

Technische Universität München

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie
am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Ruland)

Point-of-Care-Messungen zur Erhebung der Prävalenz von Säure-Basen-Störungen und Mortalitätsprädiktion in der Intensivmedizin

Norman Kaspar Moser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:	apl. Prof. Dr. P. B. Lupp Univ.-Prof. Dr. J. Ruland

Die Dissertation wurde am 16.12.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Point of Care-Testing	7
1.1.1. Einsatzmöglichkeiten	8
1.1.2. Vorteile und Nachteile	8
1.1.3. Einsatz von POCT am Klinikum rechts der Isar der TU München	10
1.2. POCT in der Intensivmedizin	10
1.3. Mortalitätsprognose in der Intensivmedizin	11
1.4. Der Säure-Basen-Haushalt	12
1.4.1. Theoretische Modelle des Säure-Basen-Haushaltes	13
1.4.2. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes	16
1.4.3. Therapie von Säure-Basen-Störungen	17
1.5. POCT und Qualitätsmanagement	18
1.6. Problemstellung	19
2. Material und Methoden	21
2.1. Verwendete POCT-Geräte	21
2.1.1. Bayer Rapid Series und RAPIDComm/RAPIDLink	21
2.1.2. Roche Accu-Chek und Roche DataLinkPOC	21
2.2. Messprinzipien	21
2.2.1. Blutgase, Elektrolyte, Laktat und Hämoglobinformen	21
2.2.2. Blutzucker	23
2.2.3. Errechnete Werte	24
2.3. Datengewinnung	25
2.3.1. Blutgaswerte	25
2.3.2. Blutzuckerwerte	26
2.3.3. Datenaufbereitung	26
2.4. Klassifikation der Störungen des Säure-Basen-Haushaltes	27
2.5. Statistische Auswertung	28
3. Resultate	31
3.1. Datensatzbeschreibung	31
3.2. Demographische Daten: Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer	32
3.3. Messbereiche der arteriellen Blutparameter	33
3.3.1. Säure-Basen-Werte	33
3.3.2. Laktatkonzentration	34
3.3.3. Blutwerte	37

Inhaltsverzeichnis

3.3.4.	Blutglukosekonzentration	37
3.4.	Prävalenz der Säure-Basen-Störungen	39
3.4.1.	Auswertung des ersten Messwertes	39
3.4.2.	Auswertung des schlechtesten Ergebnisses der ersten vier Stunden	39
3.5.	Mortalität	41
3.5.1.	Säure-Basen-Störungen	41
3.5.2.	Einweisende Klinik	42
3.5.3.	Blutglukosekonzentration	43
3.6.	Prädiktive Faktoren zur Mortalität	46
3.6.1.	Signifikante Einflussfaktoren der ersten Blutgasanalyse	46
3.6.2.	Signifikante Einflussfaktoren der schlechtesten Blutgasanalyse der ersten vier Stunden	46
3.6.3.	Signifikante Einflussfaktoren unter Einschluss aller vorhandenen Messparameter	47
3.6.4.	Einfluss der verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten des Basenüberschusses	48
3.6.5.	Einfluss der verschiedenen Berechnungsformeln auf die Mortalität	48
3.7.	Mortalität in Abhängigkeit von der Laktatkonzentration	48
3.8.	Einfluss des Alters und des Geschlechtes auf die Mortalität	50
4.	Diskussion	53
4.1.	Mortalitätsprädiktion in der Intensivmedizin, Scoring-Systeme und POCT	53
4.2.	Säure-Basen-Störungen	55
4.3.	Weitere Mortalitätsprädiktoren	58
4.4.	Limitationen	61
5.	Zusammenfassung	63
A.	Anhang	73
A.1.	Python-Skripte	73
A.2.	Visual Basic-Module	79
A.3.	SQL-Skripte	82
	Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA *analysis of variances*

APACHE *acute physiology and chronic health evaluation score*

BE *base excess, Basenüberschuss*

Hct *Hämatokrit*

ctHb *Hämoglobingehalt*

INR *international normalized ratio*

pCO₂ *Partialdruck des Kohlenstoffdioxides*

pO₂ *Partialdruck des Sauerstoffes*

POC *point of care*

POCT *point of care testing*

SQL *structured query language*

1. Einleitung

Die Labordiagnostik direkt am Krankenbett ist eine Variante der Laboratoriumsmedizin und wesentlich durch die erst in der Moderne erreichte Miniaturisierung der Geräte und die Entwicklung transportabler Verfahren bestimmt. Die Diagnostik am Krankenbett in unmittelbarer Nähe zum Patienten (*point of care* (POC)) stellt eine stark wachsende Handlungsoption im kontinuierlichen Wechselspiel von Diagnostik und Therapie dar [Howanitz 1987; Luppá 2012].

Auch im historischen Rückblick zeigt sich das Bedürfnis, Diagnosen schnell, frühzeitig und am Ort des Geschehens stellen zu können. Der erfahrene Mediziner nutzte stets primär die gezielte Anamnese und die detaillierten Inspektion. Im weiteren Weg in der Diagnosefindung kamen die manuellen Untersuchungen sowie technische Untersuchungen des Patienten, seiner Organe und körperlichen Systeme zur Anwendung. Dieses analytische Vorgehen versetzte ihn in die Lage, auf Fragen des Patienten kompetente und zutreffende Antworten zu finden. Es wurde möglich eine eigene Verdachtsdiagnose zu stellen und zu bestätigen, therapeutische Maßnahmen einzuleiten, zu kontrollieren und zu optimieren.

1.1. Point of Care-Testing

Zu jeder Zeit gab es zahlreiche Tests, die einfach und robust genug waren, um unmittelbar beim Patienten angewandt zu werden. Gleichzeitig gab es aber andere Testverfahren, die aufgrund ihrer technischen Komplexität nicht am Ort des Geschehens durchzuführen waren. Der Begriff Labortest entstand zu der Zeit, als der technische Umfang, die dazu nötigen Gerätschaften sowie das zur Bedienung und Auswertung erforderliche labortechnische Spezialwissen immer umfangreicher und wichtiger wurden.

Seit Jahren steigt die Zahl der Analysen, die am Patientenbett oder in unmittelbarer räumlicher Nähe zum Patienten durchgeführt werden, kontinuierlich an. Die patientennahe Sofortdiagnostik (*point of care testing* (POCT)) begann ursprünglich dort, wo in der Klinik bei lebensbedrohlichen Notfallsituationen so zeitnah wie möglich aus Laborwerten direkte therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden mussten. Definitionsgemäß wird unter POCT die Einzelmessung von quantitativen oder halbquantitativen Größen verstanden, die keine Probenvorbereitung und keine Pipettierschritte erfordern. Es werden gebrauchsfertige Reagenzien sowie einfach zu bedienende Messgeräte verwendet und die Untersuchungen finden außerhalb eines Zentrallabors statt [Messner 2005].

1. Einleitung

Die Vorteile dieses Vorgehens wurden schnell auch im ambulanten sowie im Lifestyle-Bereich erkannt. So kann die Kontrolle und Individualisierung der Therapie von Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus im häuslichen Bereich bereits selbstständig durch den Patienten erfolgen. Auch das Monitoring kontrollbedürftiger dauerhafter Medikamentengabe (beispielsweise orale Antikoagulation durch Vitamin-K-Antagonisten) ist in Eigenkontrolle durch den Patienten dadurch ermöglicht worden.

1.1.1. Einsatzmöglichkeiten

Blutglukose- und Blutgasbestimmungen werden heute zum großen Teil direkt am POCT-Gerät durchgeführt. Durch die Einführung von Vollblutsensoren zur Erfassung diagnostischer Parameter kommt ein wachsendes Spektrum von hämatologischen und hämostaseologischen Untersuchungen laufend hinzu. Zusätzlich zu den bereits länger bekannten Sensoren zur Bestimmung verschiedener Messwerte des Säure-Basen-Haushaltes wie pH-Wert oder Blutgassensoren sind mittlerweile auch zahlreiche Geräte zur Ermittlung weiterer diagnostischer Werte aus dem Vollblut vorhanden. Dazu zählen beispielsweise die Bestimmung von Elektrolyten und Laktat sowie die Bestimmung der Blutglukose oder der Gerinnungsparameter (Quick-Wert bzw. *international normalized ratio* (INR)).

Diese Entwicklung steht einerseits in Kontrast zu der in der letzten Zeit zu beobachtenden Zentralisierung der Laboratoriumsmedizin, andererseits wird aber gerade durch die Möglichkeit, Notfallanalysen schnell und patientennah durchzuführen, die Voraussetzung für eine stärkere Zentralisierung der Laboranalytik geschaffen. Beispielsweise kann so die Not- und Eilfalldiagnostik durch POCT unmittelbar vor Ort, die Routine- und Spezialanalytik in spezialisierten Zentrallaboren durchgeführt werden.

Mehrere Studien [Montagnana 2009; Ryan 2010] belegen die Vorteile der zunehmenden Verbreitung von POCT auch in Bereichen außerhalb von Krankenhaus und Arztpraxis. So konnte nachgewiesen werden, dass das Angebot von Apotheken, bei ihren Kunden mittels POCT die Cholesterinkonzentration zu bestimmen und im Folgenden die erforderliche medikamentöse Behandlung zur Lipidsenkung zu übernehmen, positiv aufgenommen wurde und zu einer signifikanten Verringerung der Cholesterinwerte innerhalb der untersuchten Gruppe führte [Bluml 2000; Mahtabjafari 2001; Nola 2000; Peterson 2004; Till 2003]. Allein das Wissen um einen auffälligen Messwert führt häufig zu einem erhöhten Gesundheitsbewusstsein der Betroffenen mit allen daraus resultierenden Konsequenzen, einschließlich des dann fälligen Arztbesuchs.

1.1.2. Vorteile und Nachteile

Grundsätzlich stehen sich die patientennahe Sofortdiagnostik und die Hochdurchsatzanalytik in Zentral- und Großlaboratorien nur scheinbar entgegen [Drenck 2001]. POCT erscheint als ein hilfreiches zusätzliches Instrument für die Krankenversorgung, welches

die konventionelle Laboranalytik jedoch nicht ersetzen kann. In der Zukunft ist zu erwarten, dass die technologische Weiterentwicklung und die Massenproduktion von POCT-Geräten und POCT-Verfahren zur weiteren Verbreitung im medizinischen Alltag beitragen werden.

Analytische und diagnostische Vorteile, die sich aus der Anwendung von POCT-Verfahren ergeben, sind überwiegend auf die kürzere Bearbeitungszeit zurückzuführen, die Zeit also, die zwischen der Anforderung des Tests und dem Erhalt des diagnostischen Befundes vergeht (*turn around time*). Diese Zeit verkürzt sich im Wesentlichen durch den Wegfall des Probentransports, da die Diagnostik in Patientennähe erfolgt, und der Probenbearbeitung, da meist Vollblutproben verwendet werden. Durch den Wegfall des Probentransports entstehen bei instabilen Analyten weniger präanalytische Probleme.

Die Antwortzeiten von 30 bis 120 Minuten die typischerweise von einem durchschnittlichen Krankenhauslabor erreicht wurden [Hawkins 2007; Scott 2000] erschienen früher für die ärztliche Entscheidungsfindung im Allgemeinen als völlig ausreichend. Diese Situation hat sich heute teilweise geändert. Gleichzeitig führt dieser wichtigste Vorteil der POC-Diagnostik, nämlich die rasche Verfügbarkeit der Messwerte, im Krankenhaus dennoch nicht zwangsläufig zu medizinischen oder ökonomischen Vorteilen [Kendall 1998; Parvin 1996; van Heyningen 1999]. Dies ist häufig darauf zurückzuführen, dass eine durch POCT verkürzte *turn around time* einer nach wie vor unverändert langen therapeutischen *turn around time* gegenübersteht, d. h. der Zeit von der Blutentnahme bis zur therapeutischen Konsequenz, die sich aus dem Messergebnis ergibt [Scott 2000; Tsai 1994]. Konkrete Untersuchungen zur Frage, ob die vielfach der POC-Diagnostik zugesprochenen Vorteile tatsächlich zu einer Verbesserung der Krankenversorgung führen, existieren allerdings in geringem Umfang. Des Weiteren fanden diese wenigen Studien keinerlei statistisch signifikante Unterschiede in den Outcome-Kriterien [van Heyningen 1999].

Den vorhandenen Vorteilen des POCT stehen jedoch auch einige Nachteile gegenüber. Durch den aufgrund der schnellen Verfügbarkeit oft unkritischen Einsatz der Geräte sind an erster Stelle erhöhte Kosten zu nennen. Weiterhin sind durch den Einsatz gebrauchsfertiger und damit teurer Reagenzien mit zudem beschränkter Haltbarkeit die Kosten für die einzelne Messung höher als die entsprechende Analyse im Zentrallabor. So haben Messungen im Zentrallabor teilweise nur ein Zehntel der Kosten [Messner 2005].

Oftmals werden unterschiedliche Bestimmungsmethoden zwischen verschiedenen Geräten und den dezentralen Analysenautomaten eines Zentrallabors verwendet so dass die Vergleichbarkeit der Messwerte kritisch überprüft werden muss.

Durch die oft nicht ausreichende Einweisung der zahlreichen verschiedenen Benutzer kommt es zu häufigen Fehlern in der Präanalytik, der Bedienung der Geräte sowie der korrekten Dokumentation der Patientendaten. Dadurch sind zahlreiche Analyseergebnisse retrospektiv nicht mehr eindeutig einem Patienten zuzuordnen und es geschehen häufige falsche Übertragungen in die Patientenakten (bis ca. 3 % [Messner 2005]).

1. Einleitung

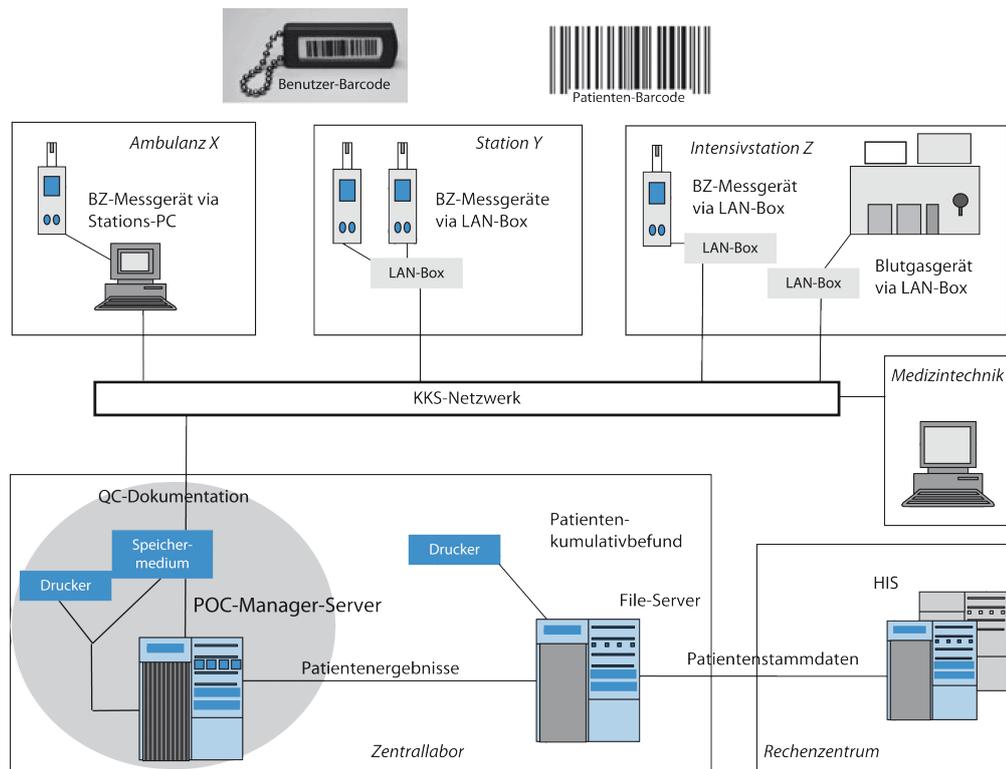


Abbildung 1.1.: Anbindung der dezentralen POCT-Geräte im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (aus Luppä [2012]).

1.1.3. Einsatz von POCT am Klinikum rechts der Isar der TU München

Aus den zahlreichen Möglichkeiten und vielfältigen Einsatzbereichen des *point of care testing* beschränkt sich diese Arbeit auf die am Klinikum rechts der Isar verwendeten dezentralen Blutgasanalyse-Geräte der Bayer Rapid-Serie. Diese sind über das Kliniknetzwerk mit dem zentralen POCT-Server des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie verbunden.

Über dieselbe Netzwerkarchitektur sind die auf allen Stationen vorhandenen Roche Accu Geräten zur Bestimmung der kapillären Glukosekonzentration an die zentralen Server angebunden.

1.2. POCT in der Intensivmedizin

In den letzten Jahren kam es in Krankenhäusern – schwerpunktmäßig in den Vereinigten Staaten von Amerika, aber auch in Deutschland – zu einer wachsenden Bedeutung

1.3. Mortalitätsprognose in der Intensivmedizin

des POCT. Vor allem in der Akutmedizin, in der Intensiv- und Notfallmedizin sowie im operativen Bereich in den Operationssälen und Aufwächerräumen wird POCT eingesetzt.

Auf Intensivstationen werden schwerstkranke und vital bedrohte Patienten behandelt, deren Zustand sich jederzeit und unvorhergesehen ändern kann. Zur Überwachung der Patienten und zur unmittelbaren Entscheidung über ihre Behandlung sind neben den üblichen Herz-Kreislauf-Parametern, dem Oxygenierungsstatus und dem Säure-Basen-Haushalt des Blutes oft weiterführende laborchemische Untersuchungen erforderlich. Die benötigten Untersuchungen werden sowohl im Zentrallabor als auch in der Intensivstation mittels POCT durchgeführt.

Die Verkürzung der *turn around time* zwischen der Indikationsstellung einer laborchemischen Untersuchung und der Verfügbarkeit des Ergebnisses ist gut belegt [Kilgore 1998; Müller 1999; Nichols 2000; Parvin 1996; Schlüter 2003; van Heyningen 1999]. Die *turn around time* beträgt bei POCT bis 15 Minuten [Nichols 2007], ein Zentrallabor kann in der Regel trotz Einsatzes einer Rohrpost und einer Online-Befundübermittlung [Zander 2002] diese Zeit nicht erreichen.

1.3. Mortalitätsprognose in der Intensivmedizin

Mortalitätsprognosen sind in der Intensivmedizin von Bedeutung um Aussagen zur statistischen Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patientenkollektivs zu ermöglichen. Anwendung finden derartige Vorhersagen weniger zur Erstellung einer individuellen Prognose, sondern in erster Linie im Rahmen klinischer Studien bei der risikoadaptierten Patientenstratifizierung oder bei morbiditätsbezogenen Therapieempfehlungen. Unterschiedliche Methoden können zur Mortalitätsprognose angewendet werden. Klassischerweise wird eine Prognose anhand klinischer Erfahrungswerte durch den behandelnden Arzt erstellt [Sinuff 2006]. Neuere Verfahren zur Erhebung einer Mortalitätsprognose stellen die Verwendung von standardisierten Scoringssystemen dar. Derartige Scoringssysteme ermitteln einen patientenbezogenen Punktwert („*score*“), der mit dem Mortalitätsrisiko korreliert wird. Bei der Entwicklung eines Scoringystems werden anhand eines umschriebenen Patientenkollektivs zunächst die Punktwerte mit dem untersuchten Endpunkt korreliert. Dieser Endpunkt ist in der Intensivmedizin aller Regel nach die Überlebenswahrscheinlichkeit oder das Mortalitätsrisiko. In einer zweiten Phase folgt die Validierung des Scoringystems. Zahlreiche verschiedene Scoringssysteme werden klinisch angewendet, je nach verwendetem System werden unterschiedliche Parameter des Patienten oder Spezifika der Therapie zur Berechnung des Punktwertes herangezogen. An patientenbezogenen Parametern werden typischerweise physiologische und laborchemische Daten berücksichtigt. Abhängig vom verwendeten System geht meist ein erheblicher Zeit- und Personalaufwand mit der Erhebung eines Scores einher, zumal dann wenn Parameter im zeitlichen Verlauf oder zusätzlich zu routinemäßig erhobenen Daten erhoben werden müssen. Forschungsinteressen umfassen daher einerseits die Vereinfachung von Scoringssystemen als auch Bestrebungen sich für die Erhebung von

1. Einleitung

Mortalitätsprognosen auf in der klinischen Routine erhobenen Parameter zu beschränken. Von großem Interesse ist insbesondere auch eine schnelle Prognoseerstellung anhand patientenbezogener objektiver Parameter, beispielsweise durch die Verwendung von Laborparametern, welche schnell, idealerweise innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme verfügbar sind. Durch die geringe *turn around time* der *point-of-care*-Diagnostik steht eine Methodik zur Verfügung die die Erhebung vieler Laborparameter bereits im Rahmen der Erstversorgung und noch vor Hospitalisierung des Patienten ermöglicht.

Auch der Säure-Basen-Haushalt lässt sich mittels POCT-Verfahren analysieren. In der Notfall- und Intensivmedizin spielen die Diagnostik und Therapie von Störungen des Säure-Basen-Haushalts eine zentrale Rolle. Die Diagnostik des Säure-Basen-Haushalts erfolgt mittels einer Blutgasanalyse der Partialdrücke von Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$) und einer pH-Messung.

1.4. Der Säure-Basen-Haushalt

Die Aufrechterhaltung des pH-Wertes in einem engen Normbereich ist für die Protein- und Organfunktionen wesentlich, weswegen der Organismus bemüht ist, diesen pH-Wert im Intra- und Extrazellularraum konstant zu halten. Der menschliche Organismus produziert physiologisch ständig anfallende sauren Stoffwechselprodukte in Form von nicht flüchtigen Säuren (organische Säuren wie Milchsäure und Ketone, Schwefel- und Phosphorsäuren) und großer Mengen flüchtiger Säuren (Kohlensäure). Bei akuten oder chronischen Erkrankungen treten zusätzliche krankheitsbedingte und iatrogene Störungen des Säure-Basen-Haushalts auf. Der Körper hat dieser konstant drohenden Übersäuerung gegenzusteuern, hierbei stehen drei Korrektursysteme zur Verfügung: die Puffersysteme des Blutes, die Eliminationsorgane Lunge und Niere und die Leber zur der Einsparung von Bikarbonat.

Der im Blut gemessene pH-Wert ist der negativ dekadische Logarithmus der gelösten H^+ -Ionen und beträgt intrazellulär 6,8, im Extrazellularraum liegt dagegen ein pH zwischen 7,36 und 7,44 vor. Durch Puffersysteme des Blutes wird die Konzentration der Protonen intra- und extrazellulär konstant gehalten.

Im Inneren der Zelle spielt die Carboanhydrase eine wesentliche Rolle zum Erhalt des Gleichgewichts, da es die Hydratisierung von CO_2 zu Kohlensäure katalysiert. Die dabei freigesetzten H^+ -Ionen werden vom Hämoglobin gepuffert, während Bikarbonat im Austausch gegen Chlorid die Erythrozyten verlässt. Ein Teil des Kohlenstoffdioxids reagiert direkt mit den Aminogruppen des Hämoglobins zur Carbaminoverbindung.

Das extrazelluläre Puffersystem des Plasmas stellt ca. 20 % der Gesamtpufferkapazität dar. Es setzt sich aus der Kohlensäure H_2CO_3 mit der korrespondierenden Base HCO_3^- , dem primären Phosphat H_2PO_4^- (korrespondierende Base HPO_4^{2-}) sowie aus Proteinen mit deren dissoziierbaren Gruppen (Histidin, Glutaminsäure, Lysin) zusammen.

Das wesentliche Eliminationsorgan der flüchtigen Säuren ist die Lunge durch die Abatmung von Kohlenstoffdioxid. Das im Stoffwechsel anfallende Kohlenstoffdioxid wird überwiegend physikalisch gelöst und gelangt dann aus der Zelle über das Interstitium in die Kapillaren. Hier wird CO_2 im Blut gelöst (zu 90 % als HCO_3^-) in die Lunge transportiert. In einer Rückreaktion der Carboanhydrase-Reaktion wird wieder CO_2 gebildet, welches in die Alveolen diffundiert und abgeatmet wird (Eliminationskapazität 25 000 mmol/Tag, kurzfristig auf das Zehnfache steigerbar).

Die nichtflüchtigen Säuren entstehen im Protein- und Lipidstoffwechsel und werden über die Niere ausgeschieden (Säureeliminationskapazität ca. 70 mmol/Tag, innerhalb weniger Tage steigerbar auf 400 mmol/Tag). In der Niere können H^+ -Ionen gegen Na^+ -Ionen ausgetauscht und ausgeschieden werden. Die H^+ -Ionen werden so zu einem geringeren Teil direkt freigesetzt, der größere Teil wird gebunden an Puffersubstanzen in das Tubuluslumen abgegeben. Hierbei stehen der Niere drei Mechanismen zur Verfügung: die Bikarbonat-Reabsorption, die eng mit der H^+ -Sekretion und den tubulären Transporten von Natrium, Kalium und Chlorid verknüpft ist, die Phosphatpufferung, bei der sich H^+ -Ionen mit HPO_4^{2-} unter Bildung von H_2PO_4^- verbindet, sowie die Ammoniogenese, bei der sich die H^+ -Ionen an Ammoniak (welches von der Niere laufend aus dem Abbau von Aminosäuren produziert wird) unter Bildung von Ammonium-Ionen NH_4^+ binden. Ein erhöhter (bzw. erniedrigter) Partialdruck des Kohlenstoffdioxides ($p\text{CO}_2$) im Plasma führt zu einer Erhöhung (bzw. Erniedrigung) der H^+ -Sekretion und damit auch der HCO_3^- -Resorption, welche wiederum Einfluss auf die Kompensation respiratorischer Störungen nimmt.

Eine weitere Rolle in der Steuerung des Säure-Basen-Haushaltes nimmt die Leber ein. Eine der wesentlichsten Funktionen der Leber ist die Entgiftung des im Intestinum entstehenden Ammoniaks durch den Harnstoffzyklus und den Glutamatzyklus. Der in der Periportalzone der Leber lokalisierte Harnstoffzyklus verbraucht zur Bildung von Harnstoff Bikarbonat. Durch diesen Zyklus nicht entgiftetes Ammoniak wird in den perivenösen Zellen durch den Glutamatzyklus endgültig abgebaut, wobei Glutaminsäure zu Glutamin umgesetzt wird. Bei Mangel an Bikarbonat, d. h. bei metabolischer Azidose, erfolgt zur Eliminierung von Ammoniak eine Verschiebung vom Harnstoffzyklus hin zum Glutamatzyklus. Dabei werden geringe Mengen Bikarbonat eingespart und dem Organismus zur Verfügung gestellt.

1.4.1. Theoretische Modelle des Säure-Basen-Haushaltes

Traditionelles Modell

Das traditionelle Säure-Basen-Modell basiert chemisch auf der Formel nach Henderson und Hasselbalch [Henderson 1909] und wurde von Siggaard-Andersen [1988] und Schwartz [1963] zur klinischen Verwendung weiter aufbereitet. Der Säure-Basen-Haushalt befasst sich unabhängig vom verwendeten Modell mit arteriellem Blut und beruht auf der Messung des pH Wertes und des Partialdruckes des Kohlenstoffdioxides im Blut.

1. Einleitung

Referenzbereiche	
HCO ₃ ⁻	22 – 26 mmol/l
Basenexzess	-2 – +3 mmol/l
sO ₂	90 – 96 %
Anionenlücke	8 – 16 mmol/l
pH	7,37 – 7,43
pCO ₂	36 – 44 mmHg
pO ₂	65 – 100 mmHg

Tabelle 1.1.: Normalwerte

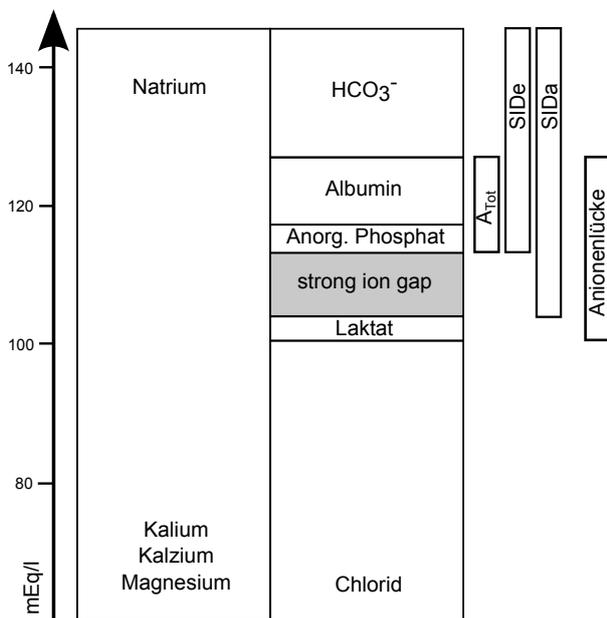
Die medizinische Säure-Basen-Analyse basiert mittlerweile auf der direkten Bestimmung des pH-Wertes sowie des Partialdruck des Kohlenstoffdioxides im kapillären oder arteriellen Vollblut durch POCT-Messungen. Der Partialdruck des Sauerstoffes wird ebenfalls meist mitbestimmt. Aus diesen Messwerten werden weitere errechnet. Die Beurteilung der respiratorischen Komponente des Säure-Basen-Haushaltes erfolgt anhand des pCO₂, die metabolischen Komponente ist durch die Standardbikarbonatkonzentration [HCO₃⁻] gekennzeichnet, welche aus pH und pCO₂ errechnet wird.

Eine in der Routine gleichwertige Alternative zur Beurteilung der metabolischen Komponente ist der Basenexzess (Basenüberschuss, *base excess*), der das Fehlen oder der Überschuss von Basen in der Einheit „mmol/l“ im Extrazellulärraum angezeigt. Die Sauerstoffsättigung sO₂ wird aus dem Partialdruck des Sauerstoffes (pO₂) und dem pH-Wert ermittelt und liegt regelhaft zwischen 90–96 %. Die Anionenlücke ist in der Literatur ein häufig beachteter Parameter [Abdulraof Menesi 2011; Chawla 2008; Oh 2010] und beschreibt die messtechnisch erfasste Differenz zwischen den im Blut gelösten positiven und negativen Ionen. Da routinemäßig nicht alle Kationen und Anionen die zur Isoionie beitragen, gemessen werden, ist sie hauptsächlich durch anionisch wirkende Proteine, Sulfate, Phosphate und andere organische Anionen verursacht. Die Beurteilung der Anionenlücke ist intensivmedizinisch von Bedeutung zur Differenzierung der metabolischen Azidose und zur Diagnostik von Verschiebungen der Ionenkonzentrationen. Eine Zunahme der Anionenlücke zeigt durch erhöhte Säureproduktion oder verminderte Ausscheidung einen Überschuss organischer Säuren (z. B. Laktat oder Ketonkörper) an, die Bikarbonat als Puffer verbrauchen (metabolische Azidose). Bei einem verstärkten Verlust von Bikarbonat (renale tubuläre Azidose, beispielsweise durch Darmfisteln oder durch Diarrhoe) bleibt die Ionenlücke durch eine verstärkte Retention von Chlorid normal.

Stewart's Approach

Der Kanadier Peter Stewart begründete Anfang der 1980er Jahre ein alternatives Säure-Basen-Modell welches nach einigen Modifikationen als *Stewart's approach* bekannt wurde [Stewart 1981, 1983]. Das Modell unterscheidet sich sowohl in den zugrundeliegenden

chemischen Ideen als auch in der Nomenklatur der Störungen des Säure-Basen-Haushaltes vom traditionellen Modell. Nach Stewart ist der pH-Wert nicht als eigenständiger Parameter, sondern lediglich als Funktionsergebnis anderer primär unabhängiger Parameter zu interpretieren. Neben dem Partialdruck des Kohlenstoffdioxides definierte Stewart hierzu die *strong ion difference* (SID) als numerische Differenz der in Lösung vollständig dissoziierten (starken) Kationen und Anionen sowie die Summe der nicht vollständig dissoziierten (schwachen) Anionen als A_{Tot} als die unabhängigen Variablen des Säure-Basen-Haushaltes. Bei der Betrachtung von Blutplasma spielen die darin enthaltenen Globuline nur eine geringe Rolle, so dass im Wesentlichen Albumin und anorganisches Phosphat zu den negativen Ladungen der A_{Tot} beitragen [Figge 1991; Rehm 2004].



Bei der klinischen Betrachtung muss die apparente SID (= SID_a), welche sich aus den gemessenen Elektrolyten Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻ und Laktat errechnen lässt, unterschieden werden von der effektiven SID (= SID_e). Diese berechnet sich aus der Summe des Bikarbonates HCO₃⁻ mit der A_{Tot} (der Summe der Albumin- und Phosphatkonzentration).

Wenn im Plasma keine ungemessenen, d. h. der herkömmlichen Laboranalyse nicht zugängliche, starke Anionen vorhanden sind, so ist die SID_a gleich der SID_e, andernfalls tritt eine numerische Differenz auf, welche als *strong ion gap* (SIG) bezeichnet wird. Diese findet ihre Entsprechung in der Anionenlücke des traditionellen Modells. Da dort jedoch

die schwachen Säuren Albumin und Phosphat sowie die starken Ionen Ca²⁺, Mg²⁺ und Laktat nicht berücksichtigt werden, ist die SIG ein besseres Maß für die tatsächlich ungemessenen Anionen als die Anionenlücke.

Der wesentliche Unterschied zum traditionellen Säure-Basen-Modell liegt in der Vorstellung, dass die Zugabe oder Wegnahme von Säure oder Base per se den pH-Wert nicht verändert [Kellum 2000]. Der postulierte chemische Mechanismus zur Bestimmung des pH-Wertes, ist eine Veränderung der Dissoziation des Wassermoleküls [Corey 2003; Kaplan 2005a; Kellum 2000]: Eine Verminderung der SID_e bedroht die Elektroneutralität des Plasmas, weshalb durch eine verstärkten Dissoziation von Wasser gegengesteuert wird. Beide Postulate sind eine Folge der mathematischen Ableitung der abhängigen Parameter von den unabhängigen hergeleitet und aus chemischer Sicht nur unzureichend begründbar, teilweise fragwürdig und sehr umstritten.

1. Einleitung

Das Stewart-Modell bietet jedoch insbesondere bei der Betrachtung von metabolischen azidotischen Störungen sowie bei der Beurteilung von gleichzeitig ablaufenden Azidosen und Alkalosen gegenüber dem traditionellen Modell Vorteile. Dadurch kommt das Stewart-Modell trotz der Angriffspunkte im theoretischen Unterbau in der Klinik seit den 1990er Jahren vermehrt zu Anwendung.

1.4.2. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Pathophysiologische Zustände mit azidifizierender Wirkung werden als Azidosen bezeichnet, Zustände mit alkalinisierender Wirkung als Alkalosen. Eine effektive Erniedrigung des pH-Wertes des Blutes unter den Normbereich wird als Azidämie, eine effektive Erhöhung als Alkalämie bezeichnet. Die zugrunde liegende chemische Vorstellung von Säure-Basen-Störungen nach dem traditionellen Modell beruht auf der Zugabe von Säure oder die Wegnahme von Base als Ursache von Azidosen und auf der Zugabe von Base oder die Wegnahme von Säure als Ursache von Alkalosen.

Aufgrund der Eliminationsorgane unterscheiden wir zwischen metabolischen und respiratorischen Störungen. Die Kompensationen der Störungen des Säure-Basen-Haushaltes verlaufen gegensinnig, d. h. metabolische Störungen werden respiratorisch und respiratorische Störungen metabolisch kompensiert.

Metabolische Azidose

Die häufigste Störung im Säure-Basen-Haushalt ist die metabolische Azidose, die auf einer Erhöhung der fixen Säuren im Blut beruht. Durch die absolute oder relative Vermehrung der H^+ -Ionen sinkt das Serumbikarbonat aus den Pufferspeichern und somit zur Absenkung des pH-Wertes führt. Diese wiederum bewirkt im Gehirn eine vermehrte Stimulation des Atemzentrums, wodurch es zur respiratorischen Kompensation kommt (Hyperventilation, dadurch vermehrte Abatmung von Kohlenstoffdioxid über die Lunge, Kussmaul-Atmung). Weiterhin führt die Azidose zur Vasodilatation mit Hypotonus und zu einer Verminderung der Herzkraft mit Abnahme des Herz-Minuten-Volumens, welche sich aber aufgrund der begleitenden sympathischen Reaktion erst bei pH-Werten unter 7,2 manifestiert. Eine klinisch relevante Komplikation ist die Hyperkaliämie. Durch die Erhöhung der extrazellulären H^+ -Konzentration durch die Azidose kommt es zum Austausch von H^+ und K^+ zwischen Extrazellular- und Intrazellularraum, somit ist die intrazelluläre Abnahme des K^+ und die extrazelluläre Hyperkaliämie zwangsläufig mit der metabolischen Azidose verknüpft. Bei einer gesteigerten Diurese werden jedoch auf renalem Weg so viele Kaliumionen verloren, dass die Hyperkaliämie oft nicht beobachtet werden kann.

Respiratorische Azidose

Bei der respiratorischen Azidose kommt es infolge Störungen der Lungenfunktion (Ventilation, Distribution, Diffusion, Perfusion oder Atemregulationsstörungen) zu einer alveolären Hypoventilation mit Hyperkapnie durch die Retention von CO_2 und Hypoxämie. Durch die Hypoxämie wird der aerobe Glukoseabbau behindert, es entsteht zusätzlich Laktat, welches wiederum die azidotische Stoffwechsellage verschlechtert und zur Laktazidose führt. Eine schwere Hyperkapnie mit einem $p\text{CO}_2$ um 60 mmHg kann zur zerebralen Vasodilatation mit entsprechender Symptomatik führen (steigender Hirndruck, Stauungspapille, Reizbarkeit und Verwirrtheit, Somnolenz bis zum Koma).

Metabolische Alkalose

Die metabolische Alkalose entsteht häufig als Additionsalkalose mit einem gesteigerten Basenangebot durch einen verminderten Abbau bei Leberinsuffizienz oder durch portokavale Shunts bzw. durch eine erhöhte Produktion im Rahmen einer bakteriellen Zersetzung. Eine weitere häufige Ursache ist iatrogen bedingte überdosierte Therapie einer Azidose. Einen zweiten Weg zur Entstehung einer metabolischen Alkalose stellt die Verlustalkalose dar, am häufigsten durch einen H^+ -Ionenverlust bei häufigem Erbrechen mit kompensatorischer HCO_3^- -Ausscheidung durch die Niere. Die häufig begleitende Hypokaliämie führt dazu, dass intrazelluläres K^+ in den Extrazellularraum diffundiert, als Ausgleich hierfür werden H^+ -Ionen in die Zellen transportiert. Zusätzlich können im renalen System aufgrund des Fehlens von K^+ nur vermindert H^+ -Ionen rückresorbiert werden.

Kompensatorisch versucht der Körper durch Hypoventilation CO_2 zurückzuhalten, dieser Mechanismus wird aber durch Stimulation des Atemzentrums durch die Hyperkapnie begrenzt.

Respiratorische Alkalose

Die Ursache der respiratorischen Alkalose liegt meist in einer psychisch bedingten Hyperventilation. Hierbei sinkt der $p\text{CO}_2$ durch die vermehrte alveoläre Ventilation, kompensatorisch versucht der Organismus über die Niere vermehrt Bikarbonat auszuscheiden (sekundäre metabolische Azidose). Die Kompensation über die Niere benötigt bis zum Erreichen der maximalen Kapazität 2 bis 3 Tage.

1.4.3. Therapie von Säure-Basen-Störungen

Die Therapie von Säure-Basen-Störungen verläuft gleichsinnig, metabolische Störungen werden primär meist metabolisch durch die Gabe von Glukose-Altinsulin oder Bikarbonat, und respiratorische Störungen durch Beatmung behandelt.

1. Einleitung

Grundsätzlich muss das Grundleiden kausal behandelt werden. Eine Notfallsituation bei Azidosen besteht, wenn der pH-Werte unter 7,15 abgesunken ist und durch die einsetzende Vasodilatation mit Hypotonie sowie der negativ inotropen Wirkungen lebensbedrohliche Kreislaufstörungen drohen. Das Mittel der Wahl bei metabolischen Azidosen stellt die Gabe von Natriumbikarbonat dar, sein Einsatz ist jedoch nur bei schwerer metabolischer Azidose gerechtfertigt und bei respiratorischer Azidose kontraindiziert. Da das Bikarbonatdefizit nur ungenau berechenbar ist, ist eine schrittweise neue Gabe entsprechend der Dynamik des Grundleidens jeweils neu zu evaluieren. Bei Hyperkaliämie empfiehlt sich die Infusion von 500 ml 5%iger Glukose mit 16 I.E. Alt-Insulin.

Die Therapie der respiratorischen Azidose hat als Ziel die Verbesserung der alveolären Ventilation. Bei schwerer Hyperkapnie werden die Patienten künstlich beatmet, um eine ausreichende Ventilation zu gewährleisten. Die respiratorische Azidose darf nicht mit alkalisierenden Medikamenten behandelt werden, da sonst die Atemstimulation durch die Azidose wegfällt und es zur Verschlechterung der Symptomatik kommt.

Die Therapie der metabolischen Alkalose besteht in der primären Behandlung der Grundkrankheit mit Substitution von Kalium und Chlorid zum Ausgleich der Elektrolytverluste. In sehr schweren Fällen kann die Infusion von 0,1molarer Salzsäure-Lösung indiziert sein. Durch die zusätzliche Gabe von Hemmern der Carboanhydrase kann die Rückresorption von HCO_3^- vermindert werden. Die respiratorische Alkalose wird ebenfalls durch die Therapie der Grundkrankheit behandelt, durch Beruhigung des Patienten durch Gespräche oder durch Sedativa.

1.5. POCT und Qualitätsmanagement

Die rechtlichen Rahmenbedingungen zum Einsatz der POCT-Methodik sind in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) festgelegt [RIL 2008]. Die gesetzlich festgelegten Anforderungen werden durch interne Qualitätskontrollen umgesetzt. Zur Eichung müssen zur Qualitätskontrolle im Klinikum rechts der Isar an den individuellen Geräten einmal wöchentlich (spätestens nach 168 Stunden) mit definierten Kontrolllösungen Messungen durchgeführt werden. Parallel hierzu werden Korrekturfaktoren für jede neue Charge von Testreagenzien ermittelt und zentral am POCT-Server der Klinischen Chemie verwaltet. Die peripheren Geräte auf den einzelnen Stationen erhalten diese Referenzdaten automatisch bei dem nächsten Einstellen des Gerätes in die jeweilige Docking-Station. Anhand des jeweils unmittelbar vor einer Messung gescannten Barcodes kann das Gerät die jeweilig verwendete Charge identifizieren und die entsprechenden chargenspezifischen Korrekturfaktoren berücksichtigen.

1.6. Problemstellung

Das zentral gespeicherte Datenvolumen der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten POC-Messungen wurde im Rahmen dieser Dissertation retrospektiv statistisch aufgearbeitet. Das Ziel war es, die am Klinikum vorhandene Spannweite der Messergebnisse zu erfassen. Daneben sollte aus der Vielzahl der gemessenen Daten eine Konstellation von Messwerten ermittelt werden, die bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine prospektive Aussage über die zu erwartende Mortalität erlaubt. Der Schwerpunkt wurde hierbei auf die Auswertung der Störungen des Säure-Basen-Haushaltes gelegt.

2. Material und Methoden

2.1. Verwendete POCT-Geräte

2.1.1. Bayer Rapid Series und RAPIDComm/RAPIDLink

Am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München stehen Point-of-Care-Systeme der RAPID-Serie von Siemens Medical Solutions (Eschborn, Deutschland) auf verschiedenen Stationen zur Verfügung. Hierbei handelt es sich in den verschiedenen Ausbaustufen um multifunktionale Analysegeräte zur Bestimmung von Blutgasparametern sowie von Elektrolyt-Konzentrationen. Das zur Erhebung der Werte dieser Untersuchung verwendete Gerät war ein Rapid-Lab 865.

Über die Datenmanagementsoftware RAPIDLink in Kombination mit dazugehörigen Kommunikationsmodul RAPIDComm erfolgt die Anbindung der dezentralen Analysegeräte an den zentralen Server [Mikulcik 2005].

2.1.2. Roche Accu-Chek und Roche DataLinkPOC

Zur Messung des kapillären Glukosespiegels steht auf den Stationen das portable Messgerät Accu-Chek der Firma Roche zur Verfügung. Diese sind über die DataLinkPOC-Schnittstelle mit dem Kliniknetzwerk verbunden.

2.2. Messprinzipien

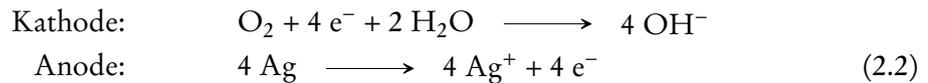
2.2.1. Blutgase, Elektrolyte, Laktat und Hämoglobinformen

Zur Messung des Partialdruck des Kohlenstoffdioxides wird eine modifizierte pH-Elektrode eingesetzt welche traditionell nach ihrem Erfinder als Severinghaus-Elektrode bezeichnet wird [Severinghaus 1958]. Gelöstes Kohlenstoffdioxid diffundiert durch eine gasdurchlässige Membran in eine Natriumhydrogenkarbonat-Lösung. Im wässrigen Milieu nimmt die sich bildende Kohlensäure ein Dissoziationsgleichgewicht ein, wobei die entstehenden H^+ -Ionen proportional dem pCO_2 sind und durch eine pH-Elektrode als Potentialunterschied gemessen werden (Formel 2.1, Abbildung 2.1).

2. Material und Methoden



Der Partialdruck des Sauerstoffes wird durch eine amperometrische Gaselektrode gemessen, die nach ihrem Erfinder oft auch als Clark-Elektrode [Clark 1962] bezeichnet wird. Die frei werdenden Elektronen erzeugen eine Stromspannung, die proportional dem p_{O_2} ist. Durch die Elektronen wird an der Anode in entsprechender Menge Silber oxidiert (Formel 2.2, Abbildung 2.2).



Die Konzentrationen von Natrium, Calcium, Kalium und Chlorid werden durch ionenselektive Elektroden bestimmt die im Aufbau der erwähnten Severinghaus-Elektrode gleichen. Unterschiedlich sind die eingesetzten Membranen, welche im Idealfall nur für das zu bestimmende Ion durchlässig sind sowie die eingesetzte Elektrolytlösung.

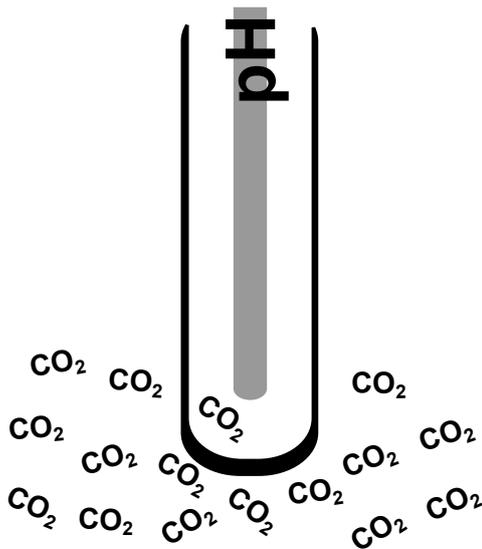


Abbildung 2.1.: Severinghaus-Elektrode

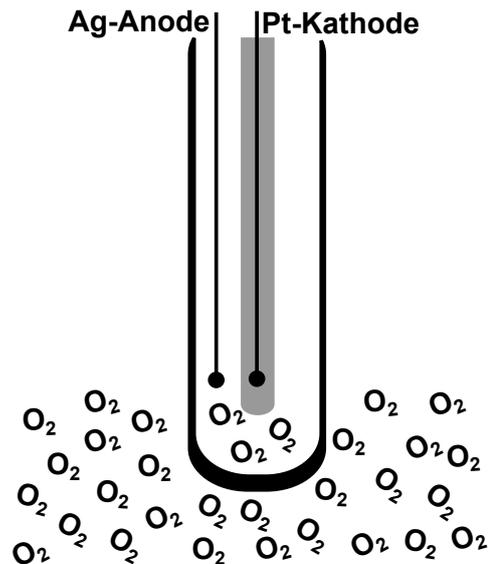


Abbildung 2.2.: Clark-Elektrode.

Die Bestimmung von Laktat erfolgt eine kombinierte enzymatische und amperometrische Messung. Hinter einer laktatpermeablen Membran oxidiert das Enzym Laktatoxidase Laktat zu Pyruvat. Das entstehende Wasserstoffperoxid wird an der Anode des Systems durch eine anliegende Spannung wiederum reduziert. Die frei werdenden Elektronen bewirken einen Stromfluss, der proportional der in der Probe enthaltenen Laktatkonzentration ist. Durch das eingesetzte Enzym ist der erste Schritt der Reaktion hoch sensibel, der zweite

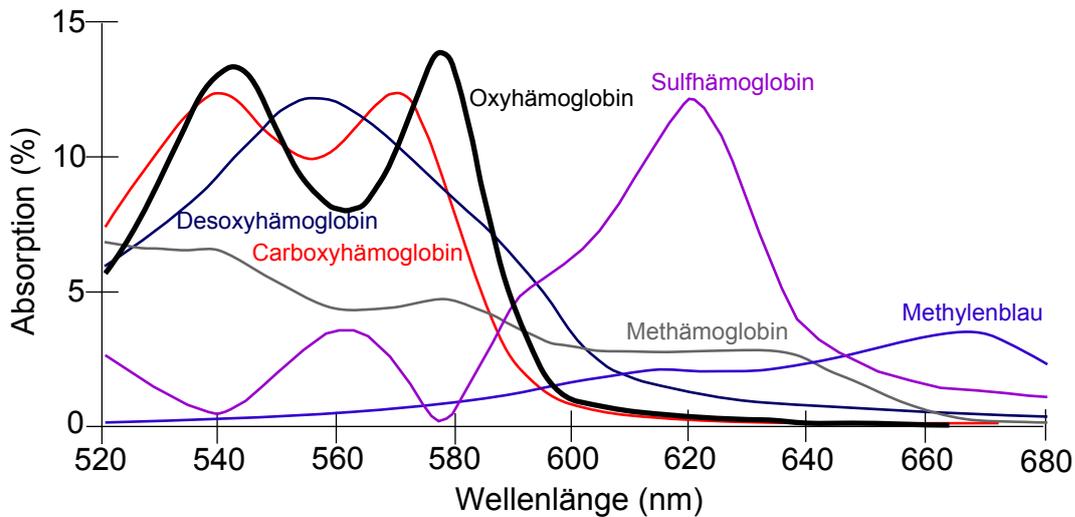


Abbildung 2.3.: Absorptionskoeffizienten von Hämoglobin (umgezeichnet aus Mikulcik [2005]).

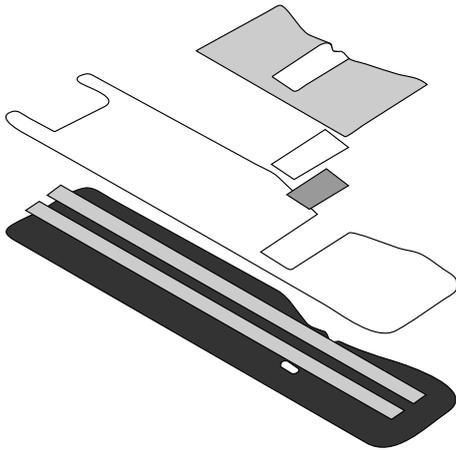
Schritt ist allerdings starken Einflüssen durch sowohl endogene (beispielsweise Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff oder Harnsäure) als auch exogene Substanzen (Paracetamol, Salizylate oder Ethanol) unterworfen. Deshalb wird das erhaltene Ergebnis mit einer zweiten Elektrode verglichen in der dieselben Reaktionen ablaufen wie in der Messelektrode. Allerdings besitzt diese Referenzelektrode keine laktatpermeable Membran. Aus dem gemessenen Unterschied der beiden Elektroden wiederum lässt sich auf den nur durch das Laktat zurückzuführenden Anteil schließen.

Die Analyse der verschiedenen Hämoglobinarten erfolgt durch ein multifrequentes Fotometer wobei die Tatsache genutzt wird, dass jeder Subtyp ein typisches Absorptionsspektrum (Abbildung 2.3) besitzt. Die Schwächung des durch die Küvette fallenden Licht ist abhängig von der Konzentration des jeweiligen Hämoglobins. Die Berechnung erfolgt nach dem Lambert-Beer-Gesetz, welches für mehrere gelöste Substanzen verallgemeinert wurde. Zum Ausschluss von Störsubstanzen erfolgen zusätzliche Messungen in weiteren Wellenlängen.

2.2.2. Blutzucker

Die Roche Accu-Chek Inform-Serie arbeitet mit Einmalteststreifen (Accu-Chek Sensor Comfort Glucose) die mit Hilfe einer elektrochemischen Reaktion die Glukosekonzentration im Blut erfasst. Die im Blut enthaltene Glukose wird durch das Enzym Glukosedehydrogenase in Gluconolacton verwandelt. Gleichzeitig wird dadurch das Enzym Pyrrochinolonchinon (*pyrroquinolinequinone*, PQQ) reduziert. Die reduzierte Form PQQH₂ wiederum reduziert das als Mediator eingesetzte Ferrizyanid. An einer der beiden im

2. Material und Methoden



Durch eine Öffnung in der Trägerfolie tritt die zu untersuchende Probe ein. Auf der Trägerfolie liegen zwei Palladiumelektroden, die durch eine Deckfolie isoliert werden. Auf dieser liegt die Reaktionsfolie in der die Nachweisreaktion abläuft. Diese wird durch weitere transparente Deckfolien nach außen abgeschlossen und geschützt (nach Luppa [2012] umgezeichnet).

Abbildung 2.4.: Schematischer Aufbau eines Glukose-Teststreifens.

Teststreifen eingebrachten Palladiumelektroden wird das Ferrizyanid zum Ferrozyanid oxidiert was als Stromspannung detektiert werden kann die proportional zur Glukosekonzentration ist. Die zweite Elektrode dient als Referenz- sowie Gegenelektrode (siehe Abbildung 2.4).

2.2.3. Errechnete Werte

Neben den direkt gemessenen Parametern werden noch einige berechnete Parameter in der Auswertung herangezogen. Eine erste Abschätzung des Säure-Basen-Haushaltes zeigt die aktuelle Bikarbonatkonzentration HCO_3^- . Diese stellt die Leistungsfähigkeit der Pufferkapazität des Blutes dar und wird standardgemäß aus gemessenen Werten für $p\text{CO}_2$ und pH errechnet.

$$\text{HCO}_3^- = 0,00307 \times p\text{CO}_2 \times 10^{\text{pH}-6,105} \quad (2.3)$$

Zur Beurteilung der nicht atmungsbedingten metabolischen Störungen wird der Basenüberschuss des Blutes (*base excess*) BE(B) bzw. des Extrazellularraumes BE(ecf) errechnet. Der Basenüberschuss stellt die Konzentration an titrierbarer Lauge dar und wird auf einen Plasma-pH-Wert von 7,40, eine $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg und eine Körpertemperatur von 37 °C normiert. Die Formel zur Berechnung des BE(B) enthält einige Korrekturfaktoren zur Berücksichtigung des Hämoglobingehaltes, die bei BE(ecf) nicht erforderlich sind.

$$\begin{aligned} \text{BE(B)} &= (1 - 0,014 \times \text{ctHb}) \\ &\times [(\text{HCO}_3^- - 24,8) + (1,43 \times \text{ctHb} + 7,7) \times (\text{pH} - 7,40)] \end{aligned} \quad (2.4)$$

$$\text{BE(ecf)} = \text{HCO}_3^- - 24,8 + 16,2 \times (\text{pH} - 7,40) \quad (2.5)$$

Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass der Basenüberschuss auch bezüglich der Sauerstoffsättigung $s\text{O}_2$ normiert werden muss. Weiterhin werden auch die einzelnen Korrekturfaktoren gelegentlich kontrovers diskutiert.

$$\begin{aligned} \text{BE(Zanner)} &= (1 - 0,0143 \times \text{ctHb}) \times [(0,0304 \times p\text{CO}_2 \times 10^{\text{pH}-6,1} - 24,26) \\ &+ (1,63 \times \text{ctHb} + 9,5) \times (\text{pH} - 7,40)] \\ &- 0,002 \times \text{ctHb} \times (100 - s\text{O}_2) \end{aligned} \quad (2.6)$$

Zur Unterscheidung metabolischer Azidosen kann die Anionenlücke (*anion gap*) herangezogen werden. Diese stellt die Differenz der Konzentrationen der Hauptanionen und -kationen dar und wird ebenso berechnet.

$$\text{AnGap} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \quad (2.7)$$

2.3. Datengewinnung

Von der Ethik-Kommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurde ein zustimmendes Urteil zur Durchführung der hier dargestellten Auswertung eingeholt. Da es sich um eine retrospektive Auswertung von in der Behandlungsroutine erhobener Daten handelt, wurde keine patientenbezogene individuelle Aufklärung und Einwilligung gefordert.

2.3.1. Blutgaswerte

Da das in Betrieb befindliche Bayer Rapidlink Programm (Version 1.7c Blood Gas) keinen Export der erhobenen Messwerte gestattet, musste zur Datenauswertung ein direkter Zugriff auf die zugrundeliegende Datenbank COMP2 erfolgen. Hierzu wurde ein einfaches *structured query language* (SQL)-Skript entworfen (siehe Anhang A.3, Seite 82), die Ausführung erfolgte durch das im Lieferumfang von RAPIDComm enthaltene Windows-Programm WinSQL (Version 3.2.7.418, <http://www.imranweb.com>).

Aus der Einfachheit des Skriptes resultierte hohe Laufgeschwindigkeit, wodurch die Ausgabe aller erhobenen Messwerte innerhalb weniger Minuten erfolgte. Die dabei entstandene

2. Material und Methoden

Textdatei mit einer Größe von über 1,6 Gigabyte war für eine weitere direkte Auswertung ungeeignet, so dass eine weitere Aufarbeitung durch ein zu diesem Zweck entworfenes Python-Skript (siehe Skript A.1, ab Seite 73) erfolgte. Hierdurch erfolgte eine Separation der Textdatei in die Daten der verschiedenen Analysegeräte, die nach Umsortieren der zeilenweise ausgegebenen Daten in Tabellenform getrennt ausgegeben wurden. Die Ausgabe erfolgte im standardisierten *comma separated values*-Format. Gleichzeitig wurden in diesem Schritt auch eventuell vorhandene Duplikate entfernt.

2.3.2. Blutzuckerwerte

Das von Roche Diagnostik installierte Programm DataCarePOC (Version 2.2 build 20) unterstützt einen Datenexport der erhobenen Messwerte, allerdings gehen auf diesem Weg die Chargenbezeichnungen der Qualitätskontrolldaten verloren so dass keine Zuordnung zum jeweiligen Zielwert möglich war. Die verschiedenen Optionen des Datenexportes lieferten keinen auswertbaren Datensatz, ein direkter Zugriff auf die zugrundeliegende Datenbank analog zum Vorgehen beim Bayer RAPIDcomm-Programm war ebenfalls nicht möglich.

Die einzige Möglichkeit war das Umlenken des Ausdrucks des Berichtes zur Systemzusammenfassung in eine Datei. Hierzu wurden die alle Qualitätskontrolldaten in Abschnitten von jeweils vier Monaten als Bericht angefordert und als PostScript Level 2.0-Datei auf Festplatte gespeichert. Aus diesen Dateien ließen sich die erwünschten Daten allerdings nicht extrahieren so dass eine weitere Umwandlung durch das freie Programm GhostScript (Version 8.51) in das Portable Document Format (PDF) erfolgen musste. Aus diesen ließ sich der Text mit Hilfe des Acrobat Reader Version 7.0 extrahieren und in eine reine Textdatei speichern. Die so entstandene Textdatei wurde mit Hilfe eines Python-Skriptes (siehe Skript A.2, ab Seite 74) bereinigt, und die Messwerte wurden anhand der Chargennummern mit den entsprechenden Zielwerten der Kontrollchargen versehen. Die Zielwerte mit den zugehörigen Chargennummern wurden von Hand aus den Programmeinstellungen entnommen.

2.3.3. Datenaufbereitung

Um vollständige Daten arterieller Blutgasbestimmungen zu erhalten, wurde die weitere Analyse auf die Messwerte der anästhesiologischen Intensivstation 6/0 des Klinikums rechts der Isar eingeschränkt. Auf dieser Station wurden seit Anfang 2004 alle Proben eindeutig identifizierbar mit dem Barcode der Patientennummer versehen und alle relevanten Parameter vollständig erhoben. Bei der weiteren Analyse nach der in Abschnitt 2.3.1 geschilderten Bearbeitung vorhandenen Datensätze zeigte sich, dass Messungen von Patienten gespeichert waren, die niemals Patienten der Station waren. Nach Aussage der dort zuständigen Ärzte sei es häufiger vorgekommen, dass das Blutgasanalysegerät von weiteren Stationen der Klinik leihweise mitbenutzt wurde. Deshalb wurden zunächst alle Messungen verworfen, die keine

2.4. Klassifikation der Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

eindeutige Patientennummer besaßen. Offensichtliche Tippfehler und Zahlendoppler in der Identifikationsnummer, die beispielsweise von Knicken im Barcode-Aufkleber verursacht werden, wurden von Hand korrigiert. Nicht identifizierbare Werte wurden verworfen. Weiterhin wurden alle Werte verworfen die als venöse Blutgasanalyse gekennzeichnet waren oder deren Messwerte eine venöse Blutentnahme nahe legten.

Anhand der Patientennummern wurden aus dem SAP-Kliniksystem die patientenbezogenen Daten zugeordnet. Hier wurde Vorname und Geburtsdatum des Patienten ermittelt. Weiterhin wurde ermittelt, ob der Patient im Rahmen seines Aufenthaltes verstarb sowie das Datum der Aufnahme und der Entlassung, jeweils mit Uhrzeit. Gleichzeitig konnten dadurch auch Datensätze von Patienten ausgeschlossen werden, die niemals auf der Station 6/0 behandelt wurden. Durch ein weiteres Python-Skript wurde anhand der Vornamen das Geschlecht der Patienten ermittelt und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Gesamtaufenthaltsdauer errechnet (siehe Skript A.3, ab Seite 76). In einem weiteren Schritt wurde von Hand anhand der schriftlichen Epikrisen die einweisende Fachabteilung des jeweiligen Patienten ermittelt.

All diese Werte wurden in eine Microsoft Access-Datenbank eingegeben. Innerhalb dieser Datenbank wurde die Zuordnung der Messwerte zu den jeweiligen Patienten vorgenommen. Zur statistischen Auswertung wurden die Daten erneut anonymisiert.

Bei der Bearbeitung der Blutzuckerwerte konnte die nach Abschnitt 2.3.2 vorhandene Textdatei ohne weitere Bearbeitung in das Statistikprogramm SPSS übernommen werden.

2.4. Klassifikation der Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

Nach Anregung und Vorschlag von Professor Zanner, Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz, wurden an Anlehnung an Gunnerson [2006] die verschiedenen Störungen klassifiziert. Bei Vorhandensein eines negativen Basenüberschusses wurde unterschieden zwischen einer rein metabolisch verursachten Laktatazidose, einer hyperchlorämischen Dilutionsazidose sowie einer nicht weiter differenzierten metabolischen Azidose. Bei ausgeglichenem Basenüberschuss wurde eingeteilt in eine permissive Hyperkapnie sowie Normalwerte. Letztendlich bei positivem Basenüberschuss wurde die iatrogene Infusions-Alkalose von der nicht weiter differenzierten Alkalose unterschieden. Die Einteilung erfolgte automatisch anhand der erhobenen Laborparameter. Die Kriterien zur Einstufung sind in Tabelle 2.1 dargestellt und im Flussdiagramm (Abbildung 2.5) verdeutlicht. Die programmtechnische Umsetzung ist aus dem beigefügten Visual Basic Code (Anhang A.2, Seite 79) ersichtlich. War eine Parameterkombination vorhanden die die Einteilung in mehr als eine Gruppe ermöglichte wurde die jeweils klinisch schwerwiegendere gewählt. Die gewählte Reihenfolge der Schweregrade, wiederum in Anlehnung an

2. Material und Methoden

Gunnerson [2006], war Laktazidose vor Ionenlückenazidose vor hyperchlorämischer Dilutionsazidose vor metabolischer Azidose vor permissiver Hyperkapnie vor Infusionsalkalose vor metabolischer Alkalose vor Normalwerten vor fehlenden Werten.

2.5. Statistische Auswertung

Die Berechnung des Basenüberschusses nach den alternativen Definitionen des Abschnittes 2.2.3 erfolgte ebenso wie die Klassifikation der Säure-Basen-Störung durch ein Visual Basic-Skript (Skript A.7, ab Seite 80) innerhalb der Access-Datenbank. Auch die automatische Klassifikation der Säure-Basen-Störungen anhand der Messparameter nach dem in Abbildung 2.5 vorgestellten Algorithmus erfolgt hier. Durch verschiedene Abfragen wurden die jeweils prognostisch am schwerwiegendsten Störungen der ersten drei Messungen sowie der ersten vier Stunden selektiert.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte durch direkte Abfragen dieser Datenbank durch das Statistikprogramm SPSS in der Version 17.0.1.

In der univariaten Statistik wurde jeweils nach Unterschieden zwischen den beiden Gruppen der Verstorbenen mit den Nicht-Verstorbenen gesucht. Verwendet wurde der zweiseitige t-Test auf einem Signifikanzniveau von 5 % zum Vergleich auf Unterschiede im Mittelwert. Zum statistischen Vergleich von Häufigkeitsunterschieden wurde der Test nach Fisher ebenfalls mit einer statistischen Sicherheit von 5 % verwendet.

Die 95%-Konfidenzintervalle für Häufigkeiten wurden mit der von Clopper und Pearson [Clopper 1934] empfohlenen Methode exakt berechnet (siehe Skript A.5 auf Seite 79).

Mit einer logistischen Regressionsanalyse wurden aus der Vielzahl der erhobenen Daten die statistisch signifikanten Parameter bestimmt, die Einfluss auf das klinische Ergebnis (Mortalität) haben. Das verwendete Signifikanzniveau betrug ebenfalls 5 %.

Der Vergleich multipler Gruppen auf Mittelwertunterschiede erfolgte durch eine *analysis of variances* (ANOVA) mit least significant difference-Korrektur ebenfalls auf einem Signifikanzniveau von 5 % ($p = 0,05$).

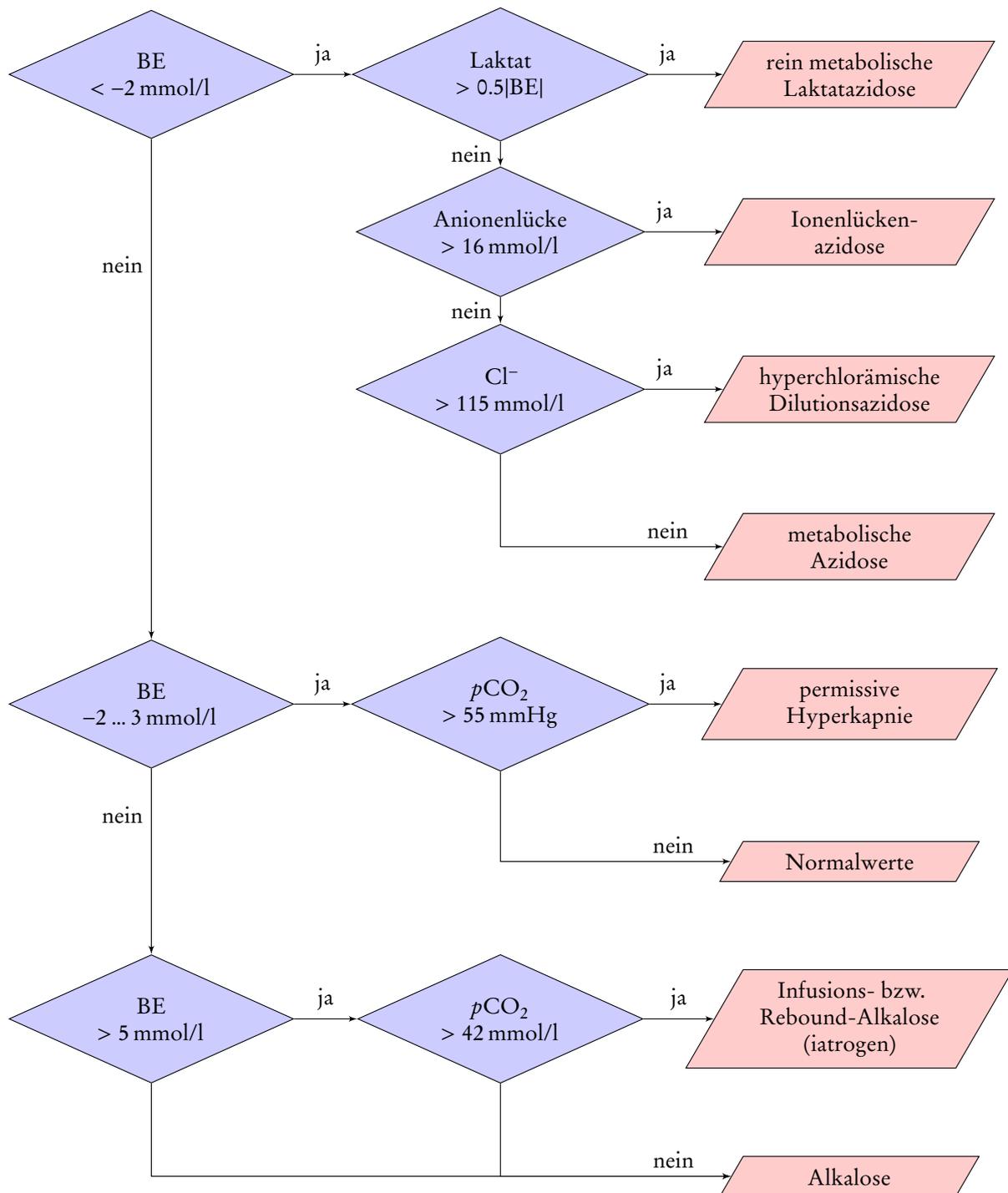


Abbildung 2.5.: Flussdiagramm zur Klassifikation der Säure-Basen-Störungen.

2. Material und Methoden

	Basenüberschuss	Zusatzkriterium
metabolische Laktazidose	< -2 mmol/l	Laktatkonzentration zu mehr als 50 % für den negativen Basenüberschuss verantwortlich
Ionenlückenazidose	< -2 mmol/l	Anionenlücke > 16 mmol/l
hyperchlorämische Dilutionsazidose	< -2 mmol/l	Chloridkonzentration > 115 mmol/l
metabolische Azidose	< -2 mmol/l	alle sonstigen Werte
permissive Hyperkapnie	≥ -2 mmol/l aber ≤ +3 mmol/l	Partialdruck CO ₂ > 55 mmHg
Normalwerte	≥ -2 mmol/l aber ≤ +3 mmol/l	
Infusions-Alkalose	> +5 mmol/l	Partialdruck CO ₂ > 55 mmHg
metabolische Alkalose	≥ +3 mmol/l	keine Infusions-Alkalose

Tabelle 2.1.: Kriterien zur Einstufung der Störungen des Säure-Basen-Haushaltes.

3. Resultate

3.1. Datensatzbeschreibung

Im Erhebungszeitraum vom 7. April 2004 bis zum 31. Mai 2007 wurden im zentralen Point-of-Care-Archivserver des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München insgesamt 390809 Datensätze gespeichert. Die Datensätze umfassen die Messparameter pH-Wert, die Partialdrücke von Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$, den atmosphärischen Druck $p\text{Atm}$, das Standardbicarbonat ctCO_2 , den Basenüberschuss, die Anionenlücke, die Elektrolytkonzentrationen von Natrium, Kalium und Chlorid und die Glukose- und Laktatkonzentration. Weiterhin sind die Hämoglobinkonzentration (ctHb), Sauerstoffsättigung $s\text{O}_2$, der Hämatokrit sowie die relativen Anteile der Hämoglobinfraktionen FO_2Hb , FCOHb , FMetHb , FHHb vorhanden.

Aus der anästhesiologischen Intensivstation 6/0 stammen aus demselben Zeitraum 48358 Datensätze von 2883 unterschiedlichen Patienten. 1250 (43,4 %) Werte waren auf der Intensivstation 6/0 unbekannt und von weiteren 82 Patienten (2,8 %) waren nur venöse Blutgasmessungen vorhanden, so dass 1551 Patienten mit arteriellen Blutgasanalysen identifiziert werden konnten (siehe Tabelle 3.1). Von diesen Patienten wurde Vorname, Nachname, Geburtsdatum, Aufnahme- und Entlassdatum sowie das Kriterium „verstorben“ erfasst. Der auszuwertende Datensatz enthält 31800 Messreihen, für jeden Patienten sind zwischen 1 und 504 Messungen, durchschnittlich 46,9 Messungen, vorgenommen. Von den 137 verstorbenen Patienten (8,8 %) wurden 5446 Messungen erhoben (17,1 %).

	Messungen		Patienten	
	n	%	n	%
Gesamt	390809			
der Station 6/0 zugeordnet	48358	100,0	2883	100,0
auf Station 6/0 unbekannt			1250	43,4
nur venöse Messungen			82	2,8
Verbleiben	31800	65,8	1551	53,8
verstorben „nein“	26354	82,9	1414	91,2
verstorben „ja“	5446	17,1	137	8,8

Tabelle 3.1.: Anzahl der Messreihen sowie der Patienten.

3. Resultate

3.2. Demographische Daten: Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer

Das Alter der erfassten Patienten (Tabelle 3.2) bewegte sich im Bereich von 6,5 bis 94,6 Jahren. Die Patienten waren im Mittel 59,1 Jahre alt, das mediane Alter lag bei 62,5 Jahren. Die verstorbenen Patienten waren im Mittel 64,1 Jahre alt, die nicht verstorbenen 58,6 Jahre. Ein unabhängiger t-Test auf Mittelwertunterschiede zeigte statistisch signifikante Unterschiede mit einem p-Wert von kleiner 0,0005.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
Verstorben „nein“	6,5	94,6	58,6	17,66	62,0
Verstorben „ja“	18,5	91,3	64,1	14,61	64,5
Gesamt	6,5	94,6	59,1	17,49	62,5

Tabelle 3.2.: Alter der Patienten, Spannweite, mittleres Alter und medianes Alter. (Angabe jeweils in Jahren. SD: Standardabweichung).

Ausgewertet nach Geschlecht zeigte sich in der Zahl eine Gleichverteilung zwischen 827 männlichen und 724 weiblichen Patienten (Tabelle 3.3). Die männlichen Patienten zeigten ein signifikant höheres Risiko auf im Krankenhaus zu versterben ($p = 0,009$, exakter Test nach Fisher).

	Gesamt		verstorben	
männlich	827	53,3 %	87	10,5 %
weiblich	724	46,7 %	49	6,8 %
total	1551		136	

Tabelle 3.3.: Geschlechtsverteilung der Patienten.

Die Gesamtaufenthaltsdauer der untersuchten Patienten Klinikum rechts der Isar bewegte sich im Bereich zwischen 0,3 bis 186,7 Tagen, die mittlere Aufenthaltsdauer betrug 20,2 Tage, die mediane 15,8 Tage. Überlebende Patienten lagen im Mittel 19,9 Tage stationär in der Klinik, verstorbene Patienten dagegen durchschnittlich 23,7 Tage. Wird nur die Liegedauer auf der Intensivstation betrachtet so ergibt sich eine Behandlungsdauer zwischen 0,1 bis 79,6 Tagen. Die durchschnittliche stationäre Intensivtherapie dauerte 4,2 Tage, die mediane 1,2 Tage. Patienten, die schließlich lebend aus der Klinik entlassen werden konnten, lagen durchschnittlich 4,0 Tage, diejenigen mit fatalem Verlauf 7,0 Tage auf der Intensivstation. Die weiteren statistischen Kennzeichen zur Liegedauer der Patienten sind aus den Tabellen 3.4 und 3.5 ersichtlich.

Nach Betrachtung der Histogramme (Abbildung 3.1) zur Aufenthaltsdauer ist zusammen mit der großen Differenz zwischen Median und Mittelwert zu erkennen dass die Annahme einer Normalverteilung nicht gegeben ist. Daher wurden die Daten mit dem Mann-Whitney

3.3. Messbereiche der arteriellen Blutparameter

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
Überlebend	0,7	186,7	19,9	17,57	15,7
Verstorben	0,3	174,9	23,7	25,30	16,0
Gesamt	0,3	186,7	20,2	18,41	15,8

Tabelle 3.4.: Gesamtliegedauer der Patienten im Klinikum rechts der Isar. (Angabe jeweils in Tagen. SD: Standardabweichung).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Median
Überlebend	0,1	79,6	4,0	7,15	1,1
Verstorben	0,2	50,9	7,0	9,88	2,8
Gesamt	0,1	79,6	4,2	7,48	1,2

Tabelle 3.5.: Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation 6/0. (Angabe jeweils in Tagen. SD: Standardabweichung).

U-Test auf statistisch signifikante Unterschiede analysiert. Für die Gesamtaufenthaltsdauer zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (zweiseitige asymptotische Signifikanz $p = 0,990$), allerdings ist die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation 6/0 signifikant länger (Signifikanz $p < 0,0005$).

3.3. Messbereiche der arteriellen Blutparameter

Das vorgesehene Einsatzgebiet der POC-Geräte ist die arterielle Vollblutanalyse. Eine Nutzerbefragung zeigte jedoch, dass regelmäßig auch andere Medien gemessen wurden. Darunter fallen Urin, Liquor und Punktionsflüssigkeiten (z. B. Pleura, Aszites, Perikard). Daraus ergibt sich eine große Spannweite der erhobenen Messwerte.

3.3.1. Säure-Basen-Werte: pH-Wert, $p\text{CO}_2$ und Basenüberschuss

Der Datensatz enthält 31725 gültige Messwerte für den pH-Wert, den Kohlenstoffdioxidpartialdruck sowie den Basenüberschuss.

Der pH-Wert umfasst eine Spannweite von 6,602 bis 7,883 und liegt damit nahe den Messgrenzen des verwendeten Analysators. Der Mittelwert liegt mit einem Wert von 7,43 an der oberen Grenze des Normalbereiches (Abbildung 3.2). Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck wird in einer Bandbreite von 6,3 mmHg bis 223,1 mmHg erfasst, der Mittelwert von 40,5 mmHg liegt sehr exakt am Normalreferenzbereich für diesen Parameter. Der Basenüberschuss des Blutes schwankt zwischen von einem gemessenen Minimum bei $-35,8$ mmol/l

3. Resultate

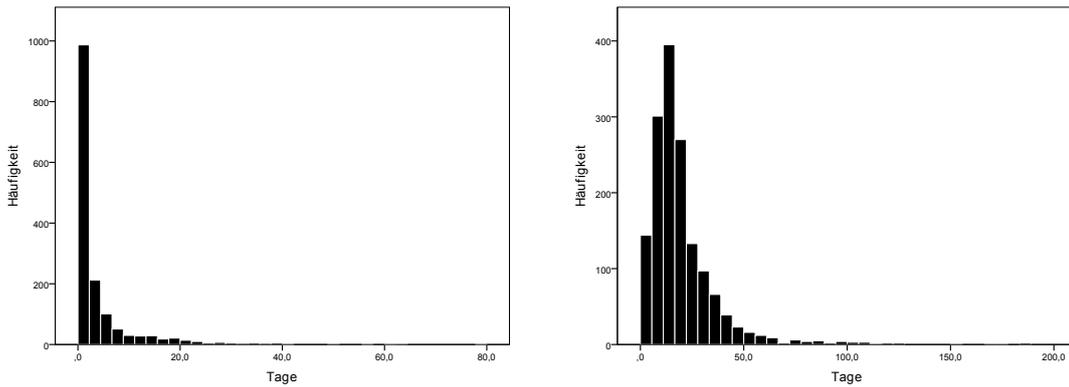


Abbildung 3.1.: Aufenthaltsdauer der Patienten in Tagen. *Links* Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation 6/0. *Rechts* Gesamtdauer der stationären Behandlung im Klinikum rechts der Isar.

zum Maximalwert bei 22,4 mmol/l. Der Mittelwert liegt mit 1,8 mmol/l ähnlich des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes in der Mitte des Normalbereiches (siehe Tabelle 3.6 und Abbildungen 3.2, 3.3 und 3.4).

Ein zweiseitiger t-Test zur Analyse auf Gleichheit der Mittelwerte zeigt für alle drei Parameter signifikante Unterschiede sowohl auf dem 95 % als auch auf dem 99%-Konfidenzbereich mit einem p-Wert von jeweils kleiner als 0,0005.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung
pH	31725	6,602	7,883	7,432 95	0,062 908
pCO ₂	31725	6,3	223,1	40,483	8,4446
BE(Blut)	31725	-35,8	22,4	1,834	3,3974

Tabelle 3.6.: Verteilungen von pH, pCO₂ (mmHg) und Basenüberschuss BE (mmol/l).

3.3.2. Laktatkonzentration

Der Datensatz enthält 31223 gültige Laktatmesswerte. Der Mittelwert aller gemessenen Werte liegt bei 1,475 mmol/l (Standardabweichung 1,22764). Der niedrigste gemessene Laktatkonzentration lag bei 0 mmol/l, die höchste bei 26,74 mmol/l.

Für die Gruppe der überlebenden Patienten liegt der Laktatwert im Mittel bei 1,40 mmol/l (Standardabweichung 1,054), im Median bei 1,16 mmol/l. Für die Gruppe der verstorbenen Patienten liegt der Laktatwert im Mittel bei 1,86 mmol/l (Standardabweichung 1,806), im Median bei 1,42 mmol/l, somit liegen die Laktat-Mittelwerte für verstorbenen Patienten signifikant höher ($p < 0,0005$).

3.3. Messbereiche der arteriellen Blutparameter

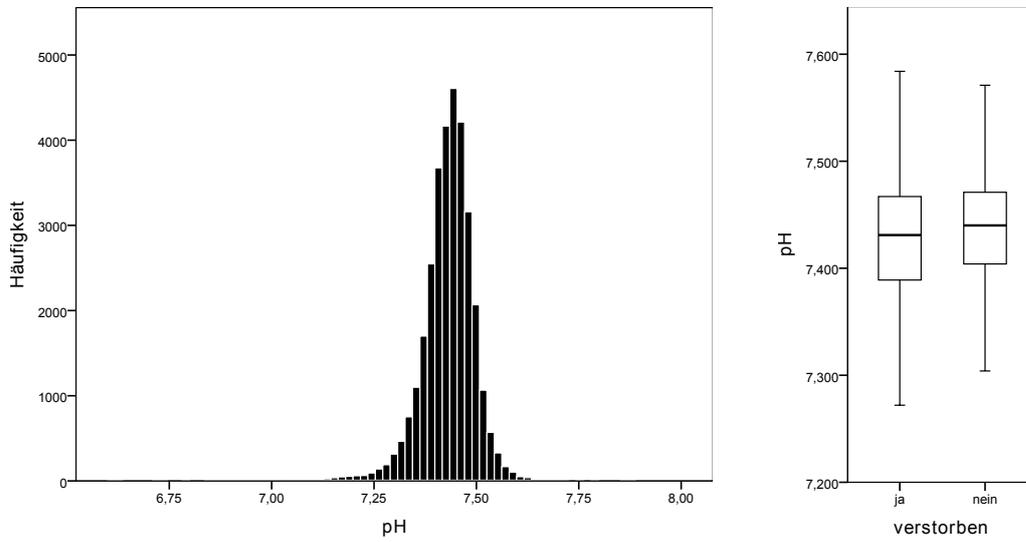


Abbildung 3.2.: pH-Verteilung der Messwerte.

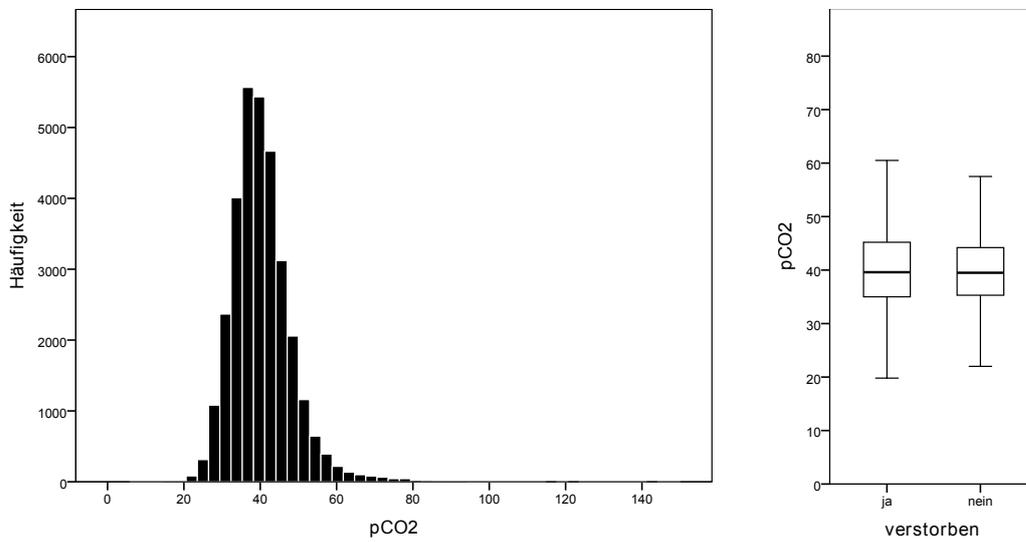


Abbildung 3.3.: Verteilung der pCO₂-Werte.

3. Resultate

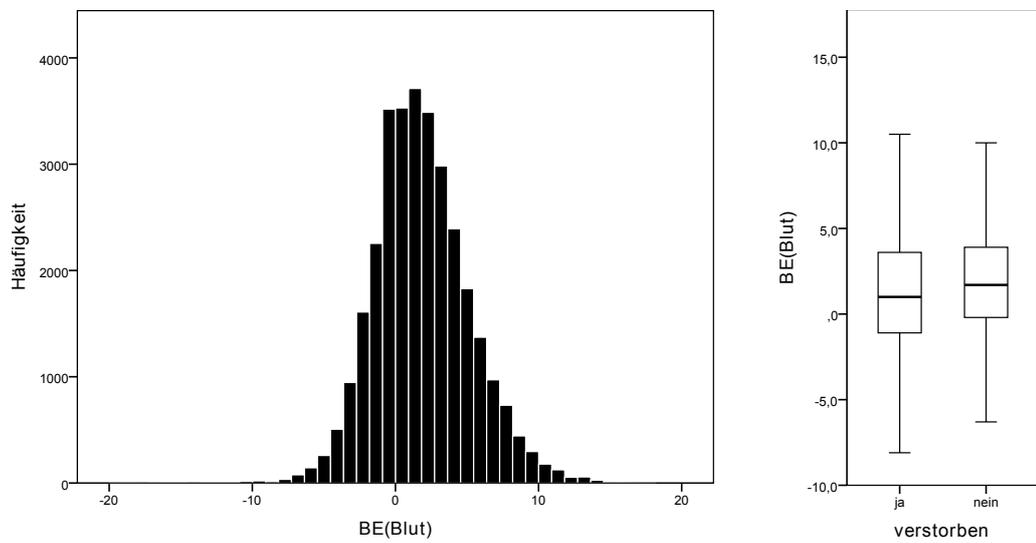


Abbildung 3.4.: Verteilung des Basenüberschusses.

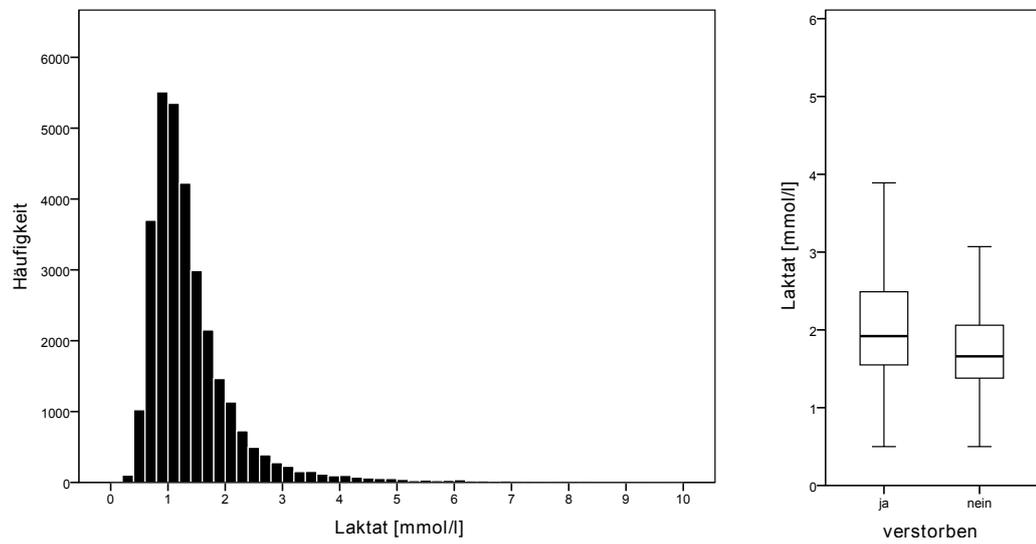


Abbildung 3.5.: Verteilung der Laktatkonzentration im Blut.

3.3. Messbereiche der arteriellen Blutparameter

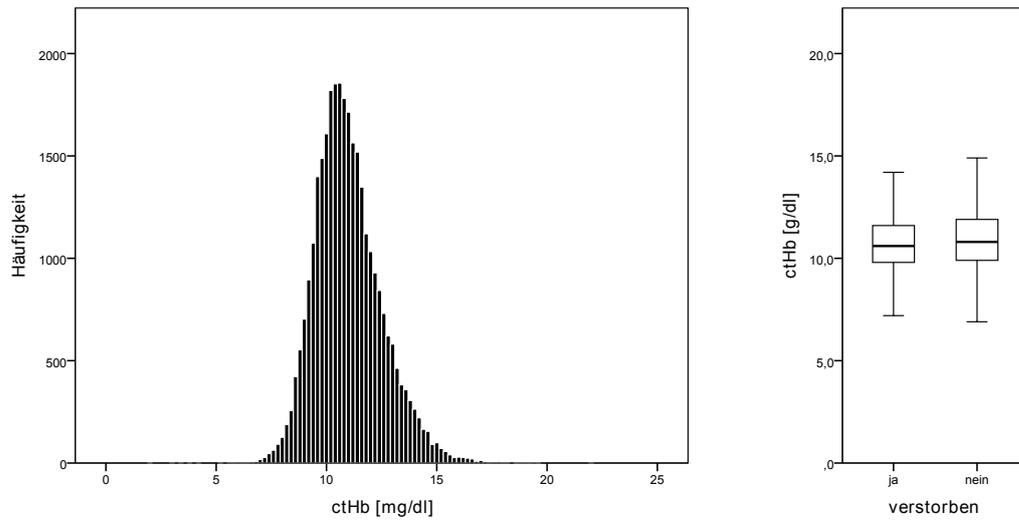


Abbildung 3.6.: Verteilung der Hämoglobinkonzentration.

3.3.3. Blutwerte

Für die Blutwerte Hämoglobinkonzentration (ctHb) und Hämatokrit (Hct) sind 31160 gültige Messwerte vorhanden. Der Hämoglobingehalt umfasst einen Messbereich von 2,0 g/dl bis 22,0 g/dl und liegt mit dem Mittelwerte von 10,9 g/dl knapp unterhalb des Referenzbereiches. Der Hämatokrit schwankt in den Analyseergebnissen zwischen 6 und 65 % (siehe Tabelle 3.7).

Im zweiseitigen t-Test auf einem Sicherheitsniveau von 95 % sind die Mittelwerte beider Parameter für die Subgruppen „verstorben“ gegen „nicht-verstorben“ signifikant verschieden.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.abweichung
ctHb	31160	2,0	22,0	10,939	1,5221
Hct	31160	6	65	32,17	4,487

Tabelle 3.7.: Hämoglobinkonzentration (ctHb) in mg/dl und Hämatokrit in %.

3.3.4. Blutglukosekonzentration

Insgesamt wurden 31272 Blutzuckermesswerte erhoben. Diese verteilen sich auf den Bereich zwischen 10 mg/dl und 681 mg/dl. Der Mittelwert aller Messwerte beträgt 139,71 mg/dl bei einer Standardabweichung von 36,604, der Median lag bei 135 mg/dl.

3. Resultate

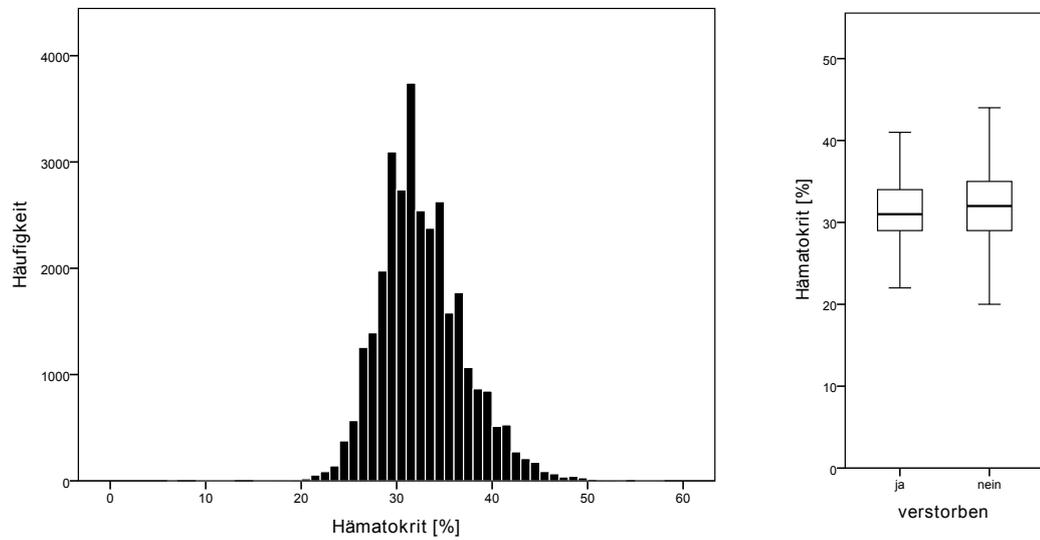


Abbildung 3.7.: Verteilung des Hämatokrits.

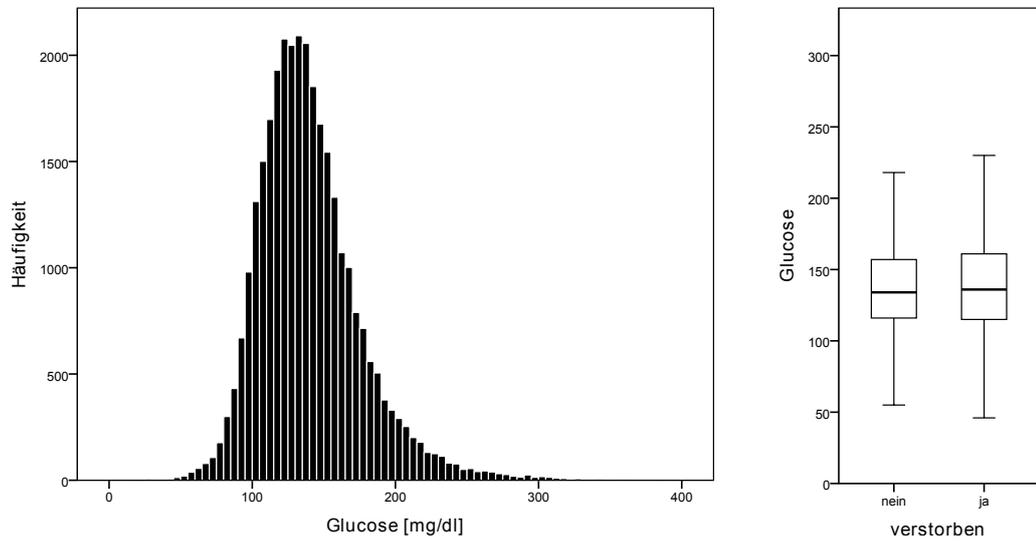


Abbildung 3.8.: Verteilung der Blutglukosekonzentration.

3.4. Prävalenz der Säure-Basen-Störungen

3.4.1. Auswertung des ersten Messwertes

Bei der Analyse des jeweiligen ersten Messwertes eines jeden Patienten zeigte sich eine Prävalenz der Laktatazidose von 10,5 %. Die Ionenlückenazidose und die hyperchlorämische Dilutionsazidose waren mit 3 bzw. 7 Fällen (entsprechend 0,2 % bzw. 0,5 %) nur sehr vereinzelt aufgetreten. Eine nicht weiter klassifizierte metabolische Azidose wies mit 13,2 % (204 Fälle) die höchste Prävalenz auf (siehe Tabelle 3.8).

Normalwertige Messwerte waren mit einer Anzahl von 957 Fällen (61,2 %) erwartungsgemäß am häufigsten vertreten. Weiterhin fielen auch 26 Fälle einer permissiven Hyperkapnie in einen – hinsichtlich der Säure-Basen-Störungen – normalwertigen Bereich.

Unter den alkalotischen Störungen trat eine nicht weiter subklassifizierte metabolische Alkalose in 8,5 % der untersuchten Kohorte auf (132 Fälle). Eine infusionsbedingte Alkalose trat mit 40 Fällen in weiteren 2,6 % auf.

Aufgrund fehlender Analysewerte des Basenüberschusses mussten 6 Fälle ausgeschlossen werden. Durch fehlende Laktat-Konzentrationsmessungen wurden 8 Fälle und durch eine fehlende Bestimmung der Anionenlücke nochmals weiter 5 Fälle aus der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt mussten somit 1,2 % aller Fälle aufgrund fehlender Messwerte ausgeschlossen werden.

Bei der Analyse der Mortalität der verschiedenen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes zeigte sich in der Subgruppe der Laktatazidose eine Mortalität von 19,0 % (31 Fälle). Bei der Ionenlückenazidose lag die Mortalität bei 33,3 %, bei der hyperchlorämischen Dilutionsazidose bei 14,3 %. Die metabolische Azidose wies demgegenüber nur eine Mortalität von 4,9 % auf.

Patienten mit normalwertigen Parametern der Säure-Basen-Störungen wiesen eine Mortalität von 6,9 % auf. Demgegenüber stieg die Rate der verstorbenen Patienten unter permissiver Hyperkapnie auf 23,1 % an.

Die alkalotischen Säure-Basen-Störungen zeigten eine Mortalität von 11,4 % für die metabolische Alkalose und 15,0 % für die Infusionsalkalose auf.

Aufgrund fehlender Analysewerte konnte ein weiterer Todesfall nicht zur weiteren Auswertung herangezogen werden.

3.4.2. Auswertung des schlechtesten Ergebnisses der ersten vier Stunden

Um möglicherweise schwerwiegende initiale Krankheitsbilder zu kontrollieren, wurde in einer zweiten Analyse aus allen Messwerten der ersten vier Stunden der subjektiv schlechteste ermittelt. In Kongruenz mit dem Ziel dieser Studie wurde die Priorität auf die Erkennung

3. Resultate

	Patienten		Verstorben		CI
	n	%	n	%	
Laktazidose	163	10,5 %	31	19,0 %	12,9–25,2 %
Ionenlückenazidose	3	0,2 %	1	33,3 %	0–66,7 %
Hyperchlorämische Dilutionsazidose	7	0,5 %	1	14,3 %	0–28,6 %
metabolische Azidose	204	13,2 %	10	4,9 %	2,0–7,0 %
Permissive Hyperkapnie	26	1,7 %	6	23,1 %	7,7–38,5 %
Normalwerte	957	61,7 %	66	6,9 %	5,4–8,4 %
Infusionsalkalose	40	2,6 %	6	15,0 %	5,0–25,0 %
Alkalose	132	8,5 %	15	11,4 %	6,1–16,7 %
Fehlend: Basenüberschuß	6	0,4 %	1	16,7 %	
Fehlend: Laktat	8	0,5 %	0	0 %	
Fehlend: Anionenlücke	5	0,3 %	0	0 %	
Gesamt	1551	100,0 %	137	8,8 %	

Tabelle 3.8.: Prävalenz und Mortalität der Säure-Basen-Störung des ersten Messwertes. (CI: 95%-Konfidenzintervall).

einer azidotischen Säure-Basen-Störung gelegt. In zweiter Linie wurden alkalotische Störungen ermittelt. Innerhalb jeder Gruppe erfolgte eine gruppeninterne Priorisierung hin zu benannten Störungen unter Abwertung der unspezifischen Bezeichnung einer „metabolischen Störung“.

Bei den azidotischen Störungen zeigt sich der Zugewinn an Fällen intentionsgemäß bei der Laktatazidose, die nun in 225 Fällen (14,5 %), davon 35 mit letalem Ausgang, auftritt. Die Ionenlückenazidose erhält einen zusätzlichen Fall, die Zahl der Fälle einer Dilutionsazidose bleibt mit 7 Fällen unverändert. Die unspezifische metabolische Azidose steigt auf 222 Fälle (14,3 %) an. Die Mortalitätsraten verharren weiterhin im Bereich der 95%-Konfidenzintervalle der jeweiligen Gruppe der Analyse des ersten Messwertes.

Bei der Analyse der Zahl der Normalwerte zeigt sich, dass der Algorithmus zur Klassifikation der Säure-Basen-Störung wunschgemäß die Fallzahl mit normalwertigen Messparametern vermindert. Die Zahl der Normalwerte fällt auf 812 Fälle (52,4 %) von denen 50 (6,2 %) verstarben. Die hohe Mortalitätsrate von 20,9 % in der Gruppe der permissiven Hyperkapnie (9 Todesfälle bei einer Fallzahl von 48) bleibt jedoch bestehen.

Auch bei den alkalotischen Störungen zeigt sich die Erhöhung der Fallzahl in einer auf 172 Fälle gesteigerten Häufigkeit der metabolischen Alkalose (11,1 %). Die Infusionsalkalose tritt nun in 61 Fällen (3,9 %) auf. Die Mortalitätsrate bleibt mit den 13,1 % der Infusionsalkalose und 11,0 % der metabolischen Alkalose auf vergleichbarem Niveau mit der Analyse des ersten Messwertes. Die Zahl der aufgrund von fehlenden Parametern auszuschließenden Fälle reduziert sich auf 5 (0,3 %).

	Patienten		Verstorben		CI
	n	%	n	%	
Laktazidose	225	14,5 %	35	15,6 %	10,7–20,4 %
Ionenlückenazidose	4	0,3 %	1	25,0 %	0–50,0 %
Hyperchlorämische Dilutionsazidose	7	0,5 %	1	14,3 %	0–28,6 %
metabolische Azidose	222	14,3 %	13	5,9 %	2,7–9,0 %
Permissive Hyperkapnie	43	2,8 %	9	20,9 %	9,3–32,6 %
Normalwerte	812	52,4 %	50	6,2 %	4,6–7,8 %
Infusionsalkalose	61	3,9 %	8	13,1 %	4,9–21,3 %
Alkalose	172	11,1 %	19	11,0 %	6,4–15,7 %
Fehlend: Basenüberschuß	3	0,2 %	1	33,3 %	
Fehlend: Laktat	2	0,1 %	0	0 %	
Gesamt	1551	100,0 %	137	8,8 %	

Tabelle 3.9.: Prävalenz und Mortalität der Säure-Basen-Störung des schlechtesten Messwertes der ersten vier Stunden. (CI: 95%-Konfidenzintervall).

3.5. Mortalität

3.5.1. Säure-Basen-Störungen

Von den insgesamt analysierten 1551 Patienten wiesen bei der Analyse des ersten Messwertes 377 Patienten eine azidotische Säure-Basen-Störung auf, wovon 10,5 % (163) Laktatazidosen waren. Diese wies eine Mortalität von 19,0 % auf. Die Ionenlückenazidose und die hyperchlorämische Dilutionsazidose waren 3- bzw. 7-mal vorhanden, wobei die Mortalitätsraten aufgrund der geringen Fallzahl von nur jeweils 1 verstorbenem Patienten in einem 95%-Konfidenzintervall von 0 – 66 % schwanken. Die übrigen 204 Azidosen waren keiner definierten Subgruppe zuzuordnen und wiesen mit einer Mortalitätsrate von 4,9 % eine mit Normalwerten vergleichbare Sterberate auf. Unter ausgeglichenen Säure-Basen-Parametern lag die permissive Hyperkapnie mit einer Mortalitätsrate von 23 % auffallend hoch.

Die alkalotischen Störungen, welche in 172 Fällen auftraten, wiesen mit einer Mortalität von gemittelt 12 % ein zweifach höheres Sterberisiko auf, verglichen mit dem Normalwertekollektiv.

Aufgrund fehlender Werte, welche die Einstufung in die verschiedenen Gruppen unmöglich machten, mussten 19 Patienten ausgeschlossen werden.

Bei der Analyse des schlechtesten Messwertes der ersten vier Stunden zeigte sich bei geringen Verschiebungen der einzelnen Werte, die in Kapitel 3.4.2 aufgelistet sind, ein vergleichbares Bild ohne grundsätzliche Unterschiede.

3. Resultate

3.5.2. Einweisende Klinik

Die anästhesiologische Intensivstation 6/0 ist eine Station mit einem gemischten Patientengut. Es wurde anhand der für den Intensivaufenthalt verantwortlichen Diagnose die zuständige Abteilung ermittelt und so eine für die jeweilige Fachabteilung spezifische Mortalitätsrate errechnet. Die Mortalitätsrate für die gesamte Station 6/0 liegt bei 8,8 % (siehe Tabelle 3.10).

Fachabteilung	Gesamt		überlebend	verstorben	Mortalität	95%-CI
Chirurgie	96	6,3 %	89	7	7,3 %	2,2–13,5 %
Unfallchirurgie	42	2,8 %	40	2	4,8 %	0–10,0 %
Polytrauma	28	1,8 %	25	3	10,7 %	0–24,0 %
Neurochirurgie	380	23,9 %	338	42	11,1 %	8,9–16,0 %
Gefäßchirurgie	25	1,3 %	18	7	28,0 %	16,7–61,1 %
MKG	264	17,7 %	250	14	5,3 %	2,8–8,4 %
HNO	198	13,2 %	186	12	6,1 %	3,2–9,7 %
Orthopädie	134	8,6 %	122	12	9,0 %	4,9–14,8 %
Gynäkologie	144	9,6 %	136	8	5,6 %	2,2–9,6 %
Urologie	151	9,5 %	134	17	11,3 %	6,7–18,7 %
Neurologie	51	3,1 %	44	7	13,7 %	4,5–27,3 %
Innere Medizin	30	1,7 %	24	6	20,0 %	8,3–41,7 %
Ophthalmologie	8	0,6 %	8	0	0 %	
Total	1551		1414	137	8,8 %	8,7–10,7 %

Tabelle 3.10.: Patientenzahlen und Mortalitätsraten der einzelnen Fachabteilungen.

Die Patienten der Neurochirurgie, der Gefäßchirurgie, der Orthopädie, der Urologie, der Neurologie sowie die Patienten der Inneren Medizin und polytraumatisierte Patienten weisen Mortalitätsraten auf, die teilweise deutlich über dem Durchschnitt liegen. Dagegen ist die Mortalität von Patienten aus der Allgemeinchirurgie, der Unfallchirurgie, der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Gynäkologie sowie der Ophthalmologie unter dem Durchschnitt der Gesamtklinik.

Aufgrund der deutlichen verschiedenen Patientendiagnosen der Kliniken für Neurochirurgie und Gynäkologie wurden diese noch in weitere Subgruppen aufgetrennt (siehe Tabellen 3.11 und 3.12). Hierbei zeigt sich allerdings gegenüber der kumulativen Statistik kein Unterschied.

Neurochirurgie	Gesamt		überlebend	verstorben	Mortalität	95%-CI
Allgemein	186	12,3 %	174	12	6,5 %	3,4–10,3 %
Aneurysma	70	4,4 %	62	8	11,4 %	4,8–21,0 %
Schädel-Hirn-Trauma	69	4,2 %	59	10	14,5 %	6,8–27,1 %
Intrakranielle Blutung	55	3,0 %	43	12	21,8 %	14,0–41,0 %
Gesamt	380	23,9 %	338	42	11,1 %	8,9–16,0 %

Tabelle 3.11.: Unterteilung der neurochirurgischen Patienten.

Gynäkologie	Gesamt		überlebend	verstorben	Mortalität	95%-CI
Allgemein	122	8,1 %	114	8	6,6 %	2,6–11,4 %
Kreißsaal	22	1,6 %	22	0	0 %	
Gesamt	144	9,6 %	136	8	5,6 %	2,2–9,6 %

Tabelle 3.12.: Unterteilung der gynäkologischen Patientinnen.

3.5.3. Blutglukosekonzentration

Die verstorbenen Patienten zeigten einen statistisch signifikant höheren Blutglukosespiegel als die überlebenden Patienten (139,2 mg/dl zu 141,9 mg/dl, $p < 0,0005$). Zur Analyse des Einflusses der Blutglukosespiegels auf die Mortalität erfolgte eine qualitative Einteilung in Schweregrade anhand der jeweiligen Messwerte. Es wurden zwei verschiedene Gruppierungen verwendet. Die klinische Einteilung unterscheidet nach Hypoglykämie, Normoglykämie und Hyperglykämie, die wissenschaftliche unterteilt die Hyperglykämie noch in milde und starke Hyperglykämie. Werte unter 60 mg/dl wurden als Hypoglykämie klassifiziert, Glukosewerte größer oder gleich 180 mg/dl als Hyperglykämie. Der Bereich zwischen beiden Grenzwerten wurde als Normoglykämie klassifiziert. Die Einteilung „milde Hyperglykämie“ wurde ab 145 mg/dl verwendet (siehe Tabellen 3.13 und 3.14).

Betrachtung des ersten Messwertes

Im ersten Messwert ist bei 18 Patienten (1,2 %) kein Blutzuckerwert erhoben worden, es verbleiben 1533 Patienten von denen 135 (8,8 %) verstarben. In der Gruppe der verstorbenen

3. Resultate

Klassifizierung	Wertebereich [mg/dl]
Hypoglykämie	≤ 59
Normoglykämie („liberale Kategorisierung“)	60–179
Hyperglykämie	≥ 180

Tabelle 3.13.: Klinische Einteilung der Glykämie.

Klassifizierung	Wertebereich [mg/dl]
Hypoglykämie	≤ 59
Normoglykämie	60–144
Hyperglykämie (mild)	145–179
Hyperglykämie (stark)	≥ 180

Tabelle 3.14.: Wissenschaftliche Einteilung der Glykämie.

Patienten lag der Blutglukosespiegel durchschnittlich höher bei 154,1 mg/dl (Standardabweichung 63,23) als bei den überlebenden Patienten mit 135,8 mg/dl (Standardabweichung 37,96). Die Werte zeigten sich im zweiseitigen t-Test als signifikant verschieden ($p < 0,0005$). Die Einteilung in Schweregrade entspricht Tabellen 3.13 bzw. 3.14.

	Patienten		Verstorben		95%-CI
	n	%	n	%	
Hypoglykämie	3	0,2 %	1	33,3 %	
Normoglykämie	1339	87,3 %	104	7,8 %	6,7–8,8 %
Hyperglykämie	191	12,5 %	30	15,7 %	10,5–20,9 %
Gesamt	1533	100,0 %	135	8,8 %	7,9–9,7 %

Tabelle 3.15.: Mortalität in Abhängigkeit der Blutglukosekonzentration (klinische Einteilung). Daten der ersten Blutgasanalyse.

Betrachtung des schlechtesten Messwertes der ersten vier Stunden

Auch bei Berücksichtigung des schlechtesten Messwertes der ersten vier Stunden ist von 18 Patienten (1,2 %) kein Blutzuckerwert vorhanden. Auch hier verblieben 1533 Patienten von denen 135 (8,8 %) verstarben. Die Mittelwerte der Glukosekonzentration im Blut änderten sich nur gering, verstorbene Patienten lagen im Mittel bei 154,0 mg/dl (Standardabweichung 59,310), die überlebenden Patienten bei 136 mg/dl (Standardabweichung 37,822). Die Werte sind weiterhin signifikant verschieden ($p < 0,0005$).

	Patienten		Verstorben		95%-CI
	n	%	n	%	
Hypoglykämie	3	0,2 %	1	33,3 %	
Normoglykämie	1005	65,6 %	79	7,8 %	6,5–9,3 %
Hyperglykämie mild	334	21,8 %	25	7,5 %	4,8–10,2 %
Hyperglykämie stark	191	12,5 %	30	15,7 %	10,5–20,9 %
Gesamt	1533	100,0 %	135	8,8 %	7,9–9,7 %

Tabelle 3.16.: Mortalität in Abhängigkeit der Blutglukosekonzentration (wissenschaftliche Einteilung). Daten der ersten Blutgasanalyse.

	Patienten		Verstorben		95%-CI
	n	%	n	%	
Hypoglykämie	4	0,3 %	1	25,0 %	
Normoglykämie	1340	87,4 %	100	7,5 %	6,4–8,5 %
Hyperglykämie	189	12,3 %	34	18,0 %	12,7–23,3 %
Gesamt	1533	100,0 %	135	8,8 %	7,9–9,7 %

Tabelle 3.17.: Mortalität in Abhängigkeit der Blutglukosekonzentration. Daten der schlechtesten Messung der ersten vier Stunden (klinische Einteilung).

	Patienten		Verstorben		95%-CI
	n	%	n	%	
Hypoglykämie	4	0,3 %	1	25,0 %	
Normoglykämie	997	65,0 %	77	7,7 %	6,3–9,1 %
Hyperglykämie mild	343	22,4 %	23	6,7 %	4,1–9,3 %
Hyperglykämie stark	189	12,3 %	34	18,0 %	12,7–23,3 %
Gesamt	1533	100,0 %	135	8,8 %	7,9–9,7 %

Tabelle 3.18.: Mortalität in Abhängigkeit der Blutglukosekonzentration. Daten der schlechtesten Messung der ersten vier Stunden (wissenschaftliche Einteilung).

3. Resultate

	RK	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	CI für Exp(B)
$p\text{CO}_2$	-0,003	0,013	0,058	1	0,810	0,997	0,972–1,023
$p\text{O}_2$	0,000	0,001	0,128	1	0,721	1,000	0,997–1,002
Cl^-	-0,031	0,023	1,817	1	0,178	0,969	0,926–1,014
AnGap	0,004	0,032	0,019	1	0,892	1,004	0,943–1,070
BE(Blut)	0,007	0,035	0,036	1	0,849	1,007	0,939–1,079
Laktat	0,227	0,051	19,503	1	* 0,000	1,255	1,134–1,387
ctHb	-0,128	0,055	5,466	1	* 0,019	0,880	0,790–0,979
Konstante	2,134	2,749	0,603	1	0,438	8,451	

Tabelle 3.19.: Signifikante Einflussparameter in der logistischen Regressionsanalyse der ersten Blutgasanalyse. (RK: Regressionskoeffizient B, SE: Standardfehler, CI: 95%-Konfidenzintervall, *: signifikante Werte).

3.6. Prädiktive Faktoren zur Mortalität

3.6.1. Signifikante Einflussfaktoren der ersten Blutgasanalyse

Durch eine logistische Regressionsanalyse wurden diejenigen Parameter identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität nehmen. In die Analyse wurden nur die Messparameter $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, Chloridkonzentration, Anionenlücke, Basenüberschuss, Laktatkonzentration und Hämoglobingehalt des Blutes aufgenommen, da nur diese Werte zur Klassifizierung der Säure-Basen-Störungen verwendet werden. Der jeweils zugrundeliegende Datensatz umfasst nur die erste Blutgasanalyse jedes Patienten.

Ein auf das Ergebnis statistisch signifikanter Einfluss lässt sich für die Laktatkonzentration ($p = 0,00001$) sowie für die Hämoglobinkonzentration ($p = 0,019$) zeigen (Tabelle 3.19), wobei eine höhere Laktatkonzentration mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben. Dagegen zeigte sich, dass eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration das Mortalitätsrisiko erhöht. Um statistische Modelleinflüsse auszuschalten wurde die Analyse sowohl im Vorwärts- als auch im Rückwärtseinschlussverfahren gegengerechnet wobei sich stets dieselben Parameter ergaben.

3.6.2. Signifikante Einflussfaktoren der schlechtesten Blutgasanalyse der ersten vier Stunden

Da die erste Blutgasanalyse nicht den gesamten Behandlungsablauf bestimmen kann, wurde aus allen Analysen eines Patienten die innerhalb der ersten vier Stunden bestimmt wurden diejenige ausgewählt, die den prognostisch schlechtesten Wert ergab. Der „schlechtesten Wert“ wurde in der in Abschnitt 2.5 dargestellten Rangfolge ermittelt. Eine erneute logistische Regressionsanalyse mit den aus Kapitel 3.6.1 bekannten Werten ergab identische Ergebnisse zu der dortigen Analyse.

3.6. Prädiktive Faktoren zur Mortalität

	RK	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	CI für Exp(B)
$p\text{CO}_2$	0,003	0,012	0,056	1	0,813	1,003	0,980–1,026
$p\text{O}_2$	0,001	0,001	0,315	1	0,575	1,001	0,998–1,003
Cl^-	-0,012	0,023	0,276	1	0,599	0,988	0,944–1,034
AnGap	0,030	0,032	0,861	1	0,354	1,030	0,967–1,097
BE(Blut)	0,036	0,035	1,023	1	0,312	1,036	0,967–1,111
Laktat	0,205	0,051	16,059	1	* 0,000	1,227	1,110–1,356
ctHb	-0,121	0,053	5,251	1	* 0,022	0,886	0,798–0,983
Konstante	-0,642	2,761	0,054	1	0,816	0,526	

Tabelle 3.20.: Signifikante Einflussparameter in der logistischen Regressionsanalyse der schlechtesten Blutgasanalyse der ersten vier Stunden. (RK: Regressionskoeffizient B, SE: Standardfehler, CI: 95%-Konfidenzintervall, *: signifikante Werte).

Wiederum waren die Laktatkonzentration ($p = 0,00006$) und der Hämoglobingehalt ($p = 0,022$) die signifikanten Parameter (Tabelle 3.20). Auch ergaben die Gegenrechnungen kein widersprüchliches Ergebnis.

3.6.3. Signifikante Einflussfaktoren unter Einschluss aller vorhandenen Messparameter

Da im klinischen Alltag der mögliche Verlauf eines Patienten aus der Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Daten prognostiziert wird, wurden alle vorhandenen Daten der ersten Blutgasanalyse der logistischen Regression unterzogen. In die Analyse mit einbezogen wurden alle Parameter, die das Blutgasanalysegerät zu ermitteln in der Lage war, sowie weitere, allgemein über den Patienten bekannte Daten (Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer).

Ein statistisch signifikanter Einfluss auf Mortalität ließ sich für die Laktatkonzentration ($p = 0,003$), die Glukosekonzentration ($p = 0,001$), das Alter ($p = 0,005$) und das Geschlecht des Patienten ($p = 0,015$) sowie für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation ($p = 0,014$) nachweisen. Männliche Patienten haben ein erhöhtes Risiko während des stationären Aufenthaltes zu versterben, ebenso steigt das Mortalitätsrisiko bei erhöhten Laktat- und Glukosekonzentrationen. Ein langer Aufenthalt auf der Intensivstation erhöht genauso wie ein höheres Lebensalter das Risiko während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben.

3. Resultate

Vergleich	R ²	Lineare Verschiebung	Steigung
BE(Blut) gegen BE(ecf)	0,987	-0,125	1,123
BE(Blut) gegen BE(Zander)	0,996	0,505	1,024

Tabelle 3.21.: Korrelationskoeffizienten R² und Modellparameter der linearen Regression BE(Blut) gegen BE(ecf) und BE(Zander).

3.6.4. Einfluss der verschiedenen Berechnungsmöglichkeiten des Basenüberschusses

Wie im Kapitel 2.2.3 gezeigt, sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden, den Basenüberschuss des Körpers zu berechnen. Allgemein akzeptiert ist die Verwendung des Basenüberschusses des Blutes (BE(Blut)).

Werden der Basenüberschuss nach Zander (BE(Zander)) und der Basenüberschuss des Extrazellulärraumes (BE(ecf)) gegen den Basenüberschuss des Blutes aufgetragen, so zeigt sich eine direkte lineare Proportionalität der Werte untereinander. Der Korrelationskoeffizient für die lineare Regression beträgt für den Vergleich BE(Blut) gegen BE(ecf) $R^2 = 0,987$ und für BE(Blut) gegen BE(Zander) $R^2 = 0,996$ und zeigt so die hohe Korrelation der Werte zueinander (siehe Abbildung 3.9 und 3.10 sowie Tabelle 3.21).

Der BE(Zander) ist gegenüber der Referenz BE(Blut) durchschnittlich um 0,505 mmol/l erhöht, der BE(ecf) dagegen um 0,125 mmol/l erniedrigt. Die Steigung der Regressionsgeraden der Werte gegeneinander weicht nur gering vom idealen Wert 1 ab.

3.6.5. Einfluss der verschiedenen Berechnungsformeln auf die Mortalität

Wird die in Kapitel 3.6.1 vorgestellte Analyse unter Verwendung der alternativen Berechnungsmöglichkeiten für den Basenüberschuss durchgeführt, so zeigt sich, dass sich der Basenüberschuss in keiner Weise als signifikanter Parameter zur Vorhersage des Mortalitätsergebnisses ergibt (siehe Tabelle 3.19 und 3.22). Die signifikanten Messwerte bleiben die bereits bekannten: Laktatkonzentration und Hämoglobingehalt.

3.7. Mortalität in Abhängigkeit von der Laktatkonzentration

Wie bereits in Kapitel 3.3.2, Abbildung 3.5, gezeigt wurde, weist die Kohorte der verstorbenen Patienten eine höhere durchschnittliche Laktatkonzentration (2,72 mmol/l, Standardabweichung 3,397) auf, als die der überlebenden Patienten (1,65 mmol/l, Standardabweichung 1,394). Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,0005$). Bei der Betrachtung des relativen Risikos der Laktatkonzentration fällt eine kongruent mit dem Laktatspiegel steigende

3.7. Mortalität in Abhängigkeit von der Laktatkonzentration

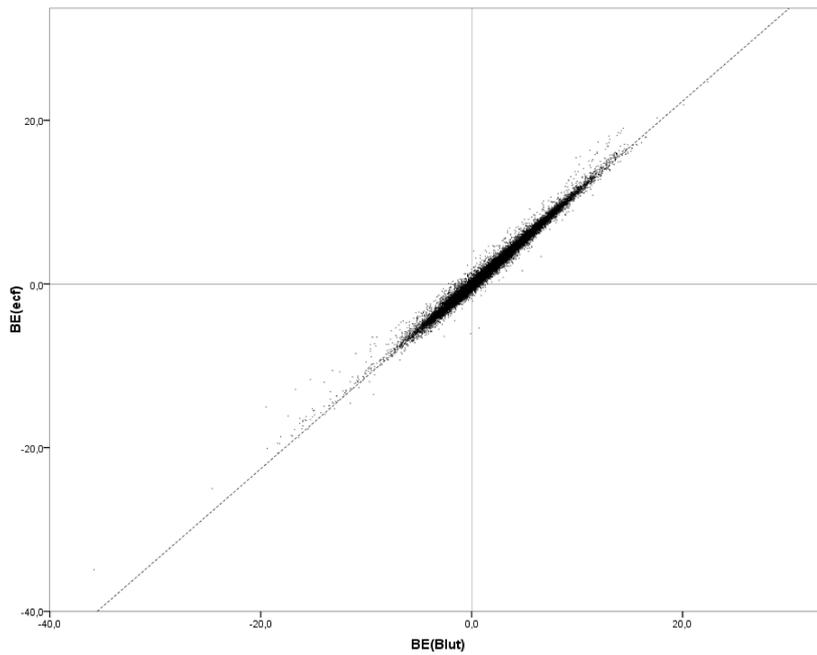


Abbildung 3.9.: Direkte lineare Proportionalität zwischen BE(Blut) und BE(ecf).

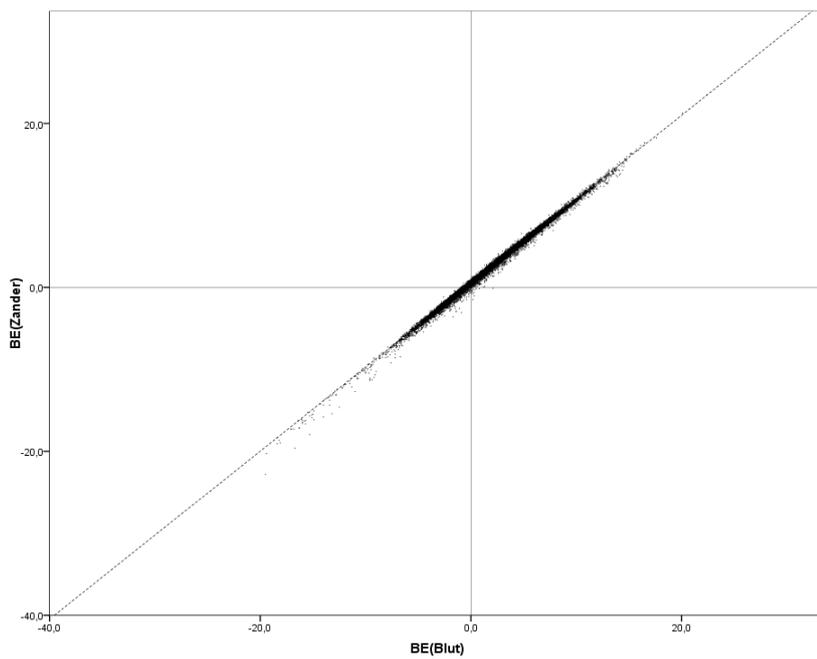


Abbildung 3.10.: Direkte lineare Proportionalität zwischen BE(Blut) und BE(Zander).

3. Resultate

	Signifikanz	
	BE(ecf)	BE(Zander)
$p\text{CO}_2$	0,814	0,818
$p\text{O}_2$	0,721	0,717
Cl^-	0,163	0,185
AnGap	0,938	0,867
BE	0,937	0,802
Laktat	* 0,000	* 0,000
ctHb	* 0,020	* 0,019

Tabelle 3.22.: Logistische Regression. Basenüberschuss in unterschiedlicher Kalkulation.
(*: signifikante Werte)

		Geschlecht		Total
		M	F	
verstorben	ja	87	49	136
	nein	747	660	1407
Total		834	709	1543

Tabelle 3.23.: Zweifelder-Tafel Geschlecht gegen Outcome.

Zunahme des Mortalitätsrisikos auf. In den Bereichen der physiologischen Laktatkonzentration (0,55 mmol/l bis 2 mmol/l) liegt das relative Risiko unter 2, um sich dann sprunghaft bei Konzentrationen größer als 4 mmol/l zu verdoppeln und sich bei Laktatwerten von mehr als 7 mmol/l einem Plateau von ca. 10 anzunähern (siehe Abbildung 3.11).

3.8. Einfluss des Alters und des Geschlechtes auf die Mortalität

Die multivariate Analyse zeigte neben den bereits beschriebenen Parametern Glukosekonzentration und Laktatkonzentration noch das höhere Patientenalter sowie das männliche Geschlecht als weitere signifikante Faktoren für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf. Werden die Mortalitätsraten stratifiziert nach der Lebensdekade analysiert, so fällt auf, dass erst ab der fünften Dekade (Lebensalter zwischen 50 und 60 Jahren) das relative Risiko erhöht ist (Relatives Risiko 1,219). Ab diesem Zeitpunkt steigt das Mortalitätsrisiko nahezu exponentiell an, um schließlich in der neunten Lebensdekade ein Relatives Risiko von 1,759 zu erreichen (siehe Abbildung 3.12).

Bei der Betrachtung der Mortalitätsrate in Abhängigkeit des Geschlechtes zeigt sich, dass das männliche Geschlecht ein Relatives Risiko von 1,50 aufweist. Somit ist das Risiko eines Mannes zu versterben gegenüber einer Frau um das 1,5fache erhöht.

3.8. Einfluss des Alters und des Geschlechtes auf die Mortalität

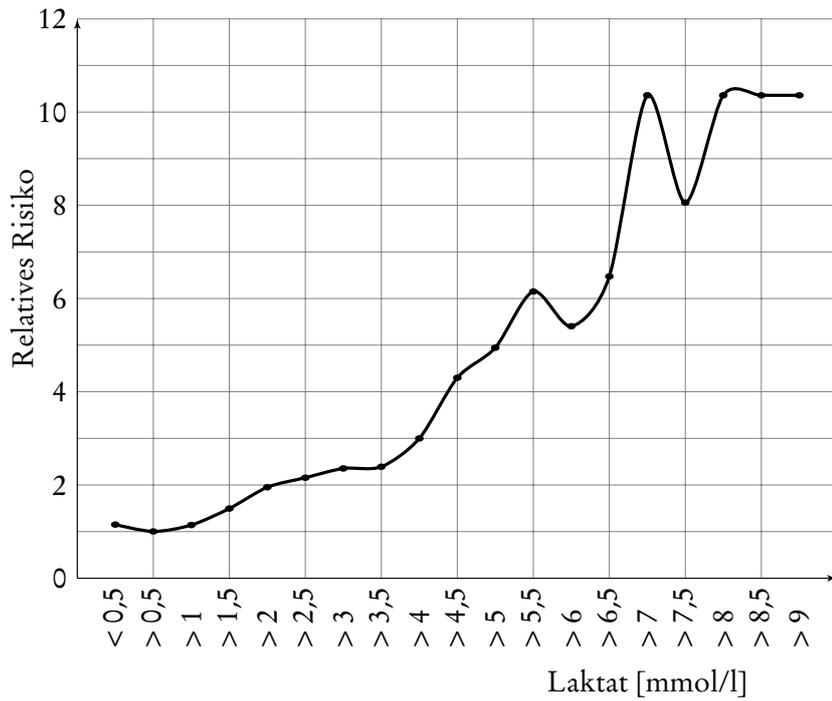


Abbildung 3.11.: Relatives Risiko der Mortalität und Laktatkonzentration.

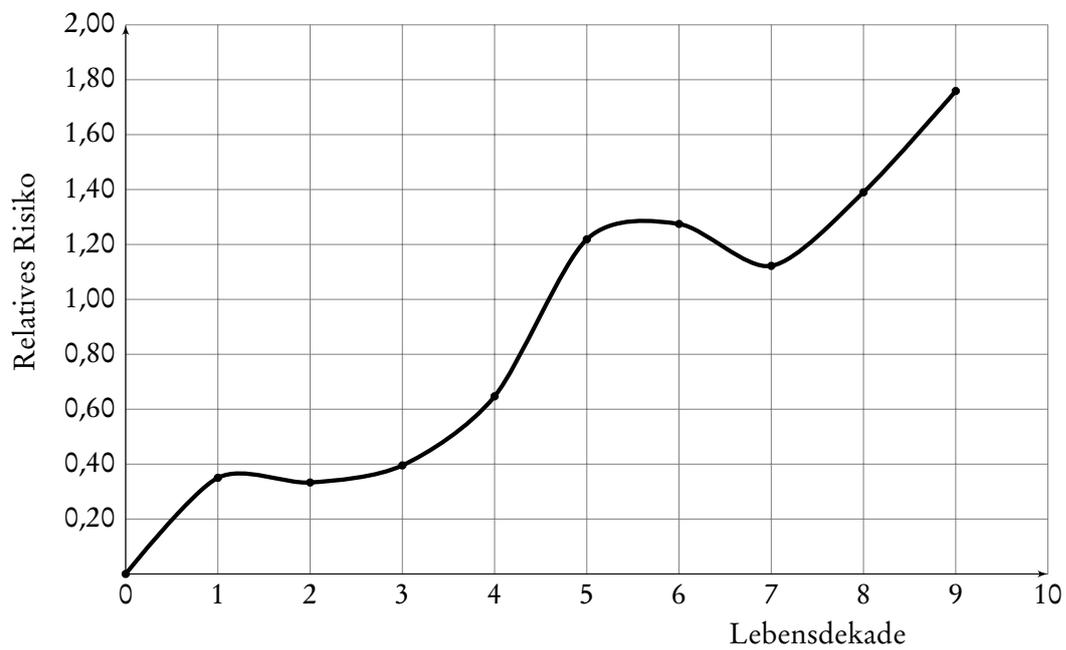


Abbildung 3.12.: Relatives Risiko in Abhängigkeit von der Lebensdekade.

4. Diskussion

Die frühe Erkennung kritisch kranker Risikopatienten kann deren Behandlung verbessern und zu einer höheren Therapiequalität führen. Die patientennahe Labordiagnostik (POCT) kann zur frühzeitigen Identifizierung dieser Patienten eingesetzt werden. Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einsatz der POCT-Diagnostik in der Intensivmedizin hinsichtlich der Eignung zur raschen Identifikation kritisch kranker Patienten zu analysieren. Es ist zu erwarten, dass eine rasche Identifikation dieser Patientengruppe durch eine frühere Intervention zur Therapieverbesserung beitragen kann. Hierzu wurden die durch POCT-Geräte erhobenen Daten einer anästhesiologischen Intensivstation eines Krankenhauses der Maximalversorgung gewählt und retrospektiv analysiert. Der Schwerpunkt der Auswertung wurde auf die Prävalenz von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes sowie auf die Identifikation signifikanter Einflussfaktoren auf den Endpunkt Überleben bzw. Patientenmortalität gelegt. Hierzu wurde eine Methodik zur Datenakquisition entwickelt und die gespeicherten Messwerte der POCT-Diagnostik in einer Datenbank zusammengefasst.

4.1. Mortalitätsprädiktion in der Intensivmedizin, Scoring-Systeme und POCT

Einer der wichtigsten Endpunkte zur Erfolgskontrolle intensivmedizinischer Behandlung stellt die Überlebensrate dar. Eine Methode um eine statistische Aussage zur Überlebensprognose zu ermöglichen sind Scoring-Systeme. Dabei steht nicht die Prognose des individuellen Patienten im Vordergrund, sondern vielmehr die einer Patientengruppe [Pilz 1989, 1990]. Scoring-Systeme quantifizieren bei kritisch kranken Patienten den Schweregrad des Krankheitsbildes als Zahlenwert („score“). Der Score wird dabei abhängig vom jeweiligen verwendeten System aus einer Vielzahl unterschiedlicher klinischer Variablen oder anhand der notwendigen therapeutischen Maßnahmen berechnet. Durch den Abgleich der Scoring-Ergebnisse mit dem klinischen Verlauf an großen Patientengruppen wird für die zukünftige Anwendung die Prädiktion des klinischen Verlaufs möglich. Üblicherweise wird dabei das Mortalitätsrisiko ermittelt.

Ein wichtiges Einsatzgebiet haben Scoring-Systeme bei klinischen Studien an kritisch kranken Patienten um durch eine möglichst exakte initiale Prognoseeinschätzung die Gleichwertigkeit zwischen Studien- und Kontrollarm einschätzen zu können. Dadurch wird eine morbiditätsabhängige Risikostratifizierung der Patienten ermöglicht. Angewandt werden

4. Diskussion

Scoring-Systeme auch im Rahmen von individualisierten Therapieempfehlungen, für Verwaltungsaufgaben (z. B. Anwendung des TISS 28 zur leistungsgerechten Abrechnung bei intensivmedizinischer Behandlung) und im Rahmen der Qualitätskontrolle. Der derzeit gebräuchlichste Score ist der *acute physiology and chronic health evaluation score* (APACHE), welcher von William Knaus [1981] entwickelt und validiert wurde. Diese Urfassung wurde 1985 vereinfacht und dadurch zum in der Praxis besser anwendbaren APACHE II aktualisiert [Knaus 1985]. Neben dem Alter des Patienten, der Anamnese bezüglich chronischer Erkrankungen und des Operationsstatus fließen aktuell erhobene physiologische Kriterien in die Berechnung des Scores ein. Die physiologischen Kriterien umfassen die Körpertemperatur, den Blutdruck, die Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, pH-Wert, Elektrolyte (Na⁺, K⁺), Kreatinin, Hämatokrit, Leukozytenzahl und den Glasgow Coma Score. Der APACHE II stellt gegenwärtig das am weitesten verbreitete Scoring-System dar und viele Dokumentationen und Therapieempfehlungen basieren darauf, auch wenn mit SAPS II und seit 1991 auch APACHE III neuere Scoring-Systeme zur Verfügung stehen, welcher einen Vergleich mit Parametern einer internen Kontrollgruppe erlaubt. Ein direkter Vergleich zwischen APACHE II und III an mehr als 3000 Intensivpatienten konnte zudem keine Überlegenheit von APACHE III gegenüber APACHE II zeigen [Markgraf 2001]. Weitere bekannte Scoringsysteme sind der *simplified acute physiology score* SAPS, das *mortality prediction model* MPM I und II, der *sequential organ failure assessment* Score SOFA sowie der *cellular injury score* CIS [Oda 1998]. Die Scoringsysteme MPM II, SAPS III und CIS berücksichtigen physiologische Kriterien und erlauben die Risikoermittlung bereits frühzeitig bei Einweisung des Patienten. In diesem Zusammenhang sind Testverfahren mit kurzer *turn around time* von Vorteil. Im Gegensatz zu diesen Scoring-Systemen handelt es sich bei den *therapeutic intervention scoring systems* TISS 28 um reine Interventionsscores, in denen diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingehen.

Noch ist die Mortalitätsprädiktion bei Einleitung einer intensivmedizinischen Behandlung eine Domäne der ärztlichen Beurteilung. In einer Übersichtsarbeit analysierte Sinuff [2006] zwölf Arbeiten, die verschiedene Scores gegen die klinische Einschätzung („Arztmeinung“) validierten. Die Mehrzahl der untersuchten Arbeiten zeigte für die initiale Beurteilung (maximale Aufenthaltsdauer 24 Stunden) eine Überlegenheit der ärztlichen Meinung gegenüber den untersuchten Prädiktionsmodellen. Die Schwachpunkte der verschiedenen Modelle waren die erforderliche Erfahrung des beurteilenden Arztes sowie die notwendige Zeit bis belastbare Laborergebnisse die klinische Einschätzung bestätigen konnten. Die patientennahen POCT-Diagnosegeräte können hierbei als schnell verfügbare und patientennahe Analysemethoden eine zunehmende Rolle spielen.

Durch Verwendung der POCT-Diagnostik, die schnell und dezentral die Bestimmung der relevanten Messwerte erlaubt, gelingt es auch unter widrigen Gegebenheiten relevante Messwerte schnell und unkompliziert zu erhalten. Für das POCT-Verfahren sind derzeit viele Anwendungsbereiche etabliert [Junker 2010]. Verwendungsorte sind innerhalb eines Krankenhauses u. a. der Operationsbereich, Intensivstationen, Funktionsbereiche und die Notaufnahme. Auch in Krankenhäusern ohne Zentrallabor, in Praxen, in der Notfallmedizin sowie für die Selbsttestung durch den Patienten außerhalb der Klinik (z. B. Glukose,

Quick-Test) kommen POCT-Systeme zum Einsatz. Etablierte laborchemische Anwendungsgebiete sind die Blutgasanalyse, die Analyse des Säure-Basen-Haushaltes (pO_2 , pCO_2 , pH), die Bestimmung von Blutelektrolyt-Konzentrationen (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Laktat), Glukosebestimmungen, Analyse von Leber- und Nierenwerten (GOT, GPT, Kreatinin, Harnstoff), CRP-Bestimmung, Fettstoffwechselanalyse, Hämatologie, Hämostaseologie und die kardiale Diagnostik (Troponin, BNP, D-Dimere). Als im Vergleich zu zentralen Laboruntersuchungen leichter verfügbare Diagnostik bietet sich der Einsatz der POCT-Methode auch in der Primärdiagnostik im ländlichen Gebiet an. So beschreibt Mtove [2011] den Einsatz von POCT-Geräten zur Laktatmessung bei der Eingangsdiagnostik an einem großen Kollektiv von mehr als 3000 infektbedingt erkrankter Kinder an einem Distriktkrankenhaus in der Vereinigten Republik Tansania.

Somit lassen die weite Verbreitung sowie die rasche Verfügbarkeit der Messergebnisse die POCT-Diagnostik ideal geeignet erscheinen zur initialen Blutgasanalyse bei intensivmedizinischer Behandlung. Die vorliegende Arbeit untersucht den Stellenwert einer Routine-POCT-Aufnahmediagnostik zur Mortalitätsprädiktion und schnellen Identifikation kritisch kranker Patienten. Potential zur allgemeinen klinischen Relevanz besteht durch das repräsentative Patientenkollektiv eines weiten Spektrums chirurgischer Zuweiser.

4.2. Säure-Basen-Störungen

Das Auftreten einer metabolischen Azidose ist ein häufiger Befund bei intensivmedizinisch behandelten Patienten [Gauthier 2002]. Auch die erhöhte Mortalität derartiger Störungen wurde bereits ausführlich untersucht [Gunnerson 2005; Kaplan 2005b; Martin 2005; Morgan 2005]. Viele der erwähnten Scoring-Systeme (APACHE, SAPS, CIS und MPM) beziehen Parameter des Säure-Basen-Haushaltes in das Modell ein. Viele Studien sind auf eine einzelne Krankheitsätiologie oder den Schweregrad einer Azidose fokussiert. Die grundsätzliche Frage, ob die gemessenen pathologischen Werte die Folge eines insgesamt kritischen Gesundheitszustandes sind oder selbst die Ursache für den Krankheitsverlauf darstellen, bleibt bei dieser Vorgehensweise unbeantwortet. In einer prospektiven randomisierten Studie ermittelte Alamshah [2010] bei der Erstdiagnose von Patienten mit multiplen Traumata anamnestische, physiologische und therapeutische Größen und identifizierten deren Eignung als Risikofaktoren oder prädiktive Faktoren für den Endpunkt Überleben. Hierbei wurde das Vorliegen einer schweren Azidose als Hauptrisikofaktor identifiziert. Eine spezielle Form der metabolischen Azidose stellt die Laktazidose dar, deren Behandlung trotz ihrer Häufigkeit weiterhin kontrovers diskutiert wird, beispielsweise die Vor- und Nachteile verschiedener Pufferlösungen durch Gehlbach [2004] und Yunos [2010] diskutieren die Bedeutung der Hyperchlorämie bei der Entstehung einer metabolischen Azidose. Die Arbeit diskutiert daher auch den Einfluss verschiedener Elektrolyt-Infusionsschemata auf den Säure-Basen-Haushalt. Auch Gunnerson [2006] bestätigt eine hohe Prävalenz in intensivmedizinischen Patientenkollektiven und zeigte in einer retrospektiven Analyse an über

4. Diskussion

800 intensivmedizinisch behandelten Patienten eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen einer metabolischen Azidose und einer höheren Mortalität. Nach einer Substratifizierung des Kollektivs konnte außerdem ein ebenfalls signifikanter Einfluss der Ursache der metabolischen Azidose gezeigt werden. Während Patienten mit metabolischer Azidose insgesamt eine fast doppelt so hohe Mortalität von 45 % gegenüber 25 % bei Patienten ohne metabolische Azidose (36 %) aufwiesen, zeigte sich bei Patienten mit Laktazidose eine Mortalität von 56 % gegenüber 39 % bzw. 29 % bei Patienten mit *strong ion gap*-Azidose bzw. die hyperchlorämische Azidose.

Säure-Basen-Störungen: Eigene Arbeit

Verschiedene Studien haben bereits seit langer Zeit den Wert der Messung biochemischer Parameter bei der Aufnahme auf eine Intensivstation untersucht. Der Schwerpunkt wurde meist auf die Laktatkonzentration und den Basenüberschuss gelegt [Hucker 2005; Husain 2003; Kaplan 2004; Smith 2001]. Mehrere Studien [Cusack 2002; Kaplan 2004; Smith 2001] konnten für den Basenüberschuss einen Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten zeigen. In dieser Untersuchung wiesen Patienten mit einer metabolischen Azidose eine gegenüber dem Vergleichskollektiv mit ausgeglichenem Basenüberschuss eine erhöhte Mortalität auf (11,4 % gegenüber 7,3 %).

Eine logistische Regressionsanalyse wies aber sowohl dem pH-Wert als auch dem Basenüberschuss keine unabhängige Prädiktorfunktion für die Mortalität während des stationären Intensivaufenthaltes zu. Dazu vergleichbar ist die Arbeit von Husain [2003] der ebenfalls in seriellen Blutgasanalysen an kritisch erkrankten chirurgischen Patientengut für den Basenüberschuss keine signifikante Aussagekraft zuweisen konnte. Vergleichbar mit den Untersuchungen dieser Studie konnte durch Rocktaeschel [2003] ebenfalls keine signifikante Korrelation dieser Parameter mit der Mortalität gefunden werden.

Gunnerson [2006] vermutete schließlich den ätiologischen Zusammenhang der erhöhten Mortalität im Vorliegen einer azidotischen Störung des Säure-Basen-Haushaltes, die sich in den bekannten, jedoch nicht signifikanten Veränderungen des pH-Wertes oder das Basenüberschusses manifestieren. Weitere Arbeiten untersuchten daraufhin den Einfluss verschiedener Störungen des Säure-Basen-Haushaltes auf die Mortalität [Gunnerson 2006; Hucker 2005; Husain 2003; Kaplan 2004; Smith 2001]. In Anlehnung an die Arbeiten von Gunnerson [2006] wurden in der vorliegenden Untersuchung die arteriellen Blutgasanalysen aus POCT-Messgeräten bei 1551 Patienten in die dort definierten Gruppen von Säure-Basen-Störungen klassifiziert und die jeweilige Mortalität untersucht. Bei der Auswertung der zeigte sich eine Prävalenz von azidotischen Störungen von 24,4 % und für Alkalosen 11,1 %. Die Mehrzahl der Patienten zeigte bezüglich des Säure-Basen-Haushaltes Normalwerte (63,4 %).

Insbesondere das Vorliegen einer Laktatazidose war mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden und die logistische Regressionsanalyse zeigt dann auch Laktat als unabhängigen Faktor für die Mortalitätsprädiktion. Dieses Ergebnis stimmt mit dem anderer Untersucher

überein [Gunnerson 2006; Martin 2006; Nichol 2010; Smith 2001]. Die Laktatkonzentration betrug im Mittel lediglich 3,9 mmol/l und lag damit im Bereich der für kritisch erkrankte Patienten noch als tolerierbar zur betrachten ist [Rivers 2001]. Eine neuere Studie von Nichol [2010] zeigte für diese relative Hyperlaktämie ebenfalls eine erhöhte Mortalität. Durch Jansen [2010] wurde gezeigt dass in einem Patientenkollektiv mit einer Laktatkonzentration von 4,5 mmol/l die spezifische Therapie mit Monitoring die Mortalität reduzieren konnte. Es erscheint daher sinnvoll bei Aufnahme die Laktatbestimmung generell vorzunehmen und im weiteren Verlauf zu verfolgen.

Zur Diagnose der hyperchlorämischen Azidose verwendeten wir einen arbiträren Grenzwert von 115 mmol/l. Trotz des sehr großen Kollektivs von 1551 Patienten wurde die hyperchlorämische Azidose nur bei sieben Patienten diagnostiziert. Die assoziierte Mortalität bei nur einem Todesfall lag bei 14,3 % und muss aufgrund der geringen Fallzahl kritisch betrachtet werden. Gunnerson [Gunnerson 2006] fand in seinem Kollektiv eine Prävalenz von 19 % mit einer damit verbundenen Mortalitätsrate von 29 %. Wir spekulieren dass die präklinische Verwendung von Vollelektrolytlösungen im Gegensatz zu Kochsalz-basierten Volumenersatzmitteln für diesen Unterschied verantwortlich ist. Die Regressionsanalyse wies der Chloridkonzentration ebenfalls keine signifikante Rolle zu.

In ähnlicher Weise konnte die Ionenlückenazidose nur bei drei Patienten diagnostiziert werden. Bei nur einem aufgetretenen Todesfall in dieser Gruppe ist deswegen auch die Mortalitätsrate von 33 % angesichts der Fallzahlen kritisch zu hinterfragen. Auch in weiteren Studien konnte der Anionenlücke in der Diagnostik kein signifikanter Beitrag zugewiesen werden [Adams 2006; Berkman 2009; Chawla 2008].

Die verbleibenden azidotischen Säure-Basen-Störungen, welche keiner der beschriebenen Gruppen zugeordnet werden konnten, weisen eine Mortalität von nur 4,9 % auf. Diese niedrige Mortalitätsrate verführt dazu, diese Patienten als nicht gefährdet einzustufen, allerdings ist zu berücksichtigen dass das verwendete POC-Analysegerät keine Messung an schwachen Ionen vornimmt [Cusack 2002; Gunnerson 2006; Kaplan 2004; Rocktaeschel 2003].

Eine metabolische Alkalose wurde in 11,2 % der Patienten gefunden und bestätigt damit ihre Häufigkeit bei kritisch kranken Patienten. In der Vergangenheit richteten viele Studien ihren Blick auf die Krankheitseffekte der Azidose und erst langsam wird auch die Alkalose berücksichtigt [Galla 2000; Webster 1999]. In einer Untersuchung an 1415 kritisch erkrankten Patienten einer Notaufnahme konnte eine steigende Mortalität mit steigendem pH-Wert gezeigt werden [Wilson 1972]. Die Prävalenz betrug hier 12,5 %. In einer kleineren Studie von Palange [1990] wurde die metabolische Alkalose bei 9 % der Patienten gefunden, so dass die Prävalenz im vorliegenden Patientengut vergleichbar ist.

Im Gegensatz zu Wilson [1972] konnte eine Steigerung der Mortalität mit steigendem pH-Wert gezeigt werden, allerdings wurden auch nahezu alle Patienten nur mit einem pH-Wert kleiner als 7,55 diagnostiziert. Dennoch war die Mortalität bei Vorliegen einer metabolischen Alkalose mit 12,1 % sowohl im Vergleich mit Patienten mit ausgeglichenem Säure-Basen-Haushalt (6,9 %) als auch mit der gesamten Kohorte (8,8 %) erhöht.

4.3. Weitere Mortalitätsprädiktoren

In einem weiteren Schritt wurden statistisch durch eine logistische Regressionsanalyse die letztendlich für die Mortalitätsprädiktion relevanten Parameter identifiziert. Hierbei konnten die Laktat- und die Hämoglobinkonzentration als signifikante Prädiktoren für die Mortalität herausgearbeitet werden. Eine erhöhte Laktatkonzentration (Abbildung 3.11) war hierbei mit einem erhöhten Sterberisiko korreliert. Dazu gegenläufig war eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Die Hämoglobinkonzentration wurde in die Regressionanalyse mit eingeschlossen, da dieser Wert bei einigen Korrekturformeln für den Basenüberschuss Verwendung findet. Für die von verschiedenen Autoren vorgeschlagenen unterschiedlichen Berechnungsformeln des Basenüberschusses wurde dagegen kein signifikanter Einfluss gefunden.

In einer weiteren Analyse wurde die logistische Regression auf alle vorhandenen Parameter ausgedehnt. Hierbei wurden neben der erhöhten Laktatkonzentration die erhöhte Glukosekonzentration, das höhere Patientenalter sowie das männliche Geschlecht als zusätzliche Risikofaktoren identifiziert. Die Länge des gesamten stationären Aufenthaltes hatte keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate, allerdings war bei den Fällen mit letztendlich tödlichem Ausgang eine signifikant längere Aufenthaltsdauer unter intensivmedizinischen Bedingungen feststellbar. Ein höheres Patientenalter war in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet.

Patientenalter

Dieses Ergebnis bestätigt viele andere Untersuchungen zur Mortalität auf Intensivstationen, so fand beispielsweise Mosenthal [2002] an knapp 700 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ebenfalls eine mit dem Lebensalter ansteigende Mortalitätsrate. Nach chirurgisch-onkologischen Eingriffen wurde von Park [2005] in einer Studie mit 719 Patienten das Patientenalter als unabhängiger Prädiktor der Mortalität bestätigt. Ebenso konnte Tran [1990] an 487 Patienten einer medizinischen Intensivstation das Patientenalter als unabhängigen Mortalitätsfaktor identifizieren. Neben der wenig überraschenden Erkenntnis einer mit höherem Alter erhöhten Sterblichkeit fiel im vorliegenden Datensatz bei einer Gleichverteilung der Geschlechter eine höhere Mortalität der männlichen Patienten (Relatives Risiko 1,509) auf.

Aufenthaltsdauer

Die Analyse der Aufenthaltsdauer zeigte, dass unabhängig vom Geschlecht ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden war. Die Dauer der gesamten stationären Behandlung zeigte keine statistischen Auffälligkeiten hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit. Beide Werte sind jedoch als prädiktiver Parameter nicht verwendbar, da die Länge des Aufenthaltes erst retrospektiv ermittelt werden kann. Somit

können entsprechende Ergebnisse aus der Literatur beispielweise aus der Arbeitsgruppe um Zilberberg [2008] bestätigt werden.

Glukose

Die bei der Patientenaufnahme vorliegende Blutglukosekonzentration war in der vorliegenden Studie ein signifikanter Mortalitätsmarker. Ein zweiseitiger t-Test zeigte hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,0005$) zwischen den mittleren Konzentrationen von Glukose im Blut zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. In der logistischen Regressionsanalyse wurde die Blutglukosekonzentration ebenfalls als unabhängiger Prädiktor der Mortalität ermittelt.

Bei der Betrachtung der Glukosekonzentrationen fällt im Vergleich der vierstufigen wissenschaftlichen Einteilung (Hypoglykämie, Normoglykämie, milde und starke Hyperglykämie) gegenüber der dreistufigen klinischen Einteilung (Hypo-, Normo- und Hyperglykämie) auf, dass die milde Hyperglykämie (Blutglukose zwischen 145 und 179 mg/dl) eine mit Normalwerten vergleichbare Mortalität aufweist. Erst bei Blutzuckerwerten größer 180 mg/dl steigt die Mortalität auf das nahezu Dreifache an (Tabelle 3.10 im Vergleich zu Tabellen 3.15 und 3.16). Patienten mit milder Hyperglykämie zeigen in der vorliegenden Studie eine mit Normoglykämie übereinstimmende Mortalität von 7,5 % und unterscheiden sich hierbei nicht von der Gesamtmortalität der gesamten Untersuchungskohorte. Ein Unterschied zwischen der ersten und der *worst case*-Messung zeigt sich nicht.

Zum Zusammenhang der Mortalität mit der Hypoglykämie lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage treffen. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein, so fand Umpierrez [2002] eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Hyperglykämie zum Zeitpunkt der Klinikumseinweisung. Christiansen [2004] untersuchte nicht-kardiale kritisch kranke Patienten und zeigte ebenfalls dass eine erhöhte Blutglukosekonzentration während des Intensiv Aufenthaltes mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden war. Auch an polytraumatisierten Patienten konnte eine erhöhte Blutglukosekonzentration bei Aufnahme als unabhängiger Mortalitätsprädiktor ermittelt werden [Kreutziger 2009]. Schließlich konnte durch Stead [2010] bei Patienten mit intrazerebralen Blutungen eine Korrelation zwischen erhöhter Blutglukosekonzentration und frühzeitigem letalem Ausgang gezeigt werden.

Laktat

Die Wertigkeit des Parameters „Laktat“ wurde durch die Daten dieser hier vorgestellten Analyse bestätigt. So fanden sich bei Laktatkonzentrationen von größer als 4 mmol/l eine plötzliche Verdoppelung des relativen Risikos der Mortalität. Ein vergleichbarer Sprung zeigte sich bei Werten von mehr 7 mmol/l.

Eine deutliche Assoziation auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ist aus der Laktatkonzentration zu gewinnen. Die Ursachen der infolge eines Traumas oder einer Sepsis zu beobachtenden

4. Diskussion

erhöhten Blut-Laktatkonzentrationen bei kritisch kranken Patienten werden in erster Linie als Folge einer anaeroben Glykolyse während einer Gewebshypoperfusion mit resultierendem Sauerstoffmangel interpretiert [Mizock 1992; Okorie 2011; Schuster 1984]. Neuerdings wird der Beitrag von Hypoxie und Perfusionsstörungen bei der Genese der Hyperlaktatämie jedoch kontrovers diskutiert. Neben der unter hypoxischen Bedingungen einsetzenden anaeroben Glykolyse werden als Quellen einer vermehrten Laktatfreisetzung auch eine vermehrte aerobe Glykolyse im Skelettmuskel sekundär zur Epinephrin-stimulierten Na^+K^+ -ATPase-Aktivität postuliert. Vermittelt durch eine Verletzung oder durch Sepsis wird Epinephrin ausgeschüttet. Ein Epinephrinanstieg wird als Stimulanz für die sarkomere Na^+K^+ -ATPase der Skelettmuskulatur diskutiert, wodurch sekundär die aerobe Glykolyse und die an die Na^+K^+ -ATPase gebundene Laktatproduktion befördert werden soll [James 1999; Luchette 2002].

Die prädiktive Aussagekraft einer erhöhten arteriellen Laktatkonzentration als Mortalitätsmarker wird in der Literatur ausführlich diskutiert [Husain 2003; Jansen 2009; Neugebauer 2002; Smith 2001]. Desweiteren ist die Laktatkonzentration ein gut validierter Marker für die Gewebeoxygenierung, die häufig innerhalb der Scoringsysteme berücksichtigt wird. Guyette [2011] ermittelte in einer retrospektiven Analyse an über 1200 Trauma-Patienten den prädiktiven Wert des prähospitalen Laktatspiegels als Prognosefaktor. Der initiale Laktatspiegel war dabei signifikant mit Mortalität, Operationsindikation und Multiorganversagen korreliert. Für herzchirurgische Patienten wurde von Ranucci [2010] ein präoperativer Laktatspiegel größer als 4,0 mmol/l als negativer Prognosefaktor für die Operationsmortalität identifiziert, während Klotz [2010] für ebenfalls herzchirurgische Eingriffe (Einbau eines Herzunterstützungssystems) neben anderen präoperativen Faktoren einen erhöhten Laktatspiegel von bereits größer 3,0 mmol/l als Risikofaktor für Mortalität während der intensivmedizinischen postoperativen Phase identifizierte. Auch für weitere nicht-kardiale operative Eingriffe wurde ein erhöhter Serumlaktatspiegel als Risikofaktor identifiziert [Lobo 2011]. Auch Mtove [2011] konnte an seinem sehr großen Kollektiv eine signifikante positive Korrelation zwischen der Ausprägung der Hyperlaktatämie und der Mortalität zeigen. Bei einer Stratifizierung der Laktatlevel in die Bereiche 3,1 mmol/l bis 5,0 mmol/l, 5,1 mmol/l bis 8,0 mmol/l und größer als 8,0 mmol/l zeigte sich eine Odds Ratio für das Ereignis „Tod“ von 1,6, 3,4 und 8,9.

Durch die Daten der vorliegenden Untersuchung an 1551 unselektionierten Patienten einer anästhesiologisch geführten Intensivstation kann die Wertigkeit des Parameters „Laktat“ als Mortalitätsprädiktor bestätigt werden. Bei Laktatkonzentrationen von größer als 4 mmol/l verdoppelt sich das relative Risiko der Mortalität, ein weiterer ähnlicher Sprung zeigte sich bei Werten von mehr als 7 mmol/l.

Die von Mtove [2011] berichteten Grenzwerte konnten in den untersuchten Daten vollständig nachvollzogen werden. Die publizierten Risikowerte der Laktatkontration von Klotz [2010] und Ranucci [2010] ließen sich auch in der vorliegenden Arbeit ebenfalls nachvollziehen und bestätigen.

4.4. Limitationen

Die vorliegende Studie ist limitiert durch die Analysenmöglichkeiten der vorhandenen POCT-Geräte. Im Vergleich mit den diagnostischen Möglichkeiten eines Zentrallabors einer Universitätsklinik der Maximalversorgung ist nur eine kleine Untergruppe aller möglichen Bestimmungsparameter verfügbar. Jedoch leiden intensivmedizinisch versorgungsbedürftige Patienten häufig an komplexen Mischformen metabolischer Störungen, die dadurch möglicherweise nur unzureichend diagnostiziert werden können. So konnte in der vorliegenden Untersuchungskohorte mehr als der Hälfte der azidotischen Störungen keine definierte Ätiologie zugeordnet werden. Die traditionellen Modelle des Säure-Basen-Haushaltes liefern zudem oft nur eine unzureichende Erklärung, so dass sich in der letzten Zeit ein wissenschaftliches Interesse an neuen physikalisch-chemischen Modellen entwickelt hat [Fencel 2000, 1993; Kellum 1995]. Allerdings sind die hierzu erforderlichen Messmethoden von beispielsweise der Albumin-, Phosphat- und Magnesiumkonzentration derzeit nicht durch POCT-Geräte zu realisieren [Abdulraof Menesi 2011; Boniatti 2009; Cusack 2002; Gunnerson 2006; Hucker 2005; Kaplan 2004; Rocktaeschel 2003].

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde an 1551 Patienten einer gemischten anästhesiologisch geführten Intensivstation der Einsatz der POC-Diagnostik in der klinischen Routine untersucht. Zu Beginn der intensivmedizinischen Aufnahme der Patienten wurde eine arterielle Blutprobe auf POC-Geräten analysiert und hinsichtlich der vorliegenden Säure-Basen-Störung analysiert.

Die verschiedenen Formen der Säure-Basen-Störungen waren mit unterschiedlich hohen Mortalitätsrisiken verknüpft. Die Mehrzahl von 63,4 % der Patienten zeigte einen ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalt. Ein Viertel der Patienten (24,4 %) wies eine azidotische Störung und 11,1 % eine alkalotische Störung auf. Insbesondere das Vorliegen einer Laktatazidose war mit einer signifikant höheren Mortalität von 19 % assoziiert. Desweiteren war die Mortalität der metabolischen Alkalose mit 11,4 % signifikant gegenüber dem Normalkollektiv erhöht. Die in der Literatur berichteten erhöhte Prävalenzen und Mortalitäten einer hyperchlorämischen Azidose konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollzogen werden, die Häufigkeit der übrigen Säure-Basen-Störungen sowie insbesondere die Bedeutung der Laktatazidose deckt sich mit den Angaben der Literatur.

In einem weiteren Schritt wurden durch eine logistische Regressionsanalyse die Blutglukose- sowie die Laktatkonzentration als unabhängige Mortalitätsprädiktoren identifiziert. Weitere Prädiktoren waren das Patientenalter bei Einlieferung sowie das männliche Geschlecht. Bei der Betrachtung der Laktatkonzentration zeigte sich ein rascher Anstieg des relativen Risikos der Mortalität bei Konzentrationen von mehr als 3,5 mmol/l. Das Mortalitätsrisiko steigerte sich bei Laktatkonzentrationen von mehr als 6 mmol/l noch deutlich weiter. Die milde Hyperglykämie wies gegenüber der Normoglykämie keine erhöhte Mortalität auf. Erst bei Vorliegen einer starken Hyperglykämie mit Blutzuckerwerten von mehr als 180 mg/dl steigt diese auf 15,7 %. Männer wiesen gegenüber den Frauen ein auf das 1,5fache erhöhtes Mortalitätsrisiko auf, hinsichtlich des Alters war eine exponentielle Steigerung des Risikos ab der fünften Lebensdekade zu verzeichnen.

Die Zahl von 1551 nicht selektionierten Patienten einer intensivmedizinischen Station mit gemischter chirurgischer Belegung erlaubt den vorliegenden Daten eine breite verallgemeinernde Aussagekraft. Es zeigt sich, dass durch die POCT gefährdete Patienten bereits bei der initialen Untersuchung erkannt werden können. Die Anionenlücke und der Basenüberschuss erwiesen sich als nicht geeignete prognostische Parameter. Eine bessere Abschätzung des Mortalitätsrisikos gelingt durch die Betrachtung der Laktat- und Blutglukosekonzentrationen. Aus therapeutischer Sicht ist eine kritische Würdigung des Vorliegens

5. Zusammenfassung

einer Laktatazidose dringend geboten. Im Gegensatz hierzu erscheint eine aggressive Senkung der Blutglukose-Werte auf Normoglykämie zur Verringerung der Mortalitätsrate nicht erforderlich, eine Senkung auf Werte kleiner als 180 mg/dl erscheint hierbei ausreichend.

Die deutlich erhöhte Mortalitätsrate von metabolischen Alkalosen in dieser Studie erscheint unerwartet, und weitere Untersuchungen dieser Störung des Säure-Basen-Haushaltes erscheinen gerechtfertigt.

Literaturverzeichnis

- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Deutsches Ärzteblatt 105 (2008) A341–A355.
- Abdulraof Menesi F, Verzola D, Villaggio B, Russo R, Sofia A, Fontana I, Gallina A, Mannucci I, Mussap M, Garibotto G. Evaluation of metabolic acidosis in patients with a kidney graft: comparison of the bicarbonate-based and strong ion-based methods. *Transplant Proc* 43 (2011) 1055–1062.
- Adams BD, Bonzani TA, Hunter CJ. The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. *Emerg Med J* 23 (2006) 179–182.
- Alamshah SM, Pipelzadeh M, Mousavi SR, Baharanfar H, Rezapour E. Determination of predictors and risk factors in patients with multiple emergency surgical traumas. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16 (2010) 421–426.
- Berkman M, Ufberg J, Nathanson LA, Shapiro NI. Anion gap as a screening tool for elevated lactate in patients with an increased risk of developing sepsis in the Emergency Department. *J Emerg Med* 36 (2009) 391–394.
- Bluml BM, McKenney JM, Cziraky MJ. Pharmaceutical care services and results in project IMPACT: hyperlipidemia. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 40 (2000) 157–165.
- Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Acid–base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 35 (2009) 1377–1382.
- Chawla LS, Jagasia D, Abell LM, Seneff MG, Egan M, Danino N, Nguyen A, Ally M, Kimmel PL, Junker C. Anion gap, anion gap corrected for albumin, and base deficit fail to accurately diagnose clinically significant hyperlactatemia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 23 (2008) 122–127.
- Christiansen C, Toft P, Jorgensen HS, Andersen SK, Tonnesen E. Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. A prospective study. *Intensive Care Med* 30 (2004) 1685–1688.
- Clark LC, Jr., Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci* 102 29–45.
- Clopper C, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 26 404–413.

Literaturverzeichnis

- Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 64 (2003) 777–787.
- Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, Jordan B, Perry S, Ball JA, Grounds RM, Bennett ED. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28 (2002) 864–869.
- Drenck NE. Point of care testing in Critical Care Medicine: the clinician's view. *Clin Chim Acta* 307 (2001) 3–7.
- Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 91 (1993) 1–16.
- Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162 (2000) 2246–2251.
- Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 117 (1991) 453–467.
- Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 11 (2000) 369–375.
- Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 18 (2002) 289–308.
- Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers. *Crit Care* 8 (2004) 259–265.
- Gunnerson KJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Crit Care* 9 (2005) 508–516.
- Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 10 (2006) R22.
- Guyette F, Suffoletto B, Castillo JL, Quintero J, Callaway C, Puyana JC. Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *J Trauma* 70 (2011) 782–786.
- Hawkins RC. Laboratory turnaround time. *Clin Biochem Rev* 28 (2007) 179–194.
- Henderson LJ. Das Gleichgewicht zwischen Basen und Säuren im tierischen Organismus. *Ergeb Physiol* 8 (1909) 254–325.
- Howanitz PJ, Howanitz JH. „Laboratory quality assurance“. McGraw-Hill New York 1987.
- Hucker TR, Mitchell GP, Blake LD, Cheek E, Bewick V, Grocutt M, Forni LG, Venn RM. Identifying the sick: can biochemical measurements be used to aid decision making on presentation to the accident and emergency department. *Br J Anaesth* 94 (2005) 735–741.
- Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 185 (2003) 485–491.

- James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 354 (1999) 505–508.
- Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 37 (2009) 2827–2839.
- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182 (2010) 752–761.
- Junker R, Schlebusch H, Luppia PB. Point-of-care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int* 107 (2010) 561–567.
- Kaplan LJ. It's all in the charge. *Crit Care Med* 33 (2005) 680–681.
- Kaplan LJ, Frangos S. Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit – part II. *Crit Care* 9 (2005) 198–203.
- Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 32 (2004) 1120–1124.
- Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 4 (2000) 6–14.
- Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 10 (1995) 51–55.
- Kendall J, Reeves B, Clancy M. Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome. *BMJ* 316 (1998) 1052–1057.
- Kilgore ML, Steindel SJ, Smith JA. Evaluating stat testing options in an academic health center: therapeutic turnaround time and staff satisfaction. *Clin Chem* 44 (1998) 1597–1603.
- Klotz S, Vahlhaus C, Riehl C, Reitz C, Sindermann JR, Scheld HH. Pre-operative prediction of post-VAD implant mortality using easily accessible clinical parameters. *J Heart Lung Transplant* 29 (2010) 45–52.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9 (1981) 591–597.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13 (1985) 818–829.
- Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, Constantinescu MA. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatised patients. *Intensive Care Med* 35 (2009) 1234–1239.

- Lobo SM, Rezende E, Knibel MF, Silva NB, Páramo JA, Nácúl FE, Mendes CL, Assuncao M, Costa RC, Grion CC, Pinto SF, Mello PM, Maia MO, Duarte PA, Gutierrez F, Silva jun. JM, Lopes MR, Cordeiro JA, Mellot C. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesth Analg* 112 (2011) 877–883.
- Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA, Su C, Fischer JE, James JH. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *The Journal of Trauma* 52 (2002) 415–9.
- Luppa PB, Schlebusch H. „POCT – Patientennahe Labordiagnostik“. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2. aktualisierte Auflage 2012.
- Mahtabjafari M, Masih M, Emerson AE. The value of pharmacist involvement in a point-of-care service, walk-in lipid screening program. *Pharmacotherapy* 21 (2001) 1403–1406.
- Markgraf R, Deuschinoff 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* 5 (2001) 31–36.
- Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Belzberg H. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *J Trauma* 58 (2005) 238–243.
- Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, Brown CVR, Demetriades D, Long W. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg* 191 (2006) 625–630.
- Messner B, Frick G, Blobner M, Albrecht K, Schade T, Luppa PB. Online-Qualitätssicherung patientennaher Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testing) unter Nutzung des Kommunikations-Systems des Krankenhauses. *Laboratoriums Medizin* 28 (2005) 264–272.
- Mikulcik P. „Rapidanalyse – Blutgase und mehr“. Bayer Vital GmbH Fernwald 2. auflage Auflage 2005.
- Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20 (1992) 80–93.
- Montagnana M, Caputo M, Giavarina D, Lippi G. Overview on self-monitoring of blood glucose. *Clin Chim Acta* 402 (2009) 7–13.
- Morgan TJ. The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit: part III – effects of fluid administration. *Crit Care* 9 (2005) 204–211.
- Mosenthal AC, Lavery RF, Addis M, Kaul S, Ross S, Marburger R, Deitch EA, Livingston DH. Isolated traumatic brain injury: age is an independent predictor of mortality and early outcome. *J Trauma* 52 (2002) 907–911.
- Mtove G, Nadjm B, Hendriksen ICE, Amos B, Muro F, Todd J, Reyburn H. Point-of-care measurement of blood lactate in children admitted with febrile illness to an African District Hospital. *Clin Infect Dis* 53 (2011) 548–554.

- Müller MM, Hackl W, Griesmacher A. Point-of-Care-Testing – das Intensivlaboratorium. *Anaesthesist* 48 (1999) 3–8.
- Neugebauer E, Zander R. Clinical relevance of base excess and lactate concentration. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37 (2002) 341–342.
- Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, Davies A, Stachowski E, Reade MC, Bailey M, Cooper DJ. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 14 (2010) R25.
- Nichols JH. Point of care testing. *Clin Lab Med* 27 (2007) 893–908.
- Nichols JH, Kickler TS, Dyer KL, Humbertson SK, Cooper PC, Maughan WL, Oechsle DG. Clinical outcomes of point-of-care testing in the interventional radiology and invasive cardiology setting. *Clin Chem* 46 (2000) 543–550.
- Nola K, Gourley D, Portner T, Gourley G, Solomon D, Elam M, Regel B. Clinical and humanistic outcomes of a lipid management program in the community pharmacy setting. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 40 (2000) 166–173.
- Oda S, Hirasawa H, Sugai T, Shiga H, Matsuda K, Ueno H. Cellular injury score for multiple organ failure severity scoring system. *J Trauma* 45 (1998) 301–304.
- Oh YK. Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Press* 8 (2010) 66–71.
- Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 27 (2011) 299–326.
- Palange P, Carlone S, Galassetti P, Felli A, Serra P. Incidence of acid-base and electrolyte disturbances in a general hospital: a study of 110 consecutive admissions. *Recenti Prog Med* 81 (1990) 788–791.
- Park DJ, Lee HJ, Kim HH, Yang HK, Lee KU, Choe KJ. Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *Br J Surg* 92 (2005) 1099–1102.
- Parvin CA, Lo SF, Deuser SM, Weaver LG, Lewis LM, Scott MG. Impact of point-of-care testing on patients' length of stay in a large emergency department. *Clin Chem* 42 (1996) 711–717.
- Peterson GM, Fitzmaurice KD, Naunton M, Vial JH, Stewart K, Krum H. Impact of pharmacist-conducted home visits on the outcomes of lipid-lowering drug therapy. *J Clin Pharm Ther* 29 (2004) 23–30.
- Pilz G, Werdan K. Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock. *Infection* 18 (1990) 253–262.
- Pilz G, Stablein A, Reuschel-Janetschek E, Autenrieth G, Werdan K. The use of scoring systems in patients with cardiogenic and septic shock. *Prog Clin Biol Res* 308 (1989) 625–631.

- Ranucci M, Ballotta A, Castelvechio S, Baryshnikova E, Brozzi S, Boncilli A. Intensive care unit admission parameters improve the accuracy of operative mortality predictive models in cardiac surgery. *PLoS One* 5 (2010) e13551.
- Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U. Das Stewart-Modell. „Moderner“ Ansatz zur Interpretation des Säure-Basen-Haushalts. *Anästhesist* 53 (2004) 347–57.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* 345 (2001) 1368–1377.
- Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 31 (2003) 2131–2136.
- Ryan F, O’Shea S, Byrne S. The reliability of point-of-care prothrombin time testing. A comparison of CoaguChek S and XS INR measurements with hospital laboratory monitoring. *Int J Lab Hematol* 32 (2010) e26–33.
- Schlüter B, Junker R. Labordiagnostik: Schneller ist nicht immer besser. *Dtsch Ärztebl* 100 (2003) A87–A89.
- Schuster HP. Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation* 11 (1984) 141–146.
- Schwartz WB, Relman AS. A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. „Whole-blood buffer base“ and „standard bicarbonate“ compared with blood pH and plasma bicarbonate concentration. *N Eng J Med* 268 (1963) 1382–1388.
- Scott MG. Faster is better—it’s rarely that simple! *Clin Chem* 46 (2000) 441–442.
- Severinghaus JW, Bradley AF. Electrodes for Blood pO₂ and pCO₂ Determination. *J Appl Physiol* 13 (1958) 515–520.
- Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gøthgen IH. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 48 (1988) 7–15.
- Sinuff T, Adhikari NKJ, Cook DJ, Schünemann HJ, Griffith LE, Rocker G, Walter SD. Mortality predictions in the intensive care unit: comparing physicians with scoring systems. *Crit Care Med* 34 (2006) 878–885.
- Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27 (2001) 74–83.
- Stead LG, Jain A, Belloio MF, Odufuye A, Gilmore RM, Rabinstein A, Chandra R, Dhillon R, Manivannan V, Serrano LA, Yerragonda N, Palamari B, Jain M, Decker WW. Emergency Department hyperglycemia as a predictor of early mortality and worse functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 13 (2010) 67–74.

- Stewart PA. „How to understand acid-base: A Quantitative Acid-Base Primer for Biology and Medicine“. Elsevier New York 1981.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61 (1983) 1444–1461.
- Till LT, Voris JC, Horst JB. Assessment of clinical pharmacist management of lipid-lowering therapy in a primary care setting. *J Manag Care Pharm* 9 (2003) 269–273.
- Tran DD, Groeneveld ABJ, van der Meulen J, Nauta JJP, Strack van Schijndel RJM, Thijs LG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 18 (1990) 474–479.
- Tsai WW, Nash DB, Seamonds B, Weir GJ. Point-of-care versus central laboratory testing: an economic analysis in an academic medical center. *Clin Ther* 16 (1994) 898–910; discussion 854.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 978–982.
- van Heyningen C, Watson ID, Morrice AE. Point-of-care testing outcomes in an emergency department. *Clin Chem* 45 (1999) 437–438.
- Webster NR, Kulkarni V. Metabolic alkalosis in the critically ill. *Crit Rev Clin Lab Sci* 36 (1999) 497–510.
- Wilson RF, Gibson D, Percinel AK, Ali MA, Baker G, LeBlanc LP, Lucas C. Severe alkalosis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 105 (1972) 197–203.
- Yunos NM, Bellomo R, Story DA, Kellum JA. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care* 14 (2010) 226.
- Zander R. Diagnostische und therapeutische Bedeutung von Base Excess und Laktatkonzentration. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37 (2002) 343–346.
- Zilberberg MD, Stern LS, Wiederkehr DP, Doyle JJ, Shorr AF. Anemia, transfusions and hospital outcomes among critically ill patients on prolonged acute mechanical ventilation: a retrospective cohort study. *Crit Care* 12 (2008) R60.

A. Anhang

A.1. Python-Skripte

Die Skripte wurden in der freien Skriptsprache Python (www.python.org) geschrieben. Entwickelt und getestet wurden sie in der Version 2.4.3 vom 24. März 2006 und verwenden nur grundlegende Ein-/Ausgabe-Operation sowie die standardmäßig vorhandene Regular Expression-Bibliothek `re`.

Listing A.1: Umsetzung der Ausgabe von SQL-Skript A.8 (Seite 82) in eine tabellarische Aufzählung der gemessenen Parameter. Gleichzeitig Entfernung von Duplikaten.

```
import re, datetime

POCTdata = [dict() for x in range(0,30)]

def convertdata(filename):
    f = open(filename, 'r')
    line = f.readline()
    line = f.readline()

    dataline = re.compile('(\d[Luppa_2012])\s+(\d{4})-(\d{2})-(\d{2})\s+(\d{2})\s+(\d{2})\s+\.000\s+(\d{2,3})\s+(-?\d+\.\d+)\s+([\S_+])\s+(\S+)')

    for line in f:
        data = re.match(dataline, line)
        if (data!=None):
            date = datetime.datetime(int(data.group(2)), int(data.group(3)),
                                     int(data.group(4)), int(data.group(5)), int(data.group(6)), int(
                                         data.group(7)))
            instrument = int(data.group(1))
            if not (POCTdata[instrument].has_key(date)):
                POCTdata[instrument][date] = dict(art=data.group(10).strip())
                POCTdata[instrument][date]['PatID'] = data.group(11)

            POCTdata[instrument][date][data.group(8)] = data.group(9)

    f.close()

def writedata():
    for instrument in range(1,21):
        f = open(str(instrument)+'-data.csv', 'w')
        f.write('Datum/ Zeit; PatID; Modus; pH; pCO2; pO2; pAtm; HCO3act; HCO3std; BE(B
                ); BE(ecf); ctCO2; Na+; K+; Ca++; Cl-; Li+; Mg++; HPO4--; Ca++(7.4); AnGap;
```

A. Anhang

```
Glucose;Lactate;BUN;Creatinine;BUN/Creat;ctHb;ctHb(est);sO2;O2SAT
(est);FO2Hb;FCOHb;fMetHb;fHHb;Hct;Amylase;Osmolality;Direct_Bili;
Total_Bili;Gesamtprotein;tCa;BO2;ctO2(Hb);ctO2(a);ctO2(v);
ctO2(vq);O2CT(est);pO2(A)(T);pO2(A-a)(T);pO2(a/A)(T);RI(T);pO2/F?
O2;P50;PredpO2RmAir;pO2/PredpO2;FO2Hb(vq);pO2(vq);ctO2(a-vq);ctO2
([a-vq]/a);VO2;DO2;pH(T);pCO2(T);pO2(T);Temp;F?O2;Flow;
Atemfrequenz;KPLD;PEED;Qt;Vt;PID\n')

for x in POCTdata[instrument]:
    d = POCTdata[instrument][x]
    s = str(x)+';'+d['PatID']+';'+d['art']+';'+
    for art in [20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 210, 220, 230,
                240, 250, 260, 270, 280, 290, 410, 420, 430, 440, 450, 510,
                515, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 710, 720, 730, 740,
                750, 760, 810, 820, 830, 840, 850, 851, 870, 880, 890, 900,
                910, 914, 920, 930, 940, 942, 944, 946, 948, 950, 952, 1020,
                1030, 1040, 2460, 2470, 2480, 2500, 2510, 2520, 2530, 2540,
                2550]:
        if d.has_key(str(art)):
            s = s + d[str(art)]+';'+
        else:
            s = s + ';'+

    s = s + '\n'
    s = s.replace('.',',')
    f.write(s)

f.close()

def cleandata(name):
    print 'Reading_data_from',name,'..._please_wait...'
    convertdata(name)
    print 'Saving_data.'
    writedata()
    print 'Done'

datafile = 'unpacked/c_20060802.txt'
cleandata(datafile)
```

Listing A.2: Analyse der Rohtextausgabe der Blutzucker-Messdaten. Hinzufügen der Zielwerte der Kontrollen entsprechend der Chargennummer.

```
import re

def getChargeTarget(charge):
    ChargeTarget = {
        "445778" : ("07.10.2002","31.05.2003",53,3,306,15+1/3.0),
        "445972" : ("07.10.2002","31.10.2003",51,3,307,15+1/3.0),
        "446224" : ("05.12.2002","31.03.2004",50,3,302,15),
        "446193" : ("27.01.2003","31.03.2004",51,3,299,15),
        "446243" : ("28.01.2003","30.04.2004",51,3,312,15+2/3.0),
        "446384" : ("09.04.2003","31.07.2004",51,3,299,15),
        "446224-1" : ("05.05.2004","05.05.2004",50,2.5,302,15.1),
```


A. Anhang

```
match = re.match(datanouser, x);
if (match!=None):
    f.write(CurrentSerial+';'+';'.join(match.groups()[0:2])+';'+
          ';'.join(match.groups()[2:])+';'+getChargeTarget(match.
          group(3))+'\n')
else:
    print CurrentSerial, x.strip()

f.close()
```

Listing A.3: Analyse von falschen Patienten-ID-Nummern. Auswahl von korrekten Identifikationsnummern in der zeitlichen Nachbarschaft.

```
import Levenshtein
import profile

f = open('4-data.csv', 'r')
lines = f.readlines()
f.close()

def get_matchset(around, neighborhood):
    min = around-neighborhood
    max = around+neighborhood
    if min<1: min = 1
    if max>len(lines): max= len(lines)

    u = {}
    for x in lines[min:max]:
        orig_id = x.split(';')[1]
        if u.has_key(orig_id): u[orig_id] += 1
        else: u[orig_id] = 1

    for x in u.keys():
        if (len(x)!=10) or (x[:3]!='961'): del u[x]

    return(u)

def print_alternates(data, num):
    option = 1
    start_diff = data[0][0]
    maxdiff = 1;
    for alt in data:
        print '\t(%3d) fp=%7.4fp--%s (n=%3d)' % (option, alt[0], alt[1],
            Good_IDs[alt[1]])
        option += 1
        if (start_diff!=alt[0]):
            startdiff = alt[0]
            maxdiff += 1
        if (maxdiff>num): break

all = len(lines)
count = 1
Good_IDs = get_matchset(1,500000)
```

```

print len(Good_IDs.keys())

for x in lines[1:]:
    data = x.split(';')
    new_id = data[1]
    orig_id = data[74].strip()

    if (len(orig_id)!=10) or (orig_id[:3]!='961'):
        alternates = []
        for good in get_matchset(count,50).keys():
            alternates += [(Levenshtein.distance(good,orig_id)+1-Levenshtein.
                jaro(good,orig_id),good,orig_id)]
        alternates.sort()

        alt2 = []
        for good in Good_IDs.keys():
            alt2 += [(Levenshtein.distance(good,orig_id)+1-Levenshtein.jaro(
                good,orig_id),good,orig_id)]
        alt2.sort()

        alt3 = []
        for good in get_matchset(count,500).keys():
            alt3 += [(Levenshtein.distance(good,orig_id)+1-Levenshtein.jaro(
                good,orig_id),good,orig_id)]
        alt3.sort()

    if (new_id!=alternates[0][1]):
        if Good_IDs.has_key(new_id):
            print '\n\n%d of %d: (old) %s == %s (new, n=%3d) ?' % (count,
                all, orig_id, new_id, Good_IDs[new_id])
        else:
            print '\n\n%d of %d: (old) %s == %s (new, single occurrence) ?'
                % (count, all, orig_id, new_id)
            print '-----'
            print 'Nearest 50 neighbors'
            print_alternates(alternates,3)
            print 'Nearest 500 neighbors'
            print_alternates(alt3,3)
            print 'Total set'
            print_alternates(alt2,3)

count += 1

```

Listing A.4: Geschlechtsermittlung, Berechnung der Aufenthaltsdauer auf der Station 6/0 sowie Gesamtaufenthaltsdauer.

```

import re, datetime

f = open('out_60.txt', 'r')
datalines = f.readlines()
f.close()

```

A. Anhang

```
f = open('18079_male_names.txt', 'r')
data = f.readlines()
names = {}
for x in data:
    names[x.strip()] = 'M'
f.close()

f = open('13750_female_names.txt', 'r')
data = f.readlines()
for x in data: names[x.strip()] = 'F'
f.close()

def getsexID(line):
    name = line.split('\t')[2]
    if not names.has_key(name):
        namekey = ''
        if len(name.split('-')) > 1:
            for k in name.split('-'):
                if names.has_key(k.strip()): namekey += names[k.strip()]
                else: namekey += '-'

        if len(name.split('_')) > 1:
            for k in name.split('_'):
                if names.has_key(k.strip()): namekey += names[k.strip()]
                else: namekey += '-'

        if namekey == '': print 'Nicht bekannt: ', name

        if namekey == 'M' * len(namekey): namekey = 'M'
        if namekey == 'F' * len(namekey): namekey = 'F'

    return(namekey)
else:
    return(names[name])

def stay_60(line):
    x = line.split('\t')
    ANSdates = re.compile('ANS.{2}.{2}.{4}\s{2}:{2}:{2}\s{2}.\d{2}.\d{4}\s{2}:{2}:{2}\s?')
    data = '_'.join(x[11:])
    delta = datetime.timedelta(0)

    for x in ANSdates.finditer(data):
        try:
            b = map(int, x.group(1).split('.') + x.group(2).split(':'))
            e = map(int, x.group(3).split('.') + x.group(4).split(':'))
            begin = datetime.datetime(b[2], b[1], b[0], b[3], b[4], b[5])
            end = datetime.datetime(e[2], e[1], e[0], e[3], e[4], e[5])
            delta += end - begin
        except:
            delta = delta

    return(delta.days * 86400 + delta.seconds)
```

```

def stay_RdI(line):
    data = line.split('\t')
    try:
        b = map(int, data[6].split('.') + data[7].split(':'))
        e = map(int, data[8].split('.') + data[9].split(':'))
        begin = datetime.datetime(b[2],b[1],b[0],b[3],b[4],b[5])
        end = datetime.datetime(e[2],e[1],e[0],e[3],e[4],e[5])

        return((end-begin).days*86400 + (end-begin).seconds)
    except:
        return(-1)

f = open('outcome_60.csv', 'w')
f.write('sex\tAufenthalt_60\tAufenthalt_RdI\t'+datalines[0])
for x in datalines[1:]:
    f.write('\t'.join([getsexID(x), str(stay_60(x)), str(stay_RdI(x))])+'\t'+x)
f.close()

```

Listing A.5: Exakte Berechnung von Konfidenzintervallen nach Clopper-Pearson.

```

import gmpy

# --- calculates the Bernoulli probability for term >pp< for a proportion of
# >k/n<
def binprob(n,k,pp):
    p = gmpy.mpq(k,n)
    return(gmpy.bincoef(n,pp) * p**pp * (1-p)**(n-pp))

# --- returns the confidence interval (default significance >sig< 0.95) in a
# sample of size >n< with >k< hits using exact calculation with
# --- the binomial Clopper-Pearson method
def CI(n,k, sig=0.95, maxstep=15):
    p = binprob(n,k,k)
    for x in range(1,maxstep):
        p += binprob(n,k,k-x) + binprob(n,k,k+x)
        if p>sig: break
    return(gmpy.mpq(k-x, n) * 100, gmpy.mpq(k+x, n) * 100)

```

A.2. Visual Basic-Module

Die Visual Basic-Module dienen dem automatisierten Ablauf von immer wiederkehrenden Prozeduren innerhalb von Produkten der Microsoft Office-Reihe. Die hier dargestellten Module sind spezifisch für die jeweilige Datenbank und aufgrund der fest codierten Variablenamen außerhalb dieser auch nicht verwendbar.

Listing A.6: Alternative Berechnung des Basenüberschusses.

```
Option Compare Database
```

A. Anhang

```
Function Is_Valid(value) As Boolean
    Is_Valid = IsNumeric(value) And (value <> -9999)
End Function

Function calc_BEecf(HCO3, pH) As Double
    If Is_Valid(HCO3) And Is_Valid(pH) Then
        calc_BEecf = HCO3 - 24.8 + 16.2 * (pH - 7.4)
    Else
        calc_BEecf = -9999
    End If

End Function

Function calc_BEZander(ctHb, pCO2, pH, sO2) As Double
    If Is_Valid(ctHb) And Is_Valid(pCO2) And Is_Valid(pH) And Is_Valid(sO2)
        Then
            calc_BEZander = (1 - 0.0143 * ctHb) * ((0.0304 * pCO2 * 10 ^ (pH -
                6.1) - 24.26) + (1.63 * ctHb + 9.5) * (pH - 7.4)) - 0.002 * ctHb
                * (100 - sO2)
        Else
            calc_BEZander = -9999
        End If

End Function
```

Listing A.7: Klassifikation der Säure-Basen-Störung

```
Option Compare Database

Function Is_Valid(value) As Boolean
    Is_Valid = IsNumeric(value) And (value <> -9999)
End Function

Function classify(BE, Lactate, AnGap, Cl, pCO2) As Byte
    ' fehlende Werte: BE
    If Not Is_Valid(BE) Then classify = 10: Exit Function

    If BE < -2 Then
        ' fehlende Werte: Laktat, AnGap, Chlorid
        If Not Is_Valid(Lactate) Or Not Is_Valid(AnGap) Or Not Is_Valid(Cl)
            Then classify = 11: Exit Function

        If Lactate > 0.5 * Abs(BE) Then ' Laktazidose
            classify = 1
        ElseIf AnGap > 24 Then ' Ionenlückenazidose
            classify = 2
        ElseIf Cl > 115 Then ' hyperchlorämische
            Dilutionsazidose
            classify = 3
        Else ' metabolische Azidose
            classify = 4
        End If
    Exit Function
End If
```

```

' fehlende Werte: pCO2
If Not Is_Valid(pCO2) Then classify = 12: Exit Function

If (BE >= -2) And (BE <= 3) Then
  If (pCO2 > 55) Then          ' permissive Hyperkapnie
    classify = 5
  Else                          ' Normalwerte
    classify = 0
  End If
  Exit Function
End If

If (BE > 5) And (pCO2 > 42) Then    ' Rebound-Alkalose
  classify = 6
  Exit Function
End If

If (BE > 3) Then classify = 7        ' Alkalose
End Function

Function rankseverity(code) As Byte
  Select Case code
    Case 0
      rankseverity = 9
    Case 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12
      rankseverity = code
  End Select
End Function

Function diseasename(code) As String
  Select Case code
    Case 0
      diseasename = "Normalwerte"
    Case 1
      diseasename = "Laktazidose"
    Case 2
      diseasename = "Ionenlückenazidose"
    Case 3
      diseasename = "hyperchlor. Dilutionsazidose"
    Case 4
      diseasename = "metabolische Azidose"
    Case 5
      diseasename = "permissive Hyperkapnie"
    Case 6
      diseasename = "Infusionsalkalose"
    Case 7
      diseasename = "Alkalose"
    Case 10
      diseasename = "fehlende Werte: BE"
    Case 11
      diseasename = "fehlende Werte: Laktat, AnGap, Cl"
    Case 12

```

A. Anhang

```
        diseasename = "fehlende_Werte: pCO2"  
    End Select  
End Function
```

A.3. SQL-Skripte

Listing A.8: Ausgabe der Messdaten der RAPIDlink-Blutgasanalysegeräte

```
select ComplAdm.PatientSampleParm.InstrumentCode, ComplAdm.PatientSampleParm.  
    TimeAnalyzed, ParameterCode, Value, ValueString, ComplAdm.PatientSample.  
    PatientID from ComplAdm.PatientSampleDemogr, ComplAdm.PatientSampleParm,  
    ComplAdm.PatientSample  
where  
ComplAdm.PatientSampleDemogr.TimeAnalyzed = ComplAdm.PatientSampleParm.  
    TimeAnalyzed  
and  
ComplAdm.PatientSampleDemogr.DemogrCode = 2430  
and  
ComplAdm.PatientSampleDemogr.TimeAnalyzed = ComplAdm.PatientSample.  
    TimeAnalyzed
```

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater und Betreuer, Herrn Prof. Dr. Peter B. Lupp, für die Überlassung des Themas, die Übernahme und Betreuung dieser Dissertation bedanken.

Auch Herrn Dr. Jan Martin, ohne dessen Hilfe und stetige Ermunterung ein Großteil dieser Arbeit nicht zustande gekommen wäre, sage ich ein herzliches Dankeschön.

Ebenso danke ich allen meinen Freunden, ohne deren ständige Erinnerungen „das Ding“ wahrscheinlich noch immer nicht diese Form angenommen hätte.

Bei meinen Eltern Wilfried und Gertrud Moser bedanke ich mich für ihre immerwährende Unterstützung meiner gesamten Studienlaufbahn, die sie mir in der Gewissheit ermöglichten, mich immer auf sie verlassen zu können.

Danke!