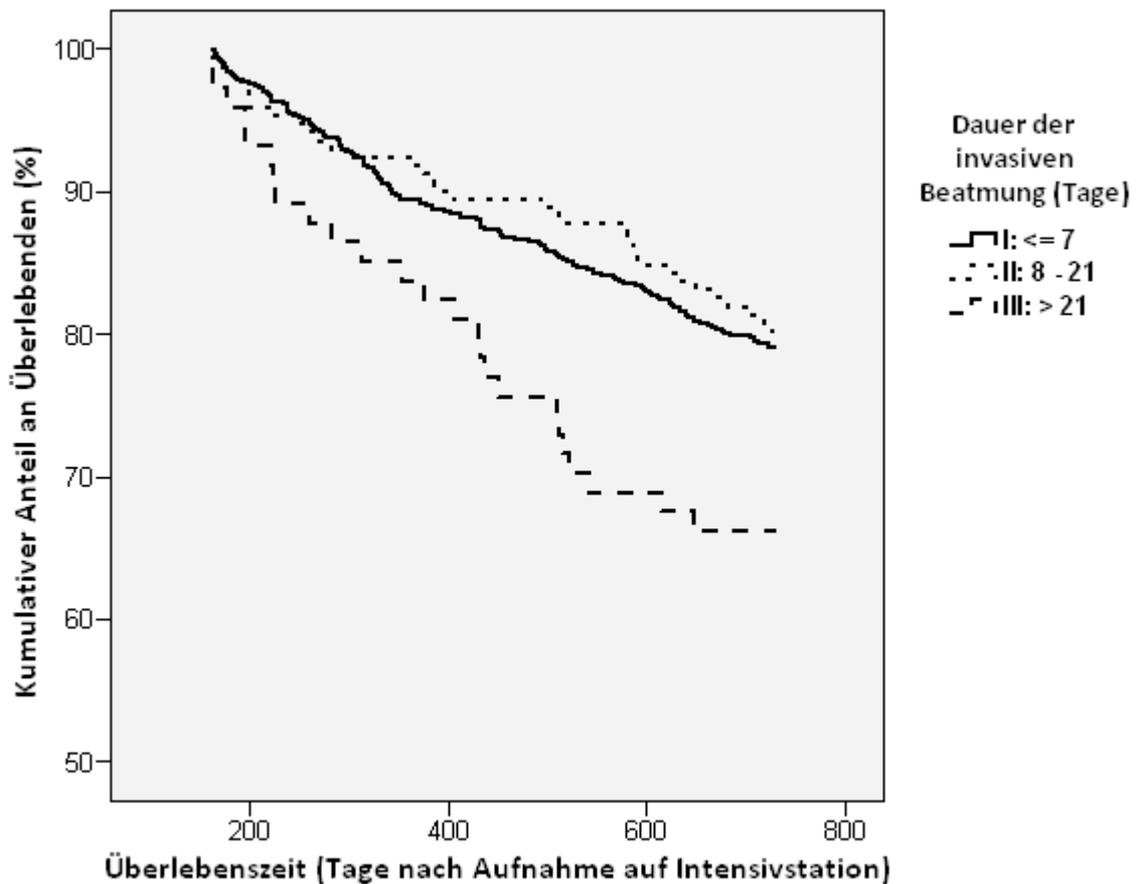


Abbildung 7:

Univariate Assoziation zwischen Dauer der invasiven Beatmung und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.006 für III vs. I, p = 0.012 für III vs. II, Log-Rank Test).



4.2.2 Cox-ähnliche Regressionsanalysen der Überlebenszeit

Das abschließende flexible Hazard-Regressions-Modell zeigte ein ziemlich ähnliches Muster auf (Tabelle 6).

Tabelle 6:

Ergebnisse des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells für das 2-Jahres-Überleben der Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten. Aufgeführt sind nur Variablen, die nach dem AIC ausgewählt wurden.

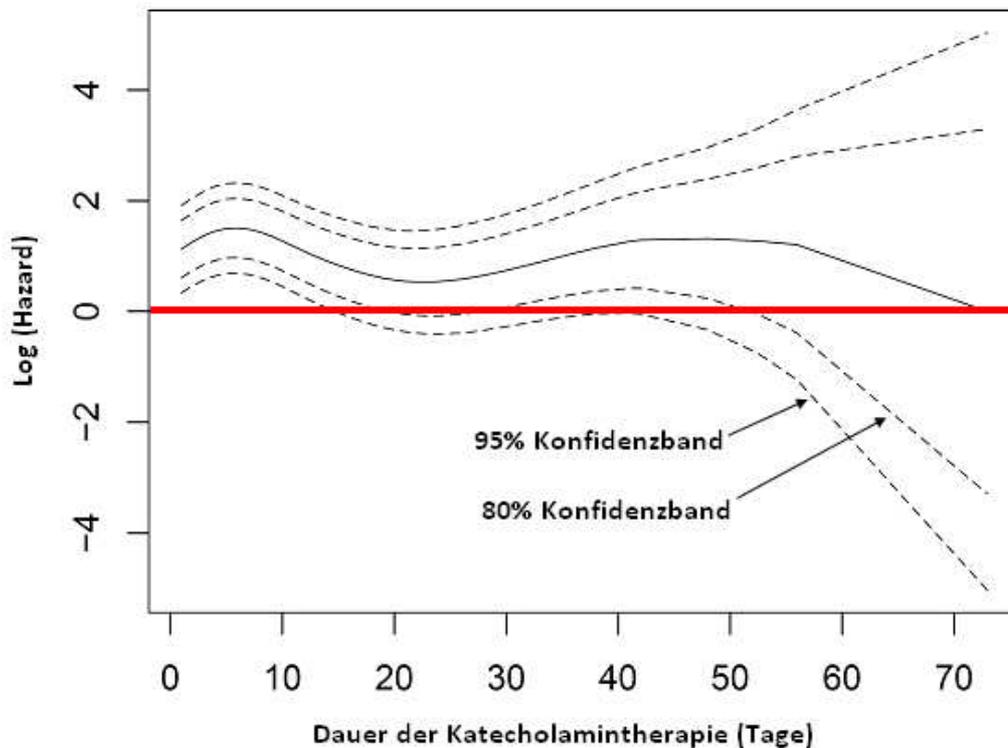
<i>Variable</i>	<i>P-Wert</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>95 % Konfidenz-Intervall</i>	
Dauer der künstlichen Beatmung (in Tagen)	0.003	1.017	1.006	1.028
Dauer der Katecholamintherapie (in Tagen)	n./a. (Geglättete Funktion, Abbildung 8)			
Maligne Erkrankung	< 0.001	3.380	2.347	4.886
Palliativer Behandlungsansatz	< 0.001	2.253	1.523	3.334
Thoraxchirurgische Operation	0.060	1.481	0.985	2.042
Behandlungszeitraum	0.859	0.972	0.707	1.338
Männliches Geschlecht	0.690	0.936	0.678	1.294
Alter	n./a. (Geglättete Funktion, Abbildung 9)			
Apache-II-Score am Aufnahmetag	n./a. (Geglättete Funktion, Abbildung 10)			
Unmittelbare postoperative Aufnahme	n./a. (zeitvariierender Effekt, Abbildung 11)			

n./a. = nicht anwendbar

Auch nach Adjustierung an die Konfounder-Variablen war zwischen Behandlungszeitraum und Langzeitprognose kein signifikanter Zusammenhang zu erkennen. Die Dauer der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (sich erstreckend von 0 bis 95 Tage) wurde nicht vom Algorithmus basierend auf dem AIC ausgewählt, was die Unwichtigkeit dieser Variable für das finale Modell anzeigte. Die Dauer der Katecholamintherapie wurde in das finale Modell als geglättete Funktion aufgenommen. Dennoch war die Beeinflussung von marginaler Signifikanz und es gab keinerlei Anzeichen, dass selbst eine länger andauernde Katecholamintherapie mit einer schlechteren Prognose für das Langzeitüberleben assoziiert ist (Abbildung 8).

Abbildung 8:

Von Störgrößen befreite Interaktion zwischen der Dauer der Katecholamintherapie und dem 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells).

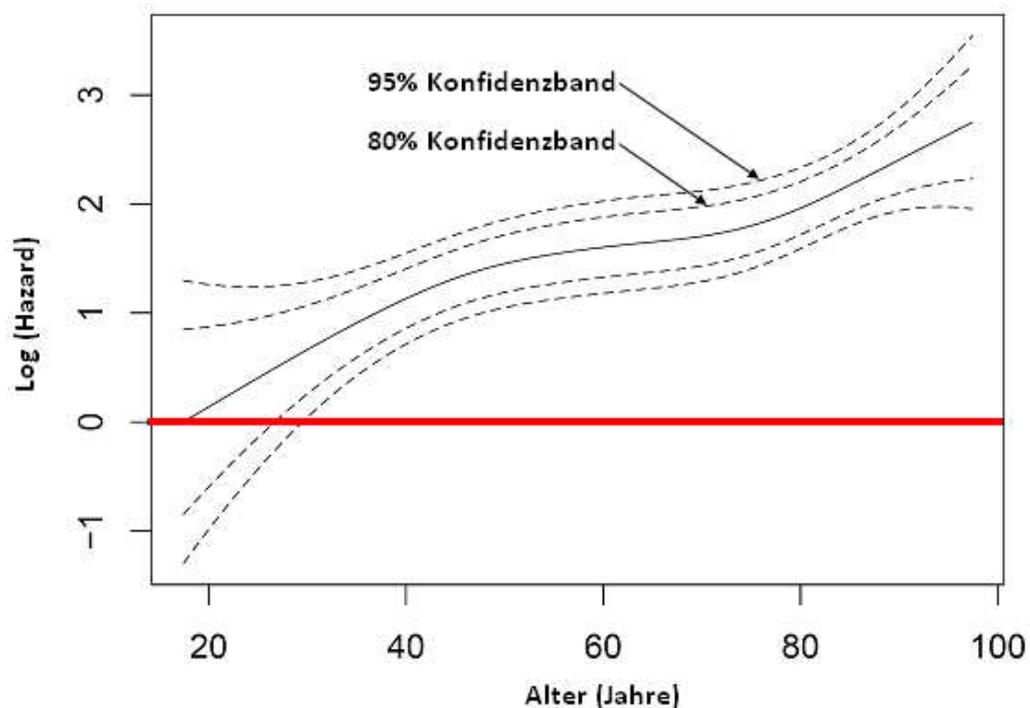


Im Gegensatz dazu stand die Dauer der invasiven Beatmung eindeutig in Beziehung zur Langzeitprognose. Der Einfluss war linear, und jeder zusätzliche Tag mit invasiver Beatmung erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine kürzere Überlebenszeit jenseits von Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation. Das kalkulierte Hazard-Ratio von 1.017 zeigt, dass zum Beispiel bei einem Patienten, der eine Chance von 70 % besitzt, zwei Jahre nach Aufnahme auf die Intensivstation noch am Leben zu sein, eine zusätzlicher Tag mit invasiver Beatmung diese Chance auf 69.6 % reduziert (bei ansonsten konstant gleichbleibenden Merkmalen).

Weiterhin konnten verschiedene andere unabhängige Determinanten für die Langzeitprognose identifiziert werden. Die zugrundeliegende Erkrankung (begrenzt oder fortgeschrittenes Tumorleiden) bzw. die Lokalisation der Erkrankung (Thorax) waren zu einem wesentlichen Teil verantwortlich für eine schlechtere Prognose. Es gab weiterhin eine nicht-lineare Beziehung zwischen dem Alter des Patienten und der Prognose (Abbildung 9).

Abbildung 9:

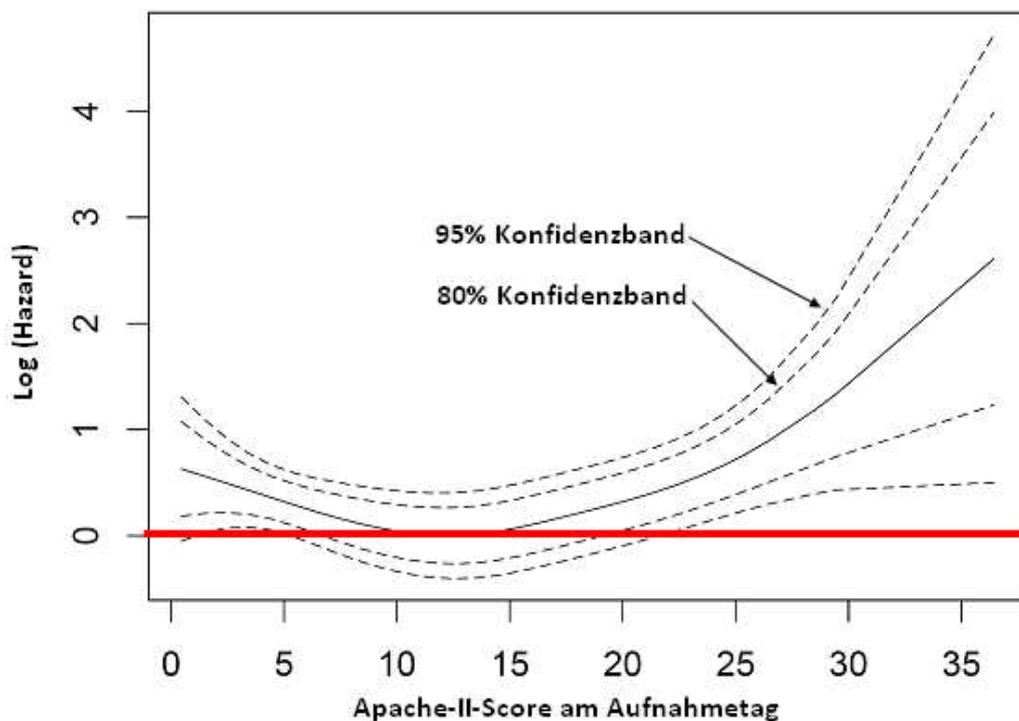
Von Störgrößen befreite Interaktion zwischen der Variable Alter und dem 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells).



Auch die initiale Schwere der Erkrankung (Apache-II-Score am Aufnahmetag, Abbildung 10) war wichtig für das Langzeitüberleben, und ganz besonders schwere, kritische Zustände (> 25 Punkte) verschlechtern die Prognose wesentlich. Allerdings bestanden bei hohen Punktzahlen mathematische Unsicherheiten, und die Auswirkung derartiger Extremzustände auf die Langzeit-Lebenserwartung ist vermutlich nur gering.

Abbildung 10:

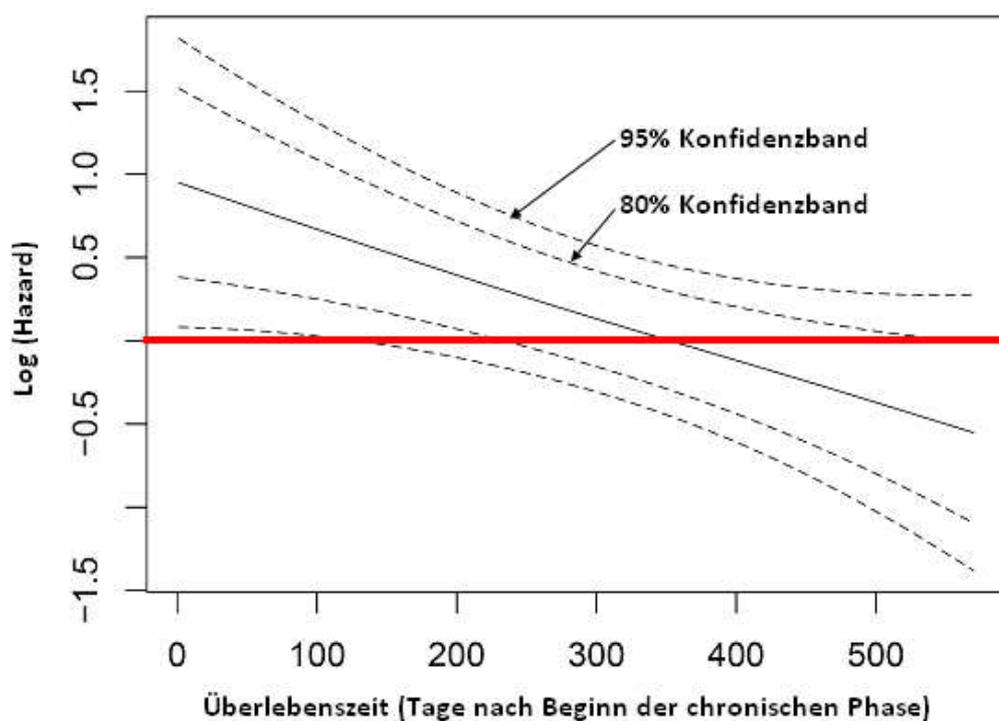
Von Störgrößen befreite Interaktion zwischen dem Apache-II-Score am Aufnahmetag und dem 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells).



Nach Adjustierung an die Konfunder-Variablen wurden die Variablen Geschlecht und Aufnahmetyp (unmittelbare postoperative Aufnahme) im finalen Modell beibehalten, allerdings waren die Assoziationen mit der Überlebensdauer nicht signifikant (Abbildung 11).

Abbildung 11:

Konfunder-adjustierter, Zeit-variierender Effekt der Variable „Unmittelbare postoperative Aufnahme“ auf das 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells). Die X-Achse zeigt die Zeit nach Ende der Akut-Phase an. Die Langzeit- (chronische) Phase startete nach Tag 164 nach Aufnahme auf Intensivstation (siehe Methodik).



Die Variablen Notfallaufnahme, Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate, Peritonitis, Pneumonie, maximale Anzahl der versagenden Organe, maximaler Apache-II-Score während des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie schwere Sepsis wurden ebenfalls als potentielle Determinanten getestet, allerdings nicht in das finale Modell mit aufgenommen, weil die AIC-Werte nicht weiter verbessert werden konnten.

5. Diskussion

5.1 Festlegung des Startpunktes für die Langzeitanalyse

Es ist momentan nicht gesichert, ob es nach den frühen Maxima der Sterblichkeitsrate nach Aufnahme auf eine Intensivstation, auch eine zusätzliche Letalität im Langzeitverlauf gibt, die allein durch die vorangegangene Intensivtherapie bedingt wird. Bei chirurgischen Intensivpatienten wird die Langzeitprognose im Wesentlichen durch die zugrunde liegende Erkrankung (z.B. Malignom) bestimmt. Es ist daher offensichtlich, dass die Überlebenskurven, die die Sterblichkeit nach einem komplizierten chirurgischen Eingriff widerspiegeln, selbst nach erfolgreich überstandener Akutphase und nach Anpassung an Alter und Geschlecht, auch im Langzeitverlauf keinesfalls parallel verlaufen (1). Der zusätzliche Einfluss der vorangegangenen Intensivtherapie auf jene Überlebenskurven wurde noch immer nicht exakt definiert. Des Weiteren ist der Startpunkt für die Langzeit-Beobachtung nach Aufenthalt auf einer Intensivstation nicht bekannt (3).

Ein Hauptproblem besteht in der Trennung von Akut- und Langzeitphase nach Aufenthalt auf einer Intensivstation. Die große Mehrheit der Autoren verwendet die Entlassung von der Intensivstation oder die Entlassung aus der Klinik als den Endpunkt der Akutphase und definiert dies gleichzeitig als Startpunkt für die Langzeitbetrachtung. Allerdings wurden eben diese End- bzw. Startpunkte in der jüngsten Vergangenheit in Frage gestellt. So hatten Patienten, die zum Beispiel von einer Intensivstation in eine tertiäre Behandlungseinrichtung verlegt wurden, weiterhin hohe Sterblichkeitsraten (50, 51). Durch den Akt der Verlegung wurde allerdings die Akutprognose in der primär behandelnden Institution sozusagen „künstlich“ verbessert, während sich die Langzeitprognose dementsprechend natürlich „verschlechterte“. Dieser durch die Verlegung hervorgerufene Verzerrungseffekt wurde als ein wichtiger Störfaktor für die Qualität einer Langzeitüberlebensanalyse ausgemacht (52). Es wurde weiterhin erkannt, dass Patienten mit einer spezifischen Erkrankung (z.B. solche mit akutem Nierenversagen, schwerer Sepsis oder septischem Schock) über die Zeit des Krankenhausaufenthalts hinaus krank bleiben und als Folge dessen ein stark erhöhtes Sterblichkeitsrisiko auch nach Verlegung oder Entlassung aufweisen (53-56).

Dementsprechend wurde vorgeschlagen, das Ende der Akutphase einer intensivpflichtigen Erkrankung bis zu einem Zeitpunkt hinauszuschieben, der nicht länger durch die Lokalisation des Patienten bestimmt wird, sondern vielmehr durch die Überlebenszeit. Ein möglicher Endpunkt der Akutphase wäre somit z.B. der Tag, nach dem es zumindest einige Hinweise für eine relative Stabilisierung der Überlebensrate gibt. Für Patienten mit akutem Nierenversagen und damit verbundener Nierenersatztherapie, wurde dieser Übergangspunkt zwischen Akut- und Langzeitphase für den Tag 90 nach Aufnahme auf die Intensivstation festgesetzt (53, 54). Tag 60 wurde erst kürzlich vorgeschlagen, wenn im Rahmen von Benchmarking und Qualitätskontrolle eine Beurteilung der intensivmedizinischen Behandlungsqualität durchgeführt werden sollte (57).

Jene Übergangspunkte basierten jedoch nicht auf den mathematischen Eigenschaften der Überlebensfunktion, welche wiederum abhängt vom Mechanismus und zeitlichen Ablauf der zugrunde liegenden Erkrankung, oder von der Zusammensetzung der von Fall zu Fall unterschiedlichen Patientenpopulation. In unserer Studie verwendeten wir einen einfachen mathematischen Ansatz, um den Übergangspunkt festzulegen. Dieser Ansatz basierte auf der Analyse der Überlebensfunktion der Population unserer Studie und war demnach spezifisch für unsere Untersuchung. Der Punkt wurde abgeleitet von der Steigung des Graphen der Überlebensfunktion und zeigt den Tag an, an dem die Steigung vom steilen in den flachen Teil übergeht. Die Analyse des Langzeitüberlebens beinhaltet damit nur jene Patienten der Gesamtkohorte, die diesen Tag überlebt hatten. In unserer Studie handelte es sich hierbei um Tag 164. Die anderen Patienten erlagen vorher leider den akuten Auswirkungen ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung.

5.2 Auswirkungen der spezifischen Organersatztherapien

828 (61 %) der Patienten der Gesamtkohorte waren an Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation noch am Leben und konnten somit in eine umfassende Analyse bzgl. ihrer Langzeitprognose eingeschlossen werden. Für letztere ist die statistische Methode der Wahl eine Überlebenszeitanalyse, die von der maximalen Anzahl aller erhältlichen Informationen Gebrauch macht. Eine statistisch korrekte Analyse der Überlebenszeit jedoch ist in Wirklichkeit äußerst komplex. Klassische Cox-Modelle benötigen einen Zusammenhang zwischen Überlebenszeit und unabhängigen Variablen, der linear sein muss und unabhängig von der Länge der Beobachtungsperiode. Leider findet man eben solche Effekte in der Realität nur äußerst selten. Erst kürzlich wurde eine mathematische Methode entwickelt, die es erlaubt, komplexe, nicht-lineare, und zeit-variiierende Zusammenhänge in multivariaten Cox-ähnlichen Hazard-Regressions-Modellen korrekt darzustellen (44, 45, 47, 48).

Die Analyse unserer Daten zeigte, dass nur ein Typ der unterstützenden Therapie (Dauer der invasiven Beatmung) negativ mit der Langzeitüberlebensdauer assoziiert war. Eben jener Zusammenhang wurde bereits von drei vorangegangenen Studien nahegelegt, in denen jedoch verschiedene Einschränkungen den Wert der berichteten Daten minderten. Filsoufi et al (12) analysierten 5798 herzchirurgische Patienten. Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten eine signifikant schlechtere 8-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, die eine invasive Beatmung benötigten, verglichen mit jenen, die ohne Beatmung auskamen. Akute und chronische Auswirkungen jedoch wurden in dieser Studie nicht getrennt voneinander analysiert. Pappalardo et al (8) untersuchten ebenfalls das Langzeitüberleben von 148 herzchirurgischen Patienten, die allesamt einen komplizierten post-operativen Verlauf aufwiesen (Notwendigkeit einer länger andauernden (≥ 7 Tage) invasiven Beatmungstherapie). Die Überlebensanalyse nach einem Jahr nach erfolgreicher Entwöhnung von der Beatmungsmaschine zeigte, dass jene Patienten, die nach mehr als 21 Tagen von der invasiven Beatmung entwöhnt wurden, eine Überlebensrate von 65.5 % hatten, während solche, die vor Tag 21 entwöhnt wurden, eine Überlebensrate von 87 % hatten ($p = 0.03$). Die Überlebensrate blieb auch nach 5 Jahren noch statistisch unterschiedlich: 55.7 % in der ersten Gruppe und 69 % in letzterer ($p = 0.05$). Allerdings wurden diese Ergebnisse nicht an die Konfounder-Variablen adjustiert. Zuletzt untersuchten Combes et al (7) eine fortlaufende

Kohorte, die eine mechanische Beatmung für mehr als 14 Tage erhalten hatte. Die Langzeituntersuchung wurde an 157 Patienten nach Entlassung von der Intensivstation durchgeführt. Eine Standard-Cox-Multivarianten-Analyse identifizierte eine mehr als 35 Tage andauernde Beatmungsdauer als einen unabhängigen Prädiktor für ein Versterben nach Entlassung von der Intensivstation.

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien erlaubte unsere umfassende statistische Analyse den Nachweis einer unabhängigen, strikt linearen Beziehung zwischen der Dauer der vorangegangenen invasiven Beatmung und dem Risiko für eine kürzere Überlebenszeit in der Langzeitphase. Zwei verschiedene Mechanismen können nun in Erwägung gezogen werden, um dieses erhöhte Risiko zu erklären. Eine Möglichkeit ist die negative Auswirkung des Beatmungsverfahrens an sich. Diese Hypothese stimmt überein mit den Ergebnissen zahlreicher Studien, die zeigen, dass das Vermeiden von invasiver Beatmung (z.B. durch das Verwenden nicht-invasiver Beatmungstherapien) eindeutig Vorteile bringt, wenngleich dieser Effekt noch nicht für Langzeitergebnisse bestätigt worden ist (58, 59). Die andere Möglichkeit ist, dass die zugrunde liegende pulmonale Erkrankung die wahre Determinante für die Langzeitprognose darstellt. Die damit einhergehende Notwendigkeit der invasiven Beatmung wäre in diesem Fall also nur ein indirektes Phänomen, das natürlich mit dem Langzeitüberleben korreliert, aber ursächlich nicht mit diesem in Zusammenhang steht.

Intensivpatienten weisen für gewöhnlich verschiedene Arten pulmonaler Erkrankungen auf. Es ist relativ unwahrscheinlich, dass primäre pulmonale Erkrankungen entscheidend für die Prognose sind. So konnte z.B. das Vorhandensein einer chronischen pulmonalen Grunderkrankung nicht als unabhängiger Prädiktor für die Langzeitsterblichkeit bei mechanisch beatmeten Patienten identifiziert werden (60). Erkrankungen, die hier eher in Frage kommen, wären z.B. ARDS oder ALI (acute lung insufficiency), da diese häufig mit schwerem SIRS, Sepsis oder Pneumonie einhergehen. Letztere Hypothese würde auch durch das erfolgreiche Konzept der lungen-protaktiven Beatmung unterstützt, mit Hilfe derer sekundäre Pathologien innerhalb der Lunge gebessert werden können (61). Allerdings liegen auch für diese günstigen morphologischen Effekte noch keine Langzeitergebnisse vor.

Ungeachtet des genauen Mechanismus zeigen unsere Resultate jedoch auf, dass alle direkten und indirekten Versuche unternommen werden sollten, um die Zeit der invasiven Beatmung so kurz wie möglich zu halten. Selbst eine nur geringe Verkürzung der Beatmungsdauer kann schon enorme Auswirkungen auf das Langzeitüberleben haben.

Die Wichtigkeit dieser Zielsetzung wird weiterhin unterstrichen durch die mit der Beatmung einhergehenden Kosten, die gewaltig sind. So waren jüngst die kumulierten Kosten pro Patient, der ein Jahr überlebt hatte, folgende: \$ 165,075 für Patienten, die weniger als 96 Stunden beatmet wurden, \$ 266,105 für Patienten mit mehr als 96 Stunden Beatmung und \$ 423,596 für Patienten, die mehr als 21 Tage beatmet werden mussten (5). Des Weiteren steigt der Bedarf an länger andauernder mechanischer Beatmung tatsächlich unverhältnismäßig schnell an. Eine vor kurzem erschienene Studie zeigte, dass die Anzahl der beatmeten Patienten in den U.S.A. auf das Jahr umgerechnet um 5.5 % stieg, während die U.S. Bevölkerung und die Krankenhausaufnahmen im gleichen Zeitraum nur um ca. 1 % pro Jahr anstiegen (62).

Im Gegensatz zur invasiven Beatmung zeigte weder die Dauer der Nierenersatztherapie, noch die der Katecholamintherapie einen entscheidenden Einfluss auf die Langzeitprognose. Nur wenige Studien haben den Zusammenhang zwischen der Nierenersatztherapie und dem Langzeitüberleben untersucht und noch weniger gekoppelt an Patienten auf Intensivstation. Wie auch immer, ein paar Informationen können aus den Überlebensgraphen der Patienten mit passagerer Nierenersatztherapie gewonnen werden. Es gibt Hinweise, dass ein schweres Nierenversagen nicht mit einer erhöhten Letalität nach überstandener Akutphase assoziiert ist. So hat man herausgefunden, dass sich bei Patienten mit akutem Nierenversagen die große Mehrheit der Todesfälle vor Tag 90 nach Aufnahme auf Intensivstation ereignet, weniger als 5 % ereignen sich jenseits dieses Stichtages. Die 1-Jahres-Sterblichkeitsrate von Patienten mit akutem Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit unterschied sich ebenfalls nur wenig von der Krankenhausletalität der gleichen Kohorte und stieg nur leicht von 60 % auf 64 % an (63). Schiffli et al (64) untersuchten 226 Überlebende einer Intensivtherapie, bei der auch ein schweres akutes Nierenversagen mittels mechanischer Nierenersatztherapie behandelt werden musste. Keiner dieser Patienten hatte eine vorbestehende Nierenerkrankung und keiner der entlassenen oder verlegten Patienten benötigte noch eine Nierenersatztherapie.

Im ersten Jahr nach Entlassung starben 18 % der Patienten, während des zweiten Jahres 4 % und in den Jahren 3 bis 5 nur noch weitere 2 % pro Jahr. Luckraz et al (65) analysierten die Langzeitergebnisse von 92 Patienten, die nach einer herzchirurgischen Operation eine Nierenersatztherapie benötigten. Die Autoren beobachteten Sterblichkeitsraten von 47 % bzw. 48 % nach jeweils 1 und 5 Jahren. Schlussendlich zeigte eine weitere Studie von Patienten mit Nierenversagen (nicht endgradig), die auf multidisziplinären Intensivstationen behandelt wurden, Sterblichkeitsraten von 55 % nach 6 Monaten nach Entlassung von Intensivstation, sowie 65 % nach 5 Jahren (66). Folglich ist die Veränderung der Langzeitsterblichkeit nach schwerem Nierenversagen äußerst gering und es erscheint plausibel, dass andere Variablen als die vorübergehende Nierenersatztherapie für die Langzeitsterblichkeit von Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankung verantwortlich sind.

Nur sehr wenig ist über das Zusammenspiel von Langzeitüberleben und Dauer einer vorangehenden Katecholamintherapie bekannt. Unser Ergebnis einer nicht vorhandenen Beziehung, lässt sich vielleicht durch einen Ausleseprozess erklären. So ist es sehr gut möglich, dass Patienten mit schwerem Schock und der damit verbundenen Notwendigkeit einer Katecholamintherapie, die Akutphase oft nicht überlebt hatten. Jene Patienten, die eben diese Akutphase überstanden und dennoch eine prolongierte Katecholamintherapie erhalten hatten, waren vermutlich solche, die ein verlängertes Kreislaufversagen aus andersgearteten Gründen hatten. Es kann angenommen werden, dass diese Gründe wenig Einfluss auf die Langzeitprognose besitzen. Es handelt sich hierbei vermutlich um Kreislaufdepressionen, z.B. durch einen Überhang von Sedativa oder analgetischen Substanzen, oder auch um einen chronischen Verlust von vasokonstriktorischen neuralen Signalen, zurückzuführen auf eine durch SIRS/Sepsis ausgelöste Polyneuropathie (67).

Unsere Resultate stützen somit die Idee, dass überlebende chirurgische Intensivpatienten an einem Post-ICU-Syndrom leiden, das im wesentlichen bestimmt wird vom Ausmaß der vorangehenden pulmonalen Schädigung und/oder von der Dauer der invasiven Beatmung. Solch spezifische Folgen eines Aufenthaltes auf einer Intensivstation mögen im Langzeitverlauf mit definierten Symptomen assoziiert sein, die einerseits direkt auf spezielle vorangegangene Intensivtherapien zurückzuführen sind, und die andererseits zusätzlich zur

Grunderkrankung direkt mit einer weiterhin hohen Morbidität und Letalität assoziiert sind (1, 2, 68).

5.3 Einschränkungen der Studie

Unsere Analyse unterliegt einigen Beschränkungen. Die Ergebnisse unserer Studie sind möglicherweise nicht verallgemeinerbar, da sie die Erfahrung eines einzelnen Behandlungszentrums repräsentieren und damit einen spezifischen Mix an Patienten, Organisations- und Behandlungsprozessen widerspiegeln. Andererseits wird die Validität unserer Resultate unterstützt durch die strikte Standardisierung der unterstützenden Therapien, die sich für gewöhnlich zwischen verschiedenen Institutionen äußerst stark unterscheiden. Da in unserer Studie keine Patienten der Herz- oder Neurochirurgie integriert waren, sind unsere Ergebnisse möglicherweise auch nicht vollständig auf andere chirurgische Patientenkohorten außerhalb unserer eigenen anwendbar. Auch die Wahl des Rehabilitationszentrums und -verfahrens lag nicht in unserer Macht, welche wohl aber ebenfalls eine wichtige Determinante für das Langzeitüberleben darstellen könnten.

Ferner konnten wir den Störeffekt der maximalen Schwere einer Erkrankung während des Aufenthalts auf der Intensivstation nicht vollständig bereinigen. Es gibt bis heute kein verfügbares Quantifizierungssystem, das für Langzeitprognosen ausreichend überprüft wurde, und selbst die von uns benutzte Variable (maximaler Apache-II-Score während des Aufenthalts auf Intensivstation) unterliegt großen Unsicherheiten. Es war außerdem nicht möglich, präzise Anpassungen bezüglich der Komorbiditäten vorzunehmen. Manche Komorbiditäten jedoch wurden auf indirekte Weise Bestandteil unserer Analyse, zum einen durch den Apache-II-Score, der bestimmte Komorbiditäten mit berücksichtigt, und zum anderen durch die bestehende Assoziation zwischen spezifischen Risikofaktoren und bestimmten chirurgischen Krankheitsbildern.

Schlussendlich führten wir eine retrospektive Analyse von Daten aus einem Zeitraum von 12 Jahren durch. Innerhalb dieses Zeitraums hat sich die Intensivmedizin stark verändert. Es gibt Hinweise, dass diese Veränderungen die Akutergebnisse von Intensivpatienten in den letzten Jahren deutlich verbessert haben (18). Wir versuchten, diesen Veränderungen Rechnung zu tragen, indem wir den Behandlungszeitraum als Variable in unser Cox-Hazard-Regressions-Startmodell einbauten, um dadurch den potentiellen Effekt neuer Therapien auf die Langzeitprognose besser beurteilen zu können.

6. Zusammenfassung

Der Aufenthalt auf einer Intensivstation ist im Vergleich zum nicht intensivpflichtigen Krankenhausaufenthalt mit einer schlechteren Langzeitprognose verbunden. Die Gründe dafür sind unklar und liegen vermutlich in den Organfunktionsstörungen, die eine Intensivtherapie erfordern, oder in dieser Therapie selbst.

In unserer aktuellen Studie wollten wir speziell die Wichtigkeit einer aggressiven Intensivtherapie (Dauer der invasiven Beatmung, Nierenersatztherapie und Katecholamintherapie) auf die Langzeitprognose chirurgischer Intensivpatienten untersuchen. Hierzu betrachteten wir intensivpflichtige Patienten nach einer erfolgreichen chirurgischen und intensivmedizinischen Therapie.

Die retrospektive Analyse wurde auf der chirurgischen Intensivstation im Klinikum der LMU München, Campus Großhadern durchgeführt. Die Studie umfasste den Zeitraum vom 01. März 1993 bis zum 28. Februar 2005. Lediglich operierte Patienten, die mehr als vier Tage auf Intensivstation verbringen mussten, wurden in die Studie aufgenommen. Abhängige Variable war die 2-Jahres-Überlebenszeit der Patienten, die die Akutphase ihrer schweren Krankheit überstanden hatten. Zur Trennung der Langzeit- von der Akutphase wurde die Überlebensfunktion einer Basiskohorte von 1462 Patienten analysiert. Der Tag 164 nach Aufnahme auf die Intensivstation konnte als der Tag identifiziert werden, an dem die Überlebensfunktion vom steilen in den flachen Teil überging. 828 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt noch am Leben. Diese Patienten wurden als die Überlebenden der Akutphase betrachtet und waren Gegenstand der Auswertung.

Neben den therapeutischen Variablen, wurden für jeden Patienten Informationen bzgl. Alter, Geschlecht, Aufnahmezustand, sowie zahlreiche weitere klinische und therapeutische Parameter gesammelt. Die Konfounder-adjustierte Auswertung der Therapieeffekte basierte auf der Verwendung von Cox-ähnlichen, nicht proportionalen Hazard Modellen, die eine Berücksichtigung von Zeit-variierenden und nicht linearen Zusammenhängen erlauben.

Von den Überlebenden der Akutphase waren nach Abschluss der 2 Jahre noch 649 Patienten (78.3 %) am Leben. Es gab keinerlei Hinweis dafür, dass sich die Langzeitprognose im Zeitraum zwischen 1993 und 2005 entscheidend veränderte. Bereits in der univariaten Analyse zeigte sich, dass weder eine länger andauernde Katecholamintherapie noch die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie signifikant mit der Überlebenszeit assoziiert waren. Allerdings gab es Hinweise für einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven Beatmungstherapie und der Langzeitprognose.

Im finalen Cox-Regressions-Modell bestätigte sich dieses Bild. Auch hier stand nur die Dauer der invasiven Beatmung eindeutig in einer Beziehung zur Langzeitprognose. Der Einfluss war linear. Weiterhin konnten verschiedene andere unabhängige Determinanten für die Langzeitprognose identifiziert werden. Die zugrundeliegende Erkrankung (begrenzt oder ausgedehntes Tumorleiden) und die Lokalisation der Erkrankung (Thorax) waren in einem hohen Maß für eine schlechtere Langzeitprognose verantwortlich. Es gab ferner eine nicht-lineare Beziehung zwischen dem Alter des Patienten und der Prognose. Auch die initiale Schwere der Erkrankung (hoher Apache-II-Score am Aufnahmetag) verschlechterte die Prognose.

Zwei verschiedene Mechanismen können in Erwägung gezogen werden, um das erhöhte Langzeitrisiko in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer zu erklären. Eine Möglichkeit ist die negative Auswirkung des invasiven Beatmungsverfahrens an sich, welches über Baro-, Volu- und Atelekt-Traumen die Lunge direkt schädigen kann. Die andere Möglichkeit beinhaltet, dass die zugrunde liegende pulmonale Erkrankung (ARDS) die wahre Determinante für die Langzeitprognose darstellt. Ungeachtet des genauen Mechanismus zeigen unsere Resultate auf, dass überlebende chirurgische Intensivpatienten an einem Post-Intensiv-Syndrom leiden, das im wesentlichen bestimmt wird vom Ausmaß der vorangehenden pulmonalen Schädigung und/oder von der Dauer der invasiven Beatmung. Es sollten daher alle direkten und indirekten Versuche unternommen werden, um die Zeit der invasiven Beatmung so kurz wie möglich zu halten. Selbst eine nur geringe Verkürzung der Beatmungsdauer kann schon enorme Auswirkungen auf das Langzeitüberleben haben. Gleichzeitig besteht jedoch kein Anlass zur Sorge bei einer prolongierten Kreislauf- bzw. Nierenersatztherapie.

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Acute Physiology Score (APS).....	16
Tab. 2: Punktevergabe für das Alter des Patienten beim Apache-II-Score.....	17
Tab. 3: Chronic Health Evaluation (CHE).....	17
Tab. 4: Kriterien für das Organversagen.....	20
Tab. 5: Demographische Variablen, klinische Variablen sowie Variablen der Intensivtherapie für die Überlebenden der Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation).....	33
Tab. 6: Ergebnisse des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells für das 2-Jahres-Überleben der Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten. Aufgeführt sind nur Variablen, die nach dem AIC ausgewählt wurden.....	39

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vergleich des Langzeitüberlebens von Intensivpatienten mit Patienten einer gesunden Gesamtpopulation (Kaplan-Meier-Kurve). (1).....	6
Abb. 2: Vergleich des Langzeitüberlebens von hospitalisierten Patienten mit bzw. ohne Aufenthalt auf einer Intensivstation (Kaplan-Meier-Kurve). (2).....	7
Abb. 3: Kumulativer Anteil an Überlebenden (%) über die ersten zwei Jahre nach Aufnahme auf die Intensivstation (Gesamtkohorte = 1462 Patienten). Der Graph folgt einer exponentiellen Gleichung ($y = 1.322 + x^{-0.164}$, $R^2 = 0.977$). Der Startpunkt für die Langzeitanalyse wurde festgelegt basierend auf den Ableitungen des Graphen.....	27
Abb. 4: Univariate Assoziation zwischen Behandlungszeitraum und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.229 über alle Zeiträume, Log-Rank Test)	35

Abb. 5: Univariate Assoziation zwischen Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (NET) und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.813, Log-Rank Test).....	36
Abb. 6: Univariate Assoziation zwischen Katecholamintherapie und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.360 für III vs. I, p = 0.361 für III vs. II, Log-Rank Test).....	37
Abb. 7: Univariate Assoziation zwischen Dauer der invasiven Beatmung und 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Kaplan Meier Plot, p = 0.006 für III vs. I, p = 0.012 für III vs. II, Log-Rank Test).....	38
Abb. 8: Von Störgrößen befreite Interaktion zwischen der Dauer der Katecholamintherapie und dem 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells).....	40
Abb. 9: Von Störgrößen befreite Interaktion zwischen der Variable Alter und dem 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells).....	41
Abb. 10: Von Störgrößen befreite Interaktion zwischen dem Apache-II-Score am Aufnahmetag und dem 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, Geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells).....	42
Abb. 11: Konfounder-adjustierter, Zeit-variierender Effekt der Variable Unmittelbare postoperative Aufnahme auf das 2-Jahres-Überleben bei Patienten, die die Akutphase (164 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) überlebt hatten (n = 828, geglättete Funktion gemäß des finalen additiven Cox-ähnlichen Modells). Die X-Achse zeigt die Zeit nach Beginn der chronischen Phase an. Die chronische Phase startete nach Tag 164 nach Aufnahme auf Intensivstation (siehe Methodik).....	43

8. Literaturverzeichnis

1. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman MW, Geelhoed E, Lee KY, Webb SA. Determinants of long-term survival after intensive care. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1523-30.
2. Keenan SP, Dodek P, Chan K, Hogg RS, Craib KJ, Anis AH, Spinelli JJ. Intensive care unit admission has minimal impact on long-term mortality. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):501-7
3. Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Webb SA. Long-term survival from intensive care: a review. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1306-15.
4. Morgera S, Schneider M, Neumayer HH. Long-term outcomes after acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4 Suppl):S193-7.
5. Cox CE, Carson SS, Lindquist JH, Olsen MK, Govert JA, Chelluri L; Quality of Life After Mechanical Ventilation in the Aged (QOL-MV) Investigators. Differences in one-year health outcomes and resource utilization by definition of prolonged mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(1):R9.
6. Cox CE, Carson SS, Govert JA, Chelluri L, Sanders GD. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1918-27.
7. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, Chastre J. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring ≥ 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1373-81.
8. Pappalardo F, Franco A, Landoni G, Cardano P, Zangrillo A, Alfieri O. Long-term outcome and quality of life of patients requiring prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Apr;25(4):548-52.
9. Dragsted L: Outcome from intensive care: A five year study of 1,308 patients. *Dan Med Bull* 1991; 38:365–374
10. Niskanen M, Kari A, Halonen P: Five-year survival after intensive care—comparison of 12,180 patients with the general population. Finnish ICU Study Group. *Crit Care Med* 1996; 24:1962–1967
11. Wright JC, Plenderleith L, Ridley SA: Long-term survival following intensive care: Subgroup analysis and comparison with the general population. *Anaesthesia* 2003; 58:637–642

12. Filsoofi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Bronster D, Adams DH. Incidence, topography, predictors and long-term survival after stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2008 Mar;85(3):862-70.
13. Schneider, CP, Carol Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, Hartl WH. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective observational survival time analysis. *World J Surg* 2009 33(1):34-43
14. Fertmann, J, Wolf H, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, Hartl WH. Prognostic factors in critically ill surgical patients requiring continuous renal replacement therapy. *J Nephrol* 2008 21(6): 909-18
15. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. *Crit Care.* 2007;11(3):R55.
16. Geiger S. Einfluss der Organersatztherapie auf die Akutprognose chirurgischer Intensivpatienten. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2009
17. Garland A. Improving the ICU: part 1. *Chest.* 2005;127:2151-64
18. Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Secular trends in mortality associated with new therapeutic strategies in surgical critical illness. *Am J Surg.* 2007 Oct;194(4):535-41.
19. Schneider CP, Wolf H, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Trends in der chirurgischen Intensivmedizin. 12 Jahre Erfahrung an einer einzelnen Institution. *Chirurg.* 2006; 77: 700-8.
20. Müller, M.H., et al., Independent determinants of early death in critically ill surgical patients. *Shock*, 2008. 30(1): p. 11-6.
21. Moubarak P, Zilker S, Wolf H, Hofner B, Kneib T, Küchenhoff H, Jauch KW, Hartl WH. Activity-guided antithrombin III therapy in severe surgical sepsis: efficacy and safety according to a retrospective data analysis. *Shock* 2008
22. Wolf H. Akut- und Langzeitprognose des chirurgischen Intensivpatienten - Veränderungen über mehr als eine Dekade. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2007

23. Zilker S: Aktivitätsgesteuerte Therapie der schweren chirurgischen Sepsis mit Antithrombin III: Wirksamkeit und Risiken entsprechend einer retrospektiven Datenanalyse. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. München 2009
24. Hazinski MF, Iberti TJ, MacIntyre NR, Parker MM, Tribett D, Prion S, Chmel H. Epidemiology, pathophysiology and clinical presentation of gram-negative sepsis. *Am J Crit Care* 1993;2:224-35
25. Lowenkron SE, Niederman MS. Definition and evaluation of the resolution of nosocomial pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1992;7:271-81
26. Nathens AB, Rotstein OD. Therapeutic options in peritonitis. *Surg Clin North Am.* 1994;74:677-92
27. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med.* 2000;26:167-72
28. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. Apache II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-829
29. Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C: Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care.* 2001;5(1):31-6.
30. Evans TW. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Organised jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Societe de Reanimation de Langue Francaise, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. *Intensive Care Med.* 2001;27:166-78
31. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-8
32. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77

33. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32:858-73.
34. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471-7
35. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17
36. Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetz A, Coyle D, Heddle N, Germain M, Goldman M, Toye B, Schweitzer I, vanWalraven C, Devine D, Sher GD; Leukoreduction Study Investigators. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA*. 2003;289:1941
37. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyincx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67
38. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-71
39. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-9
40. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, Fry DE; PROWESS Surgical Evaluation Committee. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg*. 2004;188:212-20
41. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated

- Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. Crit Care Med. 2004;32:2207-18
42. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, Doig C, Putensen C, Dhainaut JF, Artigas A, Fumagalli R, Macias W, Wright T, Wong K, Sundin DP, Turlo MA, Janes J. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. Crit Care Med. 2005;33:2266-77
43. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier-Methode. Dtsch Med Wochenschr. 2002;127:T14-16
44. Kneib, T, Fahrmeir, L. A mixed model approach for geoadditive hazard regression. Scand J Stat 34: 207-228, 2007
45. Hofner B, Kneib T, Hartl WH, Küchenhoff H. Model Choice in Cox-Type Additive Hazard Regression Models with Time-Varying Effects. Department of Statistics, LMU Munich, Germany: Technical Reports, Nr. 27, 2008 URL (<http://epub.ub.uni-muenchen.de/3232/>)
46. R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria 2008 URL (<http://www.R-project.org>)
47. Brezger A, Kneib T, Lang S. BayesX - Software for Bayesian Inference in Structured Additive Regression Models. Version 1.51 (6.5.2008) URL (<http://www.stat.uni-muenchen.de/~bayesx>)
48. Brezger A, Kneib T, Lang S. BayesX: Analysing Bayesian structured additive regression models. Journal of Statistical Software 2005; 14 (11) URL (<http://www.jstatsoft.org/v14/i11>)
49. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? Eur J Epidemiol. 2004;19(8):751-60.
50. Rosenberg, AL, Hofer, TP, Strachan, C, et al Accepting critically ill transfer patients: adverse effect on a referral center's outcome and benchmark measures. Ann Intern Med 2003;138, 882-890
51. Combes, A, Luyt, CE, Trouillet, JL, et al Adverse effect on a referral intensive care unit's performance of accepting patients transferred from another intensive care unit. Crit Care Med 2005;33,705-710

52. Kahn JM, Kramer AA, Rubenfeld GD. Transferring critically ill patients out of hospital improves the standardized mortality ratio: a simulation study. *Chest* 2007 Jan;131(1):68-75.
53. Bagshaw SM. The long-term outcome after acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2006 Dec;12(6):561-6.
54. Palevsky PM, Metnitz PG, Piccinni P, Vinsonneau C. Selection of endpoints for clinical trials of acute renal failure in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Dec;8(6):515-8.
55. Laupland K, Zygun D, Doig C, et al. One-year mortality of bloodstream infection-associated sepsis and septic shock among patients presenting to a regional critical care system. *Intensive Care Medicine* 2005; 31:213–219.
56. Perl T, Dvorak L, Hwang T, Wenzel R. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274:338–345
57. Render ML, Deddens J, Freyberg R, Almenoff P, Connors AF Jr, Wagner D, Hofer TP. Veterans Affairs intensive care unit risk adjustment model: validation, updating, recalibration. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1031-42.
58. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004104.
59. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, Sen A, Hawkes CA, Soares B, Burns KE, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD005351.
60. Garland A, Dawson NV, Altmann I, Thomas CL, Phillips RS, Tsevat J, Desbiens NA, Bellamy PE, Knaus WA, Connors AF Jr; SUPPORT Investigators. Outcomes up to 5 years after severe, acute respiratory failure. *Chest* 2004 Dec;126(6):1897-904.
61. Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD003844.
62. Zilberberg MD, de Wit M, Pirone JR, Shorr AF. Growth in adult prolonged acute mechanical ventilation: implications for healthcare delivery. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1451-5.

63. Bagshaw SM, Mortis G, Doig CJ, et al: One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: A population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:402–409
64. Schiff H, Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jul;23(7):2235-41.
65. Luckraz H, Gravenor MB, George R, et al: Long and short-term outcomes in patients requiring continuous renal replacement therapy post cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:906–909
66. Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med.* 2000 Dec;26(12):1824-31.
67. Latronico N, Guarneri B. Critical illness myopathy and neuropathy. *Minerva Anesthesiol.* 2008 Jun;74(6):319-23.
68. Kahn JM, Angus DC. Health policy and future planning for survivors of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2007 Oct;13(5):514-8.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang H. Hartl, zum einen für die Aufgabenstellung und zum anderen für seine außerordentlich engagierte Betreuung. Ohne seine einmalige Unterstützung wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Besonders danken möchte ich auch meinem Kommilitonen, Herrn Simon Geiger, für die außergewöhnlich gute und konstruktive Zusammenarbeit bei der Erhebung der Langzeitdaten.

Dem Direktor des Klinikums Großhadern, Prof. Dr. med. Dr. h.c. K.-W. Jauch, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Annahme der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Küchenhoff und seinem Team Helga Biermeier, Claudia Flexeder, Annett Röhr und Anika Witt vom Institut für Statistik der LMU München danke ich für die intensive Hilfe bei der statistischen Auswertung unserer Daten.

Ich danke meiner Mutter, die mich mein ganzes Leben lang unterstützt hat, sowie meinem Patenonkel Herrn Dieter Oestreich. Er hat mich mein Leben lang begleitet und ohne seine Hilfe wären diese Arbeit und mein Studium nicht möglich gewesen. Aus diesem Grund widme ich ihm diese Doktorarbeit.

10. Lebenslauf

Name: Johannes Miesen
Geburtsdatum: 15.03.1982
Geburtsort: Frankfurt am Main
Familienstand: ledig

1988 – 1992: Grundschule Bad Nauheim
1992 – 2001: St. Lioba Gymnasium Bad Nauheim
2002: Zivildienst bei der Johanniter Unfallhilfe e.V., Bad Nauheim
2002 – 2009: Studium der Humanmedizin an der LMU München
2008 – 2009: Praktisches Jahr:
Klinikum Neuperlach (Innere Medizin)
Concord Hospital, University of Sydney, Australia (Innere Medizin)
Klinikum Neuperlach (Chirurgie)
Klinikum Starnberg (Wahlfach Anästhesiologie)

05/2009: Ablegung des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung