

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation der genderspezifischen Validität von Scoringssystemen
bei intensivstationären Patienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Pauline Assina Nouri-Pasovsky, geb. Nouri
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.09.2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	5
1. Abstract	6
Deutsche Version	6
Englische Version	8
2. Abkürzungsverzeichnis	10
3. Einleitung	11
3.1. Gendermedizin	11
3.2. Scoring-Systeme	12
3.3. Validität	13
3.4. Studienziele	13
4. Methoden	15
4.1. Erhebungszeitraum und Studiendesign	15
4.2. Studienlokalisierung	15
4.3. Ethik- und Datenschutzvotum	15
4.4. Patientenerfassung, Ein- und Ausschlusskriterien	15
4.5. Datenerfassung	16
4.6. Inhalt der Datenbank	16
4.7. Datenkontrolle, SOP-Konformität	19
4.8. Intensivmedizinische Scores	20
4.9. Zielgrößen	24
4.10. Statistik	25
5. Ergebnisse	27
5.1. Basisattribute	27
5.2. Infektionsverteilung, antibiotische Therapie und Erregerspektrum	28
5.3. Verweildauer und Mortalität	30

5.4. Scoresysteme	30
6. Diskussion	37
6.1. Basisattribute	37
6.2. Infektionsverteilung & Therapie, Versorgungsqualität & Verweildauer	38
6.3. Mortalität	40
6.4. Scoringsysteme und Evaluation der Validität	40
6.5. Einschränkungen & Methodenkritik	45
6.6. Ausblick	46
7. Literaturverzeichnis	47
8. Eidesstattliche Versicherung	55
9. Lebenslauf	56
10. Danksagung	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	– Erfasste Vorerkrankungen	17
Tabelle 2	– SOFA-Score	21
Tabelle 3	– SAPS- II	22
Tabelle 4	– TISS-28	23
Tabelle 5	– Basischarakteristika der Patienten	27
Tabelle 6	– Infektionsverteilung während des intensivstationären Aufenthalts	28
Tabelle 7	– Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Diagnostik bei Männern & Frauen	29
Tabelle 8	– Erregernachweis bei Männern & Frauen während ihres ITS-Aufenthalts	30
Tabelle 9	– Verweildauer und Mortalität auf der Intensivstation	30
Tabelle 10	– Vergleich der Scorewerte zwischen Männern und Frauen am Aufnahmetag auf die Intensivstation	31
Tabelle 11	– Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse	31
Tabelle 12	– Ergebnisse der Interaktionsanalyse	32
Tabelle 13	– Resultate der ROC-Analysen-Vergleiche	33
Tabelle 14	– Übersicht der zu den ROC-Analysen-Vergleiche zugehörigen Werte	33

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	- SOFA-Score - Resultate der ROC-Analysen	34
Abb. 2	- SAPS-II- Resultate der ROC-Analysen	35
Abb. 3	- TISS-28-Score - Resultate der ROC-Analysen	36

1. Abstract

Deutsche Version

Einleitung

Scoringsysteme sind ein häufig auf Intensivstationen eingesetztes Werkzeug um die Krankheitsschwere von Patienten abschätzen zu können und sie vergleichbar zu machen.

Durch Etablierung der medizinischen Genderforschung in den letzten Jahren konnten mehr und mehr relevante Unterschiede zwischen Männern und Frauen aufgezeigt werden, die teilweise neue – gender-orientierte - Therapieansätze erfordern. Es gibt Hinweise, dass die aktuell verwendeten Scoringssysteme nicht präzise genug Frauen mit ihrer Krankheitsschwere abbilden. Daten, die diese gender-bezogenen Unterschiede evaluieren, sind nicht hinreichend verfügbar. Ziel dieser Studie ist es, die Validität der häufig genutzten medizinischen Scoringssysteme auf der Intensivstation aus einer Gender-Perspektive zu evaluieren. Darüber hinaus soll die Versorgungsstruktur im intensivmedizinischen Umfeld untersucht werden, da die Versorgungsqualität erheblichen Einfluss auf Scoringssysteme und Behandlungsergebnis haben und mit der Validität interagieren könnte.

Methoden

Nachdem sowohl ein positives Votum der Ethikkommission (EA1/127/07), als auch des Datenschutzbeauftragten vorlag, wurden auf fünf Intensivstation unter anästhesiologischer Leitung die Patientendaten im Rahmen einer nicht-interventionellen, prospektiven Studie erhoben. Eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahre, die mindestens 24 Stunden auf der ITS behandelt wurden. Die am Aufnahmetag erhobenen Scores (SOFA; SAPS-II und TISS-28) wurden in Hinblick auf eine gendergewichtete ITS-Mortalität beurteilt. Basisdaten und relevante allgemeine Parameter wurden täglich erhoben und evaluiert.

Ergebnisse

Insgesamt 1952 Patienten erfüllten die Studienkriterien von denen N=1862 analysiert wurden. Männer zeigen im Vergleich zu Frauen am Aufnahmetag statistisch höhere SOFA-Werte (5.5 ± 4.1 versus 4.6 ± 3.6 , $P < 0.001$) bei vergleichbarer Mortalitätsrate (10% Männer versus 11.6% Frauen, $P = 0.257$). Der Vergleich von ROC- Analysen zwischen den Geschlechtern sowie logistische Regressionsanalysen ergaben keine signifikante Interaktionen des Faktors Gender auf die Validität und die Präzision der drei untersuchten Scoringsysteme (SOFA; SAPS; TISS-28). Männer waren insgesamt jünger und litten häufiger an Infektionen. Diagnostische Maßnahmen wurden weniger häufig beim weiblichen Geschlecht durchgeführt. Bei der Einhaltung der Standards zeigten sich jedoch keine Geschlechtsdifferenzen.

Schlussfolgerung

Als Einflussfaktor interagiert das Geschlecht nicht mit der Validität der etablierten intensivmedizinischen Score-Systeme. Weitere Studien sind nötig um zu evaluieren, warum Männer mit höheren SOFA Werten bei Aufnahme auf die Intensivstation eine vergleichbare Mortalität aufwiesen wie Frauen.

Englische Version

Introduction

Scoring systems are often used in intensive care units in order to assess the severity of disease in a standardized way across patients.

Due to the rise of gender studies in medicine in recent years, gender related differences that at times require novel gender oriented treatment approaches have been increasingly discovered. There is evidence that the estimation accuracy of prevalent ICU scoring systems for female patients is insufficient, however, there hasn't been enough data available in order to evaluate these gender-related differences.

The aim of this study is to assess the validity of widely used ICU scoring systems.

In addition, the structure of medical treatment in the intensive care environment is evaluated, since clinical care and therapy may interact with scoring and outcome of ICU patients.

Methods

Predicated on the approval of both the ethical committee (EA1/127/07) and the data protection officer, data of patients from five intensive care units were collected as part of a non-interventional, prospective study. Included were patients aged 18 or older, that were treated for at least 24 hours in the ICU. The scores measured on admission (SOFA, SAPS-II and TISS-28) were assessed with regard to gender-weighted ICU mortality. Basic data and relevant general parameters were collected and examined on a daily basis.

Results

Out of a total of 1952 patients who met study criteria, N=1862 were analyzed.

Male patients displayed higher SOFA-values on day of admission compared to female patients (5.5 ± 4.1 versus 4.6 ± 3.6 , $P < 0.001$) despite having similar mortality rates (10% male versus 11.6% female patients, $P = 0.257$).

Both the comparison of ROC analysis between the genders and a logistic regression analysis did not yield any significant interactions of gender factor on the validity and precision of the three evaluated scoring systems (SOFA; SAPS; TISS-28). Male

patients were overall younger and suffered more often from infections. Female patients were given less diagnostic interventions. No gender differences were observed in regard to the adherence to standard operating procedures.

Conclusion

As an influencing factor, gender doesn't interact with validity of established ICU score systems. Additional research is required in order to evaluate why male patients with higher SOFA values admitted to the ICU show similar mortality rates compared to female patients.

2. Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
BSI	blood stream infection - Blutstrominfektion
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant (digitalisiertes medizinisches Dokumentationssystem)
ESBL	engl. Extended-Spektrum-Beta-Laktamase
FUO	fever of unknown origin (Fieber unklarer Genese)
GCS	Glasgow-Koma-Skala
HWI	Harnwegsinfekt
ITS	Intensivstation
LOS	length of stay (intensivstationäre Verweildauer)
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MRSA	Methicillin-resistenter-Staphylococcus-aureus
MW	Mittelwert
PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungsindex/ Horowitz-Index
ROC	receiver operating characteristic (Grenzwertoptimierungskurve)
SAPS-II	Simplified acute physiology score II
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential organ failure assessment (früher: Sepsis-related organ failure assessment)
SOP	Standard Operating Procedure (standardisierte Verfahrensanweisungen)
STD	Standardabweichung
TISS-28	Therapeutic intervention scoring system-28
VRSA	Vancomycin-resistenter-Staphylococcus-aureus
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

3. Einleitung

3.1. Gendermedizin

Durch den Einzug der Geschlechterforschung in die Medizin offenbarten sich zahlreiche geschlechtsspezifische Unterschiede, die inzwischen im medizinischen (Klinik-)Alltag fast schon als Selbstverständlichkeit wahrgenommen werden. So ist jedem Arzt bekannt, dass die Symptome eines akuten Myokardinfarktes sich beim Mann eklatant anders äußern können als bei einer Frau [1] - mit der Gefahr den lebenserhaltenden Therapiebeginn zu verzögern. Umgekehrt weiß man heute auch, dass Männer unter „frauentypischen“ Erkrankungen wie Osteoporose leiden können [2],[3]. Diese Erkenntnisse sind der Gendermedizin zu verdanken, die erstaunlicherweise in ihrer systematischen Form erst seit 2001 in Deutschland existiert. Dies erfolgte nach einem Beschluss das Gesundheitswesen stärker geschlechtsspezifisch auszurichten. Hier folgte die Gesundheitsministerkonferenz der Empfehlung der WHO von 1996, geschlechtsspezifische Prävention zu entwickeln und umzusetzen [4]. Umso überraschender ist, dass die Ergebnisse dieser jungen Wissenschaft eine schnelle Akzeptanz erfahren durfte. Ungefähr in den 70er-Jahren etablierte sich die Geschlechterforschung (engl. *gender studies*), die sich mit der Beziehung des soziokulturellen Geschlechts (engl. *gender*) zur Gesellschaft, Kultur und Wissenschaft auseinandersetzt und erst in den 90er-Jahren des letzten Jahrhunderts entstand als weitere Unterdisziplin die Gendermedizin. Diese gewann in den letzten Dekaden zunehmend an Bedeutung und legte schon wichtige geschlechtsspezifische Erkenntnisse offen [3], die ein Überdenken und Änderungen der aktuellen Therapieregime notwendig machen. Jneid et al. zeigte 2008 [5] bei 78 254 Patienten wie Frauen bei einem Herzinfarkt seltener eine Reperfusionstherapie oder Evidenzbasierte Medikamententherapie (frühe Aspirin- und Betablockergabe) erhielten und bestätigte damit die schon 1994 von Srichaiveth et al. [6] oder auch 2003 von Valentin et al. [7] aufgedeckten ungleichen Durchführungen allgemeiner Therapiemaßnahmen bei den beiden Geschlechtern. Bassuk et al. entdeckte 2005 den unterschiedlichen altersabhängigen Nutzen von Aspirin als Primärprophylaxe, der am ehesten auf die physio-hormonellen Unterschiede bei Männern und Frauen zurückzuführen ist [8]. Einen weiteren großen Forschungsschwerpunkt bilden Sepsisstudien mit Evaluation eines möglichen Genderaspekts in Bezug auf die Mortalitätswahrscheinlichkeit. Auffällig

hier sind die unterschiedlichen, zum Teil konträren Studienergebnisse. Während mehrere Wissenschaftler keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Hinblick auf die Sterblichkeit fanden [9],[10], war die sepsis-assoziierte Mortalität für Frauen bei anderen erhöht [11],[12],[13],[14]. Widersprüchlich hierzu sind die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Adrie et al. (2007) bei denen das Sterblichkeitsrisiko bei den an Sepsis leidenden Patientinnen erniedrigt war [15].

3.2. Scoring-Systeme

Mit der Entwicklung verschiedener Scoring-Systeme in den 80er Jahren wurden Surrogatmarker konzipiert, die versuchen die Krankheitsschwere eines Patienten möglichst objektiv und präzise einzuschätzen [16],[17]. Dieser systematische Lösungsansatz soll eine Aussage zur Prognose des Patienten ermöglichen, zu dem Schweregrad der Erkrankung, dem Behandlungsaufwand oder zur Risikostratifizierung für klinische Studien. Vor allem im intensivstationären Setting werden die Scores zunehmend eingesetzt, um kritisch kranke Patienten zu detektieren [18],[19],[20]. Durch Erheben von Punktschweren ergibt sich ein Scorewert, der mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert und im Allgemeinen die Mortalitätswahrscheinlichkeit abbildet. Je nach Architektur des Scoringsystems handelt es sich eher um prognostischen Score, wie beispielsweise der Simplified Acute Physiology Score (SAPS-Score) oder um einen Aufwandsscore, wie beispielsweise der Therapeutic Intervention Scoring System Score (TISS-Score). Ein inzwischen international sehr stark etablierter Score für die Abschätzung des Grades von Organdysfunktionen ist der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score). Im Februar 2016 wurde in Orlando auf dem Jahreskongress der Society of Critical Care Medicine bei der Vorstellung der neuen überarbeiteten Sepsisdefinition überdies mitgeteilt, dass der SOFA-Score die als unsicher geltenden SIRS-Kriterien ablöst und damit ins Zentrum der internationalen Definition rücken solle [21]. Ursprünglich 1994 entwickelt als Möglichkeit für die schnelle und akkurate Einschätzung der Organdysfunktion bei Sepsis-Patienten durch einfache, objektive Datenerhebung, wird der Score auch zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos herangezogen [22]. Laut Vincent et al. (1996) wird nämlich durch die Definition der Morbidität in einem gewissen Maße die Mortalität vorhergesagt [23]. Ferreira und Kollegen (2001) beschreiben sogar einen Anstieg des Mortalitätsrisikos von bis zu 50% in den ersten 48 Stunden bei einem steigendem Wert des SOFA-Scores unabhängig

des initialen Ausgangsscorewertes [24]. Vincent et al. (1996) berichtet, dass eine Zunahme der SOFA Score-Werte für jedes einzelne Organsystem mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sei [23] und zeigte 1998 in einer prospektiv ausgelegten Studie mit 1449 Patienten, dass ein maximaler Gesamt-SOFA-Score größer als 15 mit einer Mortalitätswahrscheinlichkeit von 90% korreliert [25].

3.3. Validität

Ein Kriterium der Testgüte, das angibt in welchem Maße ein Test fähig ist, das tatsächlich zu messen, was er zu messen vorgibt, ist die Validität. Laut Lewandowski et al. (2003) ist ihre Überprüfung deswegen unerlässlich, um die optimale Leistungsfähigkeit zu garantieren und die bei der Analyse der Ausgangsstichprobe entstandene Verzerrungen aufzudecken [26]. Alle neu entwickelten Score-Systeme sind in unterschiedlichem Ausmaß validiert worden. Bei dem Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II) handelt es sich zum Beispiel um einen sehr intensiv untersuchten und mehrfach validierten Score, der nach der Analyse von Strand et al. (2008) eine gute Diskriminationsfähigkeit bei verschiedenen Studienkollektiven aufweist [17]. Die Entwicklungsdaten für diesen Score umfassen eine große Patientenzahl und stammen aus über zwölf verschiedenen Ländern von 137 Intensivstationen [19]. 65% der Studiendaten von insgesamt 12297 Patienten dienten der Scoreentwicklung, 35% der späteren Validierung [27]. Der SOFA-Score dagegen wurde initial nur retrospektiv anhand von 1643 septischen Patienten validiert [23] und später im Rahmen einer multizentrischen Studie mit 1449 Patienten von gemischten intensivstationären Populationen auch prospektiv reevaluiert [25]. In den letzten Jahren wurde der Score jedoch darüberhinaus auch an einzelnen spezifischen Gruppen untersucht wie Trauma-, Verbrennungs- und kardiochirurgische Patienten [28],[29],[30].

3.4. Studienziele

Studiendaten, die mögliche Gender-assoziierte Unterschiede bei der Anwendung der Scoringsysteme evaluieren, sind bis zum heutigen Tage nicht hinreichend verfügbar. Zum Zeitpunkt des Datenerfassungsbeginns gibt es auch nur wenige Scoringsysteme, die das Geschlecht als unabhängigen Faktor mitberücksichtigen [31],[19]. Es gibt jedoch Hinweise, dass die aktuell verwendeten Scoringsysteme Frauen nicht präzise

genug mit ihrer Krankheitsschwere abbilden. So weisen bei Nachtigall et al. (2011) Männer initial höhere SOFA-Scorewerte auf als Frauen, obwohl die Patientinnen einer Sepsis-Subgruppe signifikant häufiger versterben [11]. Bei Jacobson et al. (2012) ist die Sterblichkeitsrate einer weiblichen Koagulations-Untergruppe bei nicht signifikanten Unterschieden der SOFA-Ausgangswerten zwischen den Geschlechtern am intensivstationären Aufnahmetag höher [31].

Ziel dieser Studie ist eine genderspezifische Analyse der Validität von drei in der Intensivmedizin bedeutsamer und laut Vincent und Moreno (2010) komplementär agierender Scoringsysteme [19]. Hierfür werden folgende drei Scores am Aufnahmetag auf die Intensivstation in Hinblick auf die Mortalitätswahrscheinlichkeit evaluiert:

- der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)
- der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II)
- Therapeutic Intervention Scoring System Score (TISS-Score)

Da Versorgung und Therapie erheblichen Einfluss auf den medizinischen Status und Behandlungserfolg des Patienten und damit auch indirekt auf verschiedenen Variablen der Scoringsysteme haben könnten, wird ergänzend die Versorgungsstruktur im intensivmedizinischen Umfeld untersucht.

4. Methoden

4.1. Erhebungszeitraum und Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Datenanalyse einer prospektiven, nicht-interventionellen Observationsstudie. Die Datenerhebung wurde kontrolliert in fünf Untersuchungszeiträume von 2006 bis 2010 durchgeführt. Die ersten drei Beobachtungszeiträume dauerten 90 Tage, die letzten zwei jeweils 70 Tage.

4.2. Studienlokalisierung

Die Datenerhebung dieser Studie wurde auf fünf – hauptsächlich anästhesiologisch geleiteten – Intensivstationen der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Zum Einen am Campus Charité Mitte auf Station 101i und 103i mit insgesamt 22 Intensivbetten, die einen allgemein postoperativen und kardiochirurgischen Schwerpunkt aufweisen, zum anderen am Campus Virchow Klinikum. Hier wurden die Patientendaten unter anderem auf der Station K1 mit insgesamt 15 intensivstationären Bettplätzen für Neurologie und Neurochirurgie gesammelt. Die Stationen 8i und 14i bieten 24 allgemein- und unfallchirurgische Bettplätze inklusive einer Polytraumaversorgung. Außerdem werden hier Hals-Nasen-Ohren- und MKG-ärztlich versorgte Patienten therapiert. Zudem handelt es sich um ein überregionales Zentrum für Patienten mit adultem Atemnotsyndrom (ARDS).

4.3. Ethik- und Datenschutzvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/127/07). Darüber hinaus stimmte der Datenschutzbeauftragte der Charité der Datenerhebung und -speicherung der Daten zu. Für diese observationale Studie von Routinedaten der klinischen Versorgung bedurfte es entsprechend des Ethikvotums keiner zusätzlichen Zustimmung durch die Patienten. Die Studie ist im Register klinischer Studien unter ISRCTN54598675 gespeichert.

4.4. Patientenerfassung, Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die über 18 Jahre und mindestens 24 Stunden auf einer der

Intensivstationen therapiert wurden, wurden zunächst eingeschlossen. Ein Altersmaximum wurde nicht festgelegt. Diese primär untersuchte Patientenpopulation wurde anhand des Merkmals Geschlecht in zwei Gruppen unterteilt. Schwangere Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen.

4.5. Datenerfassung

Grundlage für die Datenerfassung war die Etablierung einer Access-Datenbank (Microsoft® Access®, Microsoft Corporation, Redmond, USA) in der nach täglicher Sichtung, die primären Patientendaten für die jeweils vorangegangenen 24 Stunden auf Basis des elektronischen Patienten Daten-Management-Systems (COPRA System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland) und schriftlichen Papierkrankenakten eingetragen wurden. Dabei wurde auf die Systeme Copra Version 6-10 und Medvision Version 3.38 zurückgegriffen, die den vollständigen medizinischen Verlauf der Patienten auf den Intensivstationen beinhalten. Es wurden im gesamten Studienzeitraum keine Systemausfälle verzeichnet. Die Auflösung von Unklarheiten in der Dokumentation wurde im Bedarfsfall mit dem Stationsärzten bzw. Pflegekräften direkt geklärt.

Die tägliche Evaluierung intensivmedizinisch sowie infektiologisch relevanter Parameter erfolgte durch mindestens zwei Doktoranden je Campus, die durch ein ärztliches Studienteam supervidiert wurden. Um systematische Fehler auszuschließen, erfolgte der Einsatz der Doktorandenteams nach einem Rotationssystem über die verschiedenen Stationen.

4.6. Inhalt der Datenbank

Als Basisdaten wurden Alter, Geschlecht, Punktesummensysteme, Immunsuppression und Vorerkrankungen (s. Tabelle 1) in der Studiendatenbank notiert. Ferner wurden Aufzeichnungen von Vitalfunktionen, Flüssigkeitsbilanzierungen inklusive Nierenersatzverfahren, Laborbefunden, Beatmungsformen und -dauer, Anzahl der Katheter und ihre Wechsel, sowie Medikamentenapplikationen eingetragen.

Tabelle 1 - Beispiele der erfassten Vorerkrankungen bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten

<i>Vorerkrankungen</i>	<i>Beispiele</i>
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • arterieller Hypertonus (primär und sekundär) • koronare Herzkrankheit (KHK) • periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
Pulmonale Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Asthma bronchiale • chronische Bronchitis • Lungenfibrose • COPD
Lebererkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Zirrhose • Zustand nach Lebertransplantation
Nierenerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Niereninsuffizienz • Zustand nach Nierentransplantation • Einzelniere
Stoffwechselerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Dyslipidämie
Psychische Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Depression • Schizophrenie • Demenz
Immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • hämatologischen Grunderkrankungen (z.B. Leukämien) • bekannte HIV-Infektionen • anamnestisch bekannte Chemotherapien innerhalb der letzten 6 Wochen • Therapie mit Immunsuppressiva (z.B. Immunmodulatoren, Steroideinnahme oberhalb der Cushingschwelle (> 7,5 mg/ Tag, etc.)

Ebenfalls dokumentiert wurde der Operationsstatus eines Patienten: entweder handelte es sich um eine postoperative Intensivüberwachung und/ oder während der intensivstationären Behandlung sind Operationen notwendig gewesen.

Bereits durchgeführte oder bestehende antibiotische Therapien bei Verlegung auf die Intensivstation wurden ebenso erfasst wie schon vorhandene Erreger mit ihrem Nachweisort. Weiterhin wurden Infektionen identifiziert und nach Kriterien, die an das amerikanischen Center for Disease Control and Prevention von 1988 adaptiert waren, klassifiziert [32]. Wies ein Patient mehrere Infektoci auf, wurden alle Infektionen beschrieben. In folgende Infektionen wurde unterteilt:

- Infektionen des zentralen Nervensystems
- Endokarditis
- Primäre und sekundäre Bakteriämie (BSI)
- Pneumonie
- abdominelle Infektionen
- Urogenitalinfektionen
- Knochen- bzw. Gelenkinfektion
- Wund/-weichteilinfektion
- Katheterassoziierte Infektionen
- Infektionen mit unklarem Fokus/ Fieber unklarer Genese (FUO)

Zur Infektidentifizierung war eine umfassende Dokumentation der mikrobiologischen sowie radiologischen Diagnostik in der Studiendatenbank erforderlich (Abnahme- bzw. Durchführungsdatum, eingeschickte Materialien bzw. Aufnahme Fenster). Infekt verursachende Erreger wurden in Pilze, gramnegative Erreger und problematische Erreger unterteilt. Letztere wurden als Erreger definiert, die eine potenzielle intrinsische oder erworbene Resistenz gemäß der lokalen Surveillance-Daten aufzeigten [33]. Hierzu gehören Bakterien wie Methicillin-resistenter-Staphylococcus-aureus (MRSA), Extended-Spektrum-Beta-Laktamase produzierende Erreger (ESBL) und Vancomycin-resistenter-Staphylococcus-aureus (VRSA). Nonfermenter wie Pseudomonas species, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumannii sowie Citrobacter species, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecium und Bacillus cereus.

Die festgehaltene intensivstationäre Aufenthaltsdauer setzte sich zusammen aus der Anzahl der Tage, die ein Patient eine intensive Behandlung bedurfte, sowie auch aus den Wiederaufnahmen von den Normalstationen, sofern der normalstationäre Aufenthalt < 48 Stunden betrug. Am Entlassungstag wurde zwischen einer Verlegung und dem Versterben des Patienten unterschieden.

4.7. Datenkontrolle, SOP-Konformität

Nach jedem Datenerhebungszeitraum wurden die Studiendaten auf Vollständigkeit überprüft und fehlende Daten (z.B. mikrobiologische Befunde) ergänzt. Außerdem wurden durchgeführte Maßnahmen mit gültigen standardisierten Verfahrensanweisungen von den Studienteams hinsichtlich ihrer Konformität eingeschätzt.

Für die Sicherstellung möglichst konformer Therapieentscheidungen lag dem ärztlichen Handeln hierzu im ersten Datenaufnahmezeitraum standardisierte Verfahrensanweisungen (SOP) in schriftlicher Form vor (Buch „Check-up Anästhesie“ [34]) und ab dem zweiten Studienzeitraum für infektiologische Fragen ergänzend eine computerisierte Entscheidungsunterstützung (CDSS) in Form des sogenannten ABx-Programms. Dieses wurde vom ABx-Team nach den überarbeiteten Standards und im Konsensus mit den leitenden Oberärzten der Intensivstationen im intensivmedizinischen Alltag 2006 implementiert (Unter dem Internetlink www.dgai-abx.de ist das ABx-Programm in seiner heutigen überarbeiteten Version zugänglich).

Im Anschluss eines jeden Studienzeitraums wurden die diagnostischen Maßnahmen und Therapien von einem infektiologisch erfahrenen, intensivmedizinischen Expertenteam analysiert und auch auf SOP-Konformität geprüft. Eine SOP-konforme antibiotische Therapie bedeutet, dass bezogen auf die intensivstationäre Verweildauer, Patienten an mindestens 70% der Therapietage SOP-konform behandelt aber auch diagnostiziert wurden [35].

Eine nicht SOP-konforme Therapie ergab sich z.B. aus einer zu späten oder zu langen Antibiotikaapplikation, einer nicht beachteten vorangegangenen antiinfektiven Therapie oder einer nicht empfohlenen Medikamentenkombination. Auch eine inadäquate oder fehlende Diagnostik bedeutete ein Nichteinhalten der SOPs.

4.8. Intensivmedizinische Scores

Im Mittelpunkt dieser Studie stehen drei verschiedene Scoringsysteme, die am Aufnahmetag eines jeden Studienpatienten auf der Intensivstation erhoben wurden.

Der SOFA-Score dient der standardisierten Einschätzung von Organfehlfunktionen, während der SAPS-II eine objektive Aussage zur Prognose ermöglicht. Ein Hilfsmittel für ökonomische Entscheidungen ist hingegen der TISS-28-Score.

SOFA-Score:

1994 von der European Society for Intensive Care Medicine ursprünglich zur Evaluation von Morbidität für an Sepsis leidende Patienten auf der Intensivstation entwickelt (= Sepsis-related organ failure assessment), wurde das Akronym im Verlauf umbenannt (in: Sequential Organ Failure Assessment) und der Score bei allen ITS-Patienten angewendet [25]. Im Fokus seiner Entwicklung stand die möglichst simple Datenerhebung, die dennoch eine sehr objektive und weitestgehend therapieunabhängige Einschätzung der Organdysfunktion geben sollte [17], [23]. Im Konsens wurde entschieden, dass durch die tägliche routinemäßige Erhebung der Labor- und Funktionswerte des kardiopulmonalen, zentralnervösen und hämatologischen Systems (s. Tabelle 2), sowie von Nieren und Leber, die schlechtesten Werte im Score festgehalten werden sollen und damit den Grad der Organdysfunktion beurteilt werden sollte [23]. Hierfür werden die Organsysteme mithilfe spezifischer Parameter mit Punkten zwischen 0 und 4 bewertet. Der maximale Punktestand erreicht 24 Punkte. Die Organdysfunktion per se ist definiert als eine akute Veränderung des SOFA Scores ≥ 2 Punkte als Folge einer Infektion. Die Schwere der Organdysfunktion nimmt mit steigender Punktzahl zu.

Tabelle 2 - Der SOFA-Score unterteilt in seine sechs Einzelscores, die durch die in der Tabelle angezeigten Kenngrößen beschrieben werden.

Organsysteme	Messparameter	1 Pkt.	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
ZNS	Glasgow-Koma-Skala	14-13	12-10	9-6	< 6
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	< 400	< 300	< 200 (mit Beatmung)	< 100 (mit Beatmung)
Herz-/Kreislauf	Blutdruck und Katecholamine [mmHg]	MAD < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin	Dopamin > 5 µg/kg/min oder Adrenalin/ Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min oder Adrenalin/ Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min
Blut	Thrombozyten [Gpt/l]	< 150	< 100	< 50	< 20
Niere	Kreatinin [mg/dL]	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	> 5
Leber	Bilirubin [mg/dL]	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0

Tabelle modifiziert nach Vincent et al. 1996 [23] und DIVI [36]

SAPS II:

Der Simplified Acute Physiology Score II wurde 1993 von Le Gall et. al beschrieben [27]. Basierend auf einer europäischen/ nordamerikanischen Datenbank, die 13152 Patienten über 18 Jahren umfasst, wurden mittels logistischer Regression relevante Variablen selektiert, gewichtet und durch Multivarianzanalysen Faktoren für diese Version gesichert. Anders als die Ursprungsversion aus dem Jahre 1984 berief sich diese in der Multicenterstudie weiterentwickelte Version somit nicht mehr nur auf Expertenmeinungen. Die zugrunde liegende Annahme ist die Vorstellung, dass die Krankheitsschwere durch die Quantifizierung des Abweichungsgrad der physiologischen Variablen gemessen werden kann [17],[27].

Für die Berechnung werden von 12 physiologischen Variablen die schlechtesten Werte während der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation berücksichtigt und Punkte vergeben. Darüberhinaus werden das Alter, Aufnahmezustand, chronisches Leiden und die Einstufung des Patienten auf der Glasgow-Koma-Skala mit einbezogen (s. Tabelle 3).

Der SAPS II Score kann zwischen 0 und 163 Punkten variieren (bis zu 116 Punkte für physiologische Variablen, bis zu 17 Punkte für das Alter und bis zu 30 Punkten für Vorerkrankungen). Die prognostische Aussagekraft des Scores bezieht sich auf die Vorhersage des Mortalitätsrisikos.

Tabelle 3 – SAPS-II

Aufnahme	Messwerte	Laborwerte
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • chronisches Leiden (metastasiertes Karzinom, maligne hämatologische Erkrankung, AIDS) • ITS-Aufnahmegrund (elektiv chirurgisch, medizinisch, ungeplant chirurgisch) • GCS (vor Sedierung) 	<ul style="list-style-type: none"> • systolischer Blutdruck • Herzfrequenz • Körpertemperatur • bei maschineller Beatmung: Oxygenierungsindex PaO₂/FiO₂ • Urinausscheidung (l/Tag) 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum Harnstoff (mg/dl) • Leukozyten (10³/mm³) • Kalium (mmol/L) • Harnstoff-Stickstoff (mg/dl) • Natrium (mmol/L) • Serum Bikarbonat (mol/L) • Bilirubin (mg/dl)

Modifiziert nach Le Gall 1993 [27] und DIVI [37]

TISS-28:

Der Simplified Therapeutic Intervention Scoring System – 28 ist eine modifizierte Version des 1974 von Cullen und Keene vorgestellten TISS-Scores [38], der statt 57 – 1983 nach einer Überarbeitung sogar 76 - diagnostische, therapeutische und pflegerische Maßnahmen nur noch 28 von diesen bewertet und dadurch indirekt eine Aussage über den gesundheitlichen Zustand des Patienten ermöglicht. Je kränker der Patient ist, umso größer ist meist der medizinische Aufwand. Die einzelnen Maßnahmen – sogenannte Items – werden täglich mit einem Punktwert versehen und addiert [39]. Die maximale Punktsomme beträgt 78 (s. Tabelle 4). Im Gegensatz zu

anderen Scoringssystemen, die sich insbesondere auf physiologische Werte konzentrieren, versteht sich dieser Score als Interventionsscore, der den pflegerischen Aufwand quantifiziert und damit auch zur Steuerung des Personalschlüssels beiträgt.

Tabelle 4 – TISS-28

	Basismaßnahmen	Pkt.	
1	Standardmonitoring	stündlich Kontrolle der Vitalparameter	5
2	Labor	biochemisch & mikrobiologisch Untersuchungen	1
3	Jedes Medikament	mit jeder Applikationsform	2
4	Mehrfach Medikamente		3
5	Verbandswechsel (VW)	1-2x/täglich	1
6	Häufiger VW	> 3x/ täglich	1
7	Drainagen	Versorgung von diesen	3
Atmung/ Beatmung			
8	Mechanische Beatmung	jegliche maschinelle Beatmungsform	5
9	Atemunterstützung	Sauerstoffmaske/ -nasenschlauch, Tubus ohne PEEP	2
10	Künstlicher Atemweg	Pflege eines Endotrachealtubus oder Stomas	1
11	Atemtherapie		1
Kardiovaskuläres System			
12	Einfache vasoaktive Medikation	Katecholamine: jedes Medikament, jede Dosis	3
13	Mehrfache vasoaktive Medikation	Mehrere Katecholamine: jedes Medikament, jede Dosis	4
14	Intravenöser Ersatz großer Flüssigkeitsverluste	großer Volumenersatz i.v., mind. 6 Liter pro Tag oder mind. 1 Liter Blutprodukte	4
15	Peripherer arterieller Zugang		5
16	Pulmonalarterien- katheter		8
17	ZVK	Zentralvenöser Katheter	2
18	Kardiopulmonale Reanimation		3

Niere			
19	Hämofiltration	Dialyse mit sämtlichen Techniken	3
20	Messung des Harnvolumens	quantitative Bestimmung der Urinmenge	2
21	Aktive Diurese	aktive medikamentös unterstützte Diurese	3
ZNS			
22	ZNS	Messung des intrakraniellen Drucks	4
Metabolismus			
23	Behandlung einer komplizierten Azidose/Alkalose		4
24	Parenterale Ernährung	i.v. Alimentation mit Glucose und Aminosäuren (ggf. Fette)	3
25	Enterale Ernährung	Mind. 500 ml/Tag Sondenkost über Magenschlauch oder PEG	2
Spezifische Maßnahmen			
26	Einzelne spezifische Intervention innerhalb der ITS	z.B. endotracheale Intubation, Einsetzen e. Schrittmachers, Kardioversion, Notfall-OP auf ICU, Magenspülung, TEE ...	3
27	Mehrere spezifische Interventionen innerhalb der ITS		5
28	Spezifische Interventionen außerhalb der ITS	Operationen oder Diagnostik	5

Modifiziert nach Miranda 1996 [39] und DIVI [40]

4.9. Zielgrößen

Im Mittelpunkt dieser Datenanalyse steht die Evaluation der Validität der drei verschiedenen und häufig genutzten Scoringssysteme aus einer Gender-Perspektive in Bezug auf die Mortalitätswahrscheinlichkeit. Ergänzend hierzu sind die Untersuchungen der Verweildauer eines Patienten auf der Intensivstation, eine eventuell erhaltene antiinfektive Therapie, sowie die für seine Therapie durchgeführte radiologische und mikrobiologische Diagnostik bei beiden Geschlechtern.

4.10. Statistik

Die gesamte statistische Datenanalyse erfolgte mit SPSS 22.0 (Statistical Software Package for Social Science, Chicago, IL, USA). Die Analysen dieser Studie wurden durch Herrn Dr. Alexander Krannich (Koordinierungszentrum klinische Studien der Charité) unterstützt und mit durchgeführt.

Binäre Parameter wie beispielsweise das Geschlecht oder Vorerkrankungen werden deskriptiv als numerische Absolutwerte (N) oder in Prozent (%) dargestellt. Normalverteilte metrische Parameter sind als arithmetisches Mittel (MW) mit Standardabweichung (\pm STD) präsentiert, wohingegen nicht metrische oder kategoriale Parameter wie Punktsummen oder Beatmungsdauer mit Median und zugehörigem 25%- und 75%-Quartil angegeben werden. Das Vorhandensein einer Normalverteilung wurde dank Häufigkeitsverteilungen mittels Histogrammanalyse ermittelt. Die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests wurde zur univariaten Analyse binärer Parameter (z.B. Mortalität oder Auftreten von Infektionen) genutzt. Statistische Signifikanzprüfungen von nicht normalverteilten metrischen oder ordinalen Größen erfolgten anhand des Mann-Whitney-Tests; bei normalverteilten metrischen Parametern mithilfe des t-Tests.

In allen statistischen Tests erfolgten die Signifikanzprüfungen stets zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha = 0,05$.

Für die genderspezifische Analyse der Testcharakteristika wurden erst logistische Regressions- und Interaktionsanalysen durchgeführt und zur Vervollständigung für jeden Score eine ROC-Kurven-Analyse (Receiver operating characteristic-Kurven) getrennt nach Geschlecht berechnet. Die Analyse mittels receiver operating characteristic Kurven ist eine seit den 1980er Jahren in der Medizin etablierte, statistischen Methode. Mit ihr wird das Vermögen diagnostischer Tests beurteilt, eine binäre Testentscheidung zu fällen. Hierfür werden die Sensitivitäten (oder richtig positive Raten) gegen die falsch positiven Raten (=1- Spezifitäten) bei verschiedenen Entscheidungsgrenzen (Grenzwerte oder Cut-Offs) graphisch dargestellt. Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der entstandenen ROC-Kurve, die sogenannte area under curve (AUC). Im mathematischen Sinne entspricht die Outcomevariable der Scoring-Systeme der Vorhersagewahrscheinlichkeit zu überleben beziehungsweise zu versterben. Die Diskrimination misst diese Fähigkeit, zwischen Überlebenden und Versterbenden zu unterscheiden [26]. Je höher somit der AUC- Wert ist, desto besser

ist die Diskriminierungsfähigkeit. Die Werte liegen zwischen 0,5 und 1. Werte um 0,5 sind nahe an der Hauptdiagonalen – der Nullsensitivitätslinie – und repräsentieren eine Diskriminationsleistung auf dem Zufallsniveau. Der perfekte Test weist AUC-Werte von 1 auf: gewünscht, sind hohe Sensitivitäten, wie auch hohe Spezifitäten. Vorhersagemodelle sollten eine AUC-Wert $>0,7$ aufzeigen [17]. Die aus den Studiendaten resultierenden AUCs wurden paarweise auf statistische Signifikanz überprüft. Ergebnisse von logistischen Regressionsanalysen werden mit den entsprechenden odds ratios (ORs) und ihren zugehörigen 95%- Konfidenzintervall angegeben, die der ROC-Analyse mit einem AUC-Wert und zugehörigen 95%-Konfidenzintervall.

5. Ergebnisse

5.1. Basisattribute

Insgesamt erfüllten 1952 Patienten über die fünf verschiedenen Studienzeiträume die Studienkriterien. Die folgende Datenanalyse erfolgt schließlich bei 1862 Studienteilnehmern, da bei 79 Patienten am intensivstationären Aufnahmetag kein Scorewert vermerkt wurde. Von den eingeschlossenen Patienten waren 1062 (57%) männlichen und 800 (43%) weiblichen Geschlechts. 81,4% der Frauen und 78,2% der Männer wurden postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen. Frauen waren mit 63,7 Jahren durchschnittlich älter als Männer ($p < 0,001$). Der Anteil der kardiovaskulär vorerkrankten Männer war mit 47,1% signifikant höher. Bei den anderen dokumentierten Vorerkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Frauen litten am häufigsten unter Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus. Lebererkrankungen lagen am seltensten bei der gesamten Studienpopulation vor. Tabelle 5 gibt hierzu eine Übersicht.

Tabelle 5 – Basischarakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Angaben erfolgen absolut (N) und in Prozent (%), Mittelwert (MW) \pm Standardabweichungen (SD) sowie Median und 25%-75% Quartile M(25-%Q)

	Frauen N= 800	Männer N= 1062	<i>P</i>
Alter (Jahre), MW \pm SD	63,7 \pm 16,4	61 \pm 15,6	<0,001
Median (25-75%Q)	67 (53-76)	65 (51-72)	
Vorerkrankungen, N. (%)			
Kardiovaskuläre Erkrankung	300 (37,5)	500 (47,1)	<0,001
Immunsuppression	71 (8,9)	75 (7,1)	0,164
Pulmonale Erkrankung	125 (15,6)	176 (16,6)	0,611
Lebererkrankung	64 (8)	104 (9,8)	0,192
Nierenerkrankung	149 (18,6)	219 (20,6)	0,291
Stoffwechselerkrankung	330 (41,2)	405 (38,1)	0,180
Psychische Erkrankung	92 (11,5)	144 (13,6)	0,205

5.2. Infektionsverteilung, antibiotische Therapie, Erregerspektrum und SOP-Adhärenz

Bei der Analyse der stationär vorhandenen Infektion zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern: Männer leiden zu 58% an Infektionen, während es bei den Frauen 53,4% sind ($p=0,048$). Das männliche Geschlecht erkrankte dabei signifikant häufiger an Wund- und Weichteilinfektionen, Bakteriämien sowie insbesondere an Pneumonien. Frauen erkrankten zwar signifikant häufiger an Harnwegsinfektionen als Männer, litten jedoch prozentual auch am meisten an Lungenentzündungen. Bei einer fast vergleichbaren geringen Anzahl an Patienten beider Geschlechter wurden Katheter assoziierte Infektionen, Infektionen des zentralen Nervensystems sowie Endokarditiden ohne statistische Differenzen diagnostiziert. Tabelle 6 zeigt diese Verteilung der Infektionen zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 6 – Infektionsverteilung während des intensivstationären Aufenthalts. Gleichzeitiges Vorliegen mehrerer Infektfoci möglich. Daten sind als absolute Werte (N) und in Prozent (%) dargestellt; BSI- blood stream infection (Blutstrominfektion), FUO – fever of unknown origin (Fieber unklarer Genese)

	Frauen N= 800	Männer N= 1062	<i>P</i>
Infektionen während ITS- Aufenthalt N (%)			
Abdominelle Infektion	86 (10,8)	98 (9,2)	0,308
Urogenitalinfektion	80 (10,0)	62 (5,8)	0,001
Knochen- & Gelenkinfektion	23 (2,9)	35 (3,3)	0,687
Endokarditis	17 (2,1)	27 (2,5)	0,645
Wund- & Weichteilinfektion	81 (10,1)	151 (14,2)	0,009
Infektion des ZNS	21 (2,6)	21 (2)	0,350
Bakteriämie/BSI	35 (4,4)	89 (8,4)	0,001
Fieber unklarer Genese/FUO	43 (5,4)	56 (5,3)	0,917
Katheter assoziierte Infektionen	13 (1,6)	32 (3,0)	0,067
Pneumonien	217 (27,1)	376 (35,4)	<0,001

Signifikante Unterschiede präsentierten sich auch bei der Analyse der durchgeführten Diagnostik zur weiteren Abklärung der Infektionen zwischen Männer und Frauen: sowohl die mikrobiologische als auch die radiologische Diagnostik wurde häufiger beim männlichen Geschlecht durchgeführt (siehe hierzu Tabelle 7).

Tabelle 7 – Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Diagnostik bei Männern und Frauen während des intensivstationären Aufenthalts. Darüberhinaus die Häufigkeitsverteilung des Einsatzes einer kalkulierten bzw. gezielten antibiotischen Therapie pro Tag bezogen auf die ITS-Verweildauer im Mittel, für Männer und Frauen getrennt betrachtet.

Angaben in Mittelwert (MW) \pm Standardabweichungen (SD) sowie Median und 25%-75% Quartile M(25-%Q)

	Frauen N= 800	Männer N= 1062	<i>P</i>
Mikrobiologische Diagnostik, MW \pm SD	2,5 \pm 4,7	3,4 \pm 6,0	0,001
Median (25-75%Q)	1 (0,01-3)	1 (0,01-4)	
Radiologische Diagnostik, MW \pm SD	4,0 \pm 4,7	5,0 \pm 5,7	<0,001
Median (25-75%Q)	2 (1-5)	3 (2-6)	
Kalkulierte Therapie / LOS, MW \pm SD	0,3 \pm 0,4	0,3 \pm 0,3	0,225
Median (25-75%Q)	0,01 (0,01 – 0,5)	0,09 (0,01-0,5)	
Gezielte Therapie /LOS MW \pm SD	0,1 \pm 0,2	0,1 \pm 0,3	<0,001
Median (25-75%Q)	0,01 (0,01 – 0,01)	0,01 (0,01 – 0,18)	
Standards eingehalten, MW \pm SD	0,8 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3	0,588
Median (25-75%Q)	1 (0,56 – 1)	1 (0,57 – 1)	

Bei der Untersuchung der antibiotischen Therapie zeigte sich ein signifikanter Effekt zwischen den Geschlechtern bei Applikation von Antibiotika nach Antibiogramm pro Tag bezogen auf die intensivstationäre Verweildauer im Mittel, nicht jedoch bei der kalkulierten Therapie nach erwartetem Erregerspektrum. Tabelle 7 zeigt diese Differenzen.

Mithilfe der durchgeführten mikrobiologischen Diagnostik zeigten sich auch hier geschlechterspezifische Unterschiede. Nicht nur der Nachweis von Pilzen und gram-negativen Erregern war signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen, sondern auch

der Nachweis von Erregern mit erhöhtem Resistenzmuster. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 8.

Differenzen zwischen den Geschlechtern bei der Einhaltung der Standards zeigten sich nicht.

Tabelle 8 - Nachgewiesene Erreger bei Männern und Frauen während ihres ITS-Aufenthalts. Datenangaben sind als absolute Werte (N) und in Prozent (%) präsentiert.

Erreger N (%)	Frauen N= 800	Männer N= 1062	P
Pilze (%)	131 (16,4)	235 (22,1)	0,002
Erreger mit erhöhtem Resistenzmuster (%)*	85 (10,6)	158 (14,9)	0,008
Gram-negative Erreger (%)	154 (19,2)	280 (26,4)	< 0,001

* Hierzu gehören Bakterien wie *Methicillin-resistenter-Staphylococcus-aureus (MRSA)*, *Extended-Spektrum-Beta-Laktamase produzierende Keime (ESBL)*, *Vancomycin-resistenter-Staphylococcus-aureus (VRSA)*, *Nonfermenter wie Pseudomonas species*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter spezieis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium* und *Bacillus cereus*

5.3. Verweildauer und Mortalität

Es zeigten sich keine genderspezifischen Unterschiede bei der Mortalität auf der Intensivstation. Die Verweildauer differierte jedoch signifikant. Männer erhielten länger eine intensivstationäre Betreuung als Frauen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 - Verweildauer und Mortalität auf der Intensivstation. Angaben sind als Mittelwert (MW) ± Standardabweichungen (SD) sowie Median und 25%-75% Quartile M(25-%Q) bzw. absolute Werte (N) und in Prozent (%).

	Frauen N= 800	Männer N= 1062	P
ITS-Verweildauer in d, MW±SD	8,7 ± 10,1	9,9 ± 11,9	0,030
Median (25-75%Q)	5 (3-10)	5 (3-12)	
ITS- Mortalität N (%)	93 (11,6)	106 (10)	0,257

5.4. Scoresysteme

Bei der Evaluation des SOFA-Scores zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Geschlechtern beim initial notierten Scorewert. Männer wiesen am Aufnahmetag mit 5,5 im Mittel eine höhere Punktsomme als Frauen auf. SAPS-II- und TISS-28-Werte waren ähnlich bei den beiden Geschlechtern (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 - Vergleich der Scorewerte zwischen Männern und Frauen am Aufnahmetag auf die Intensivstation. Ergebnisse sind als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichungen (SD) sowie Median und 25%-75% Quartile M(25-%Q) bzw. absolute Werte (N) und in Prozent (%).

	Frauen N= 800	Männer N= 1062	<i>P</i>
SAPS-II MW \pm SD	36,8 \pm 16,7	37,1 \pm 16,4	0,639
Median (25-75%Q)	34 (25 – 46)	35 (25 - 47)	
SOFA MW \pm SD	4,6 \pm 3,6	5,5 \pm 4,1	<0,001
Median (25-75%Q)	4 (2 - 7)	5 (2 – 8)	
TISS-28 MW \pm SD	32,6 \pm 9,5	33,6 \pm 10,9	0,081
Median (25-75%Q)	32 (25 – 38)	33 (25 – 40)	

Bei der univariaten logistischen Regression zeigten sich signifikante Anstiege des Risikos der Chancenverhältnisse (odds ratios) für SOFA, SAPS-II beziehungsweise TISS-28 (Tabelle 11). Mithilfe dieser Analyse ist die Beurteilung der Beziehung zwischen jedem Scoringssystem (SOFA, SAPS-II, TISS-28) und der intensivstationären Mortalität möglich, indem der Zusammenhangseffekt genauer evaluiert wird. Bei der geschlechtsunterteilten Betrachtung der spezifischen odds ratios der Scores zeigten sich für weibliche Patienten gegenüber Männern ein numerisch höherer Anstieg des Risikos der ITS-Mortalität bei jedem der drei Scores. Alle Ergebnisse dieser Regression zeigen jedoch, dass die intensivstationäre Mortalität mit höherem Scorewert steigt.

Tabelle 11 - Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse. Als unabhängige Variable fungieren jeweils die differenten Scoringssysteme, während die abhängige Variable die Mortalität darstellt. Die Angaben sind in Form der odds ratios (OR) mit dazugehörigem Konfidenzintervall (KI).

	OR (95% KI)	<i>P</i>
SOFA		
Patienten gesamt	1,245 (1,2-1,292)	< 0,001
Männer	1,230 (1,171-1,291)	< 0,001
Frauen	1,290 (1,216-1,369)	< 0,001
SAPS-II		
Patienten gesamt	1,064 (1,055-1,074)	< 0,001
Männer	1,058 (1,045-1,071)	< 0,001
Frauen	1,073 (1,058-1,088)	< 0,001
TISS-28		
Patienten gesamt	1,090 (1,074-1,107)	< 0,001
Männer	1,085 (1,064-1,107)	< 0,001
Frauen	1,102 (1,076-1,129)	< 0,001

Um den Faktor Gender zusammen mit dem jeweiligen Score dahingehend zu prüfen, ob sich Interaktionseffekte statistisch darstellen lassen, wurde in die logistische Regressionsanalyse zusätzlich der Interaktionsterm eingeführt und die Analyse mit drei Kovariablen (Scorewert, Gender und dem Interaktionsterm) durchgeführt. Die resultierenden odds ratios zeigten dabei stets, dass die Punktesummensysteme das Signifikanzniveau erreichten, der Faktor Gender und auch der Interaktionsterm hierbei jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität hatten (Tabelle 12).

Tabelle 12 - Ergebnisse der Interaktionsanalysen mit den unabhängigen Faktoren Gender und jeweiliger Score in Relation zur Mortalität (= abhängige Variable). Dargestellt sind die jeweiligen Interaktionsterme aus der logistischen Regressionsanalyse von jeweiligem Score, dem Faktor Gender und dem Interaktionsterm Gender*Score (odds ratios (OR) mit dazugehörigem Konfidenzintervall (KI)).

	OR (95% KI)	<i>P</i>
SOFA		
Geschlecht • SOFA	1,049 (0,972 - 1,133)	0,220
SAPS-II		
Geschlecht • SAPS-II	1,014 (0,995 - 1,033)	0,148
TISS-28		
Geschlecht • SOFA	1,016 (0,984 - 1,048)	0,332

Um die Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Scoring-Systeme mit Bezug auf Genderaspekte abschätzen zu können, wurden “receiver operator characteristics” (ROC-)Analysen durchgeführt, die die Treffsicherheit der einzelnen Score bewerten sollten. Diskrimination bedeutet im Falle der Punktesummensysteme die Fähigkeit zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu unterscheiden [26],[17].

Zunächst wurden für die weiblichen und männliche Studienpopulation getrennt ROC-Analysen durchgeführt und im Anschluss die resultierenden Flächen unter den Kurven (AUC-area under the curves) paarweise für den jeweiligen Score miteinander verglichen.

Während die Einzelanalysen bei jedem Score einen statistischen Effekt aufdeckten, zeigen sich bei den ROC-Analysen-Vergleichen keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Geschlechtern. Tabelle 13 und 14 präsentiert diese Resultate, die auch in den Grafiken 1-3 veranschaulicht werden.

Die höchste Diskriminationsfähigkeit zeigt sich beim SAPS-II für Frauen, die niedrigste

beim TISS-28 für Männer. Alle AUC-Werte liegen über 0,5 und erreichen damit das statistische Signifikanzniveau.

Tabelle 13 - Resultate der ROC-Analysen-Vergleiche. Angaben als numerischer Wert mit dazugehörigem Konfidenzintervall (KI) präsentiert.

Scoresystem	AUC (95% KI)	<i>P</i>
<u>SOFA</u>		
Frauen	0,786 (0,736-0,835)	0,603
Männer	0,767 (0,72-0,815)	
<u>SAPS II</u>		
Frauen	0,825(0,784-0,867)	0,118
Männer	0,779 (0,737-0,82)	
<u>TISS - 28</u>		
Frauen	0,751(0,694-0,808)	0,972
Männer	0,749 (0,7-0,799)	

Tabelle 14 – Übersicht der zu den ROC-Analysen-Vergleiche zugehörigen Werte.

(F) – Frauen; (M) – Männer; PPV – positiv prädiktiver Wert; NPV – negativ prädiktiver Wert

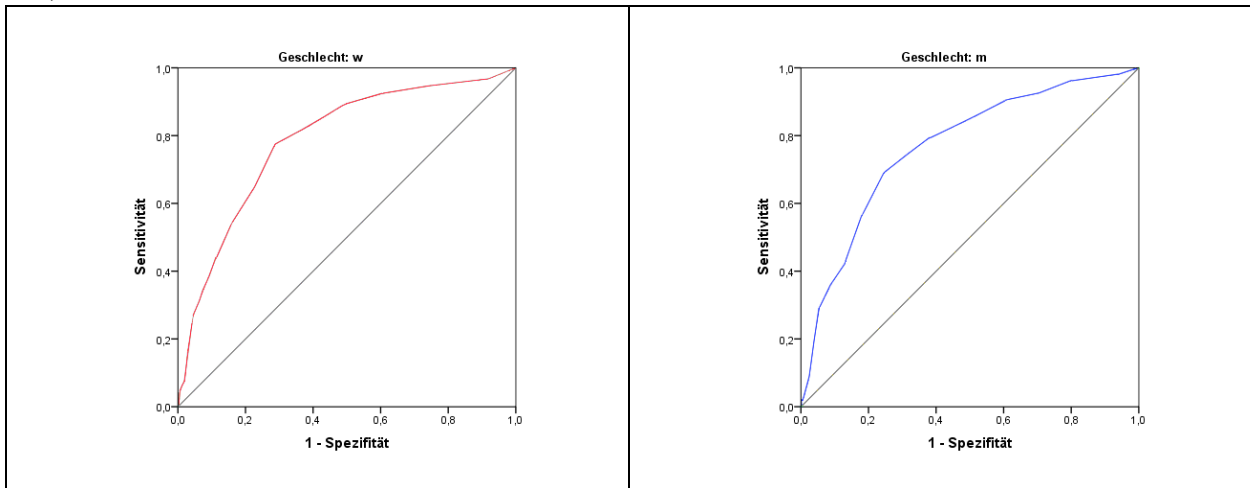
	SOFA (F)	SOFA (M)	SAPS II (F)	SAPS II (M)	TISS-28 (F)	TISS-28 (M)
PPV	0,262	0,238	0,266	0,194	0,272	0,212
NPV	0,96	0,956	0,964	0,975	0,942	0,95
Sensitivität	0,774	0,689	0,796	0,858	0,634	0,651
Spezifität	0,713	0,755	0,711	0,604	0,777	0,732
richtig positiv (%)	72	73	74	91	59	69
richtig negativ (%)	504	722	503	577	549	700
falsch positiv (%)	203	234	204	379	158	256
falsch negativ (%)	21	33	19	15	34	37

Abb. 1- SOFA-Score - Resultate der ROC-Analysen grafisch dargestellt.

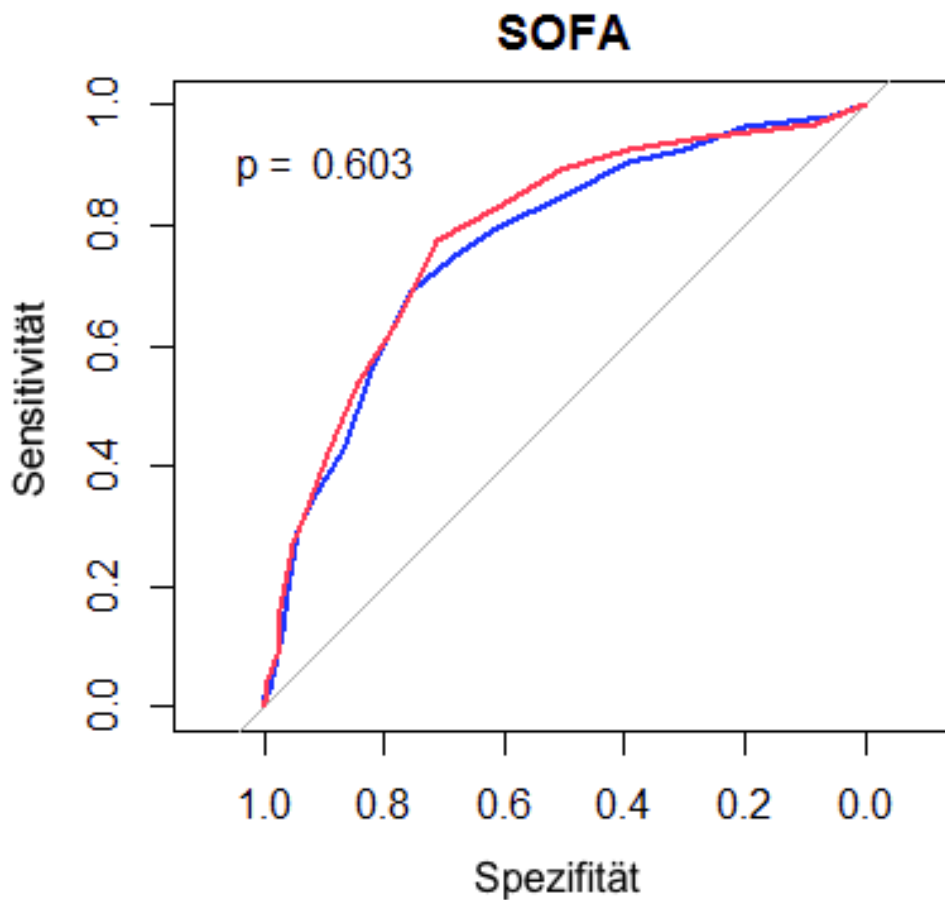
rot – Frauen; blau – Männer; grau - Nullsensitivitätslinie

1a) ROC-Analyse separat für jedes Geschlecht: links – Frauen; rechts – Männer

1a)



b) AUCs der ROC-Analysen zeigt die Diskriminierungsfähigkeit des SOFA-Scores bei Männern & Frauen im direkten Vergleich



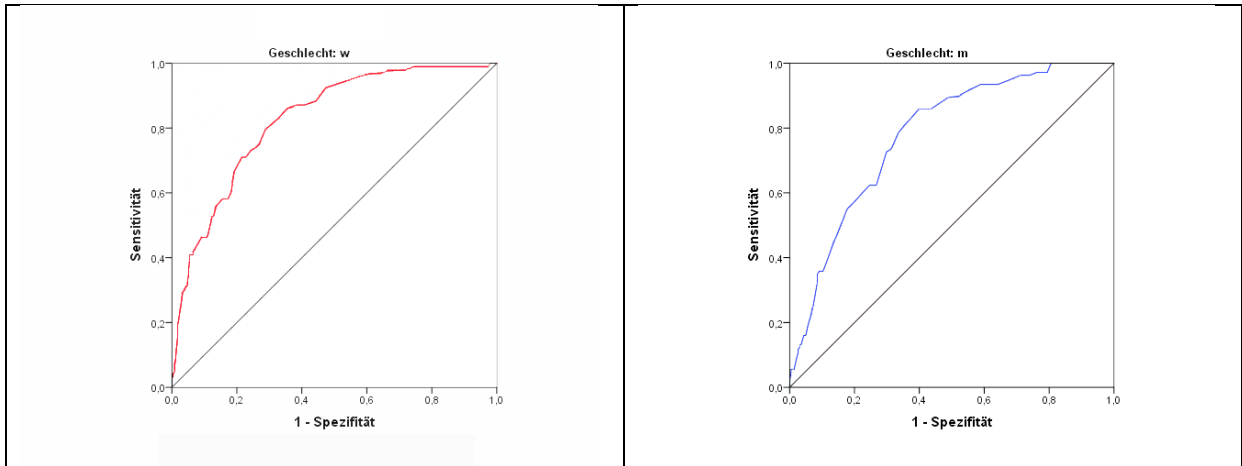
AUC $\hat{=}$ (mathemat.) Vorhersagewahrscheinlichkeit zwischen Überleben und Versterben zu unterscheiden \Rightarrow Diskrimination. AUC-Werte $> 0,7$ entsprechen einer besseren Diskriminationsfähigkeit.

Abb. 2- SAPS-II - Resultate der ROC-Analysen grafisch dargestellt.

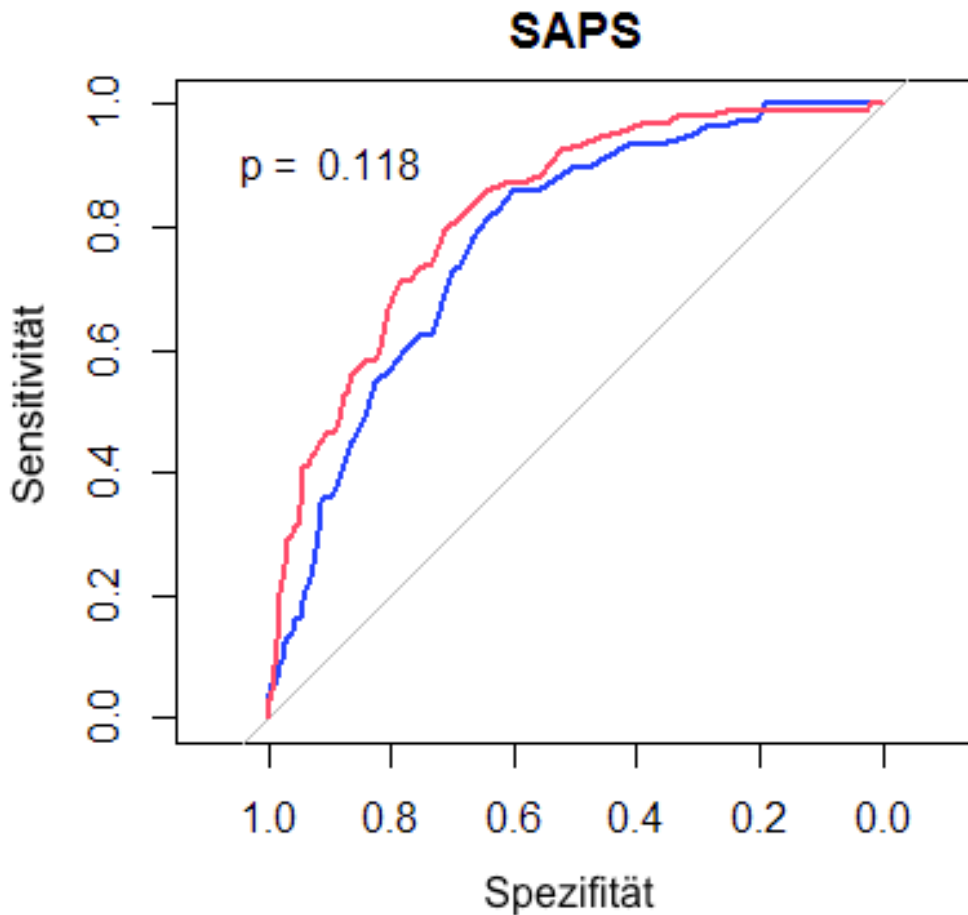
rot – Frauen; blau – Männer; grau - Nullsensitivitätslinie

2a) ROC-Analyse separat für jedes Geschlecht: links – Frauen; rechts – Männer

2a)



b) AUCs der ROC-Analysen zeigt die Diskriminierungsfähigkeit des SAPS-Scores bei Männern & Frauen im direkten Vergleich



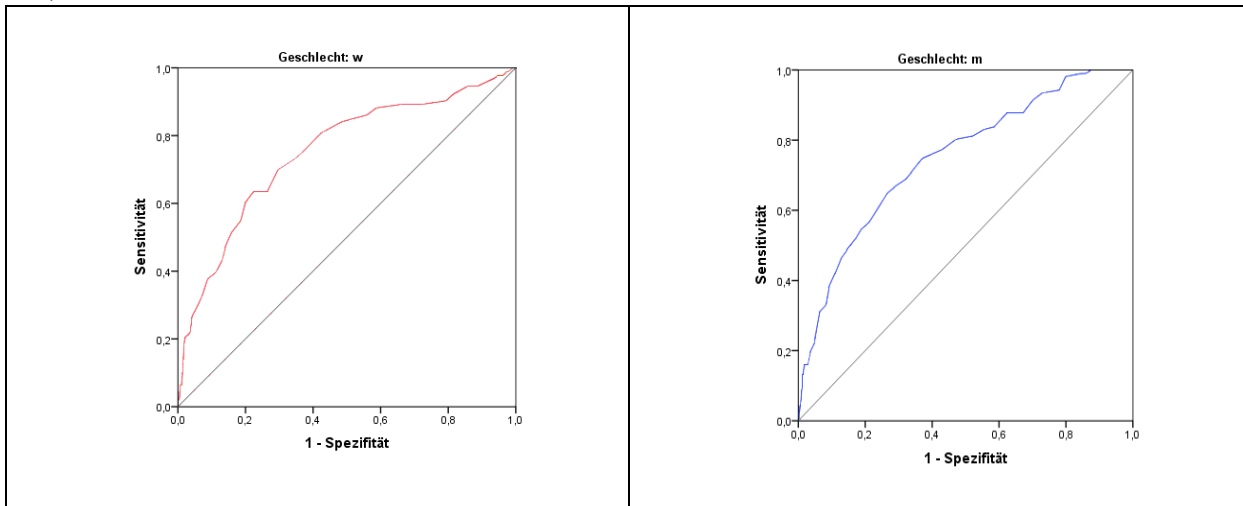
AUC $\hat{=}$ (mathemat.) Vorhersagewahrscheinlichkeit zwischen Überleben und Versterben zu unterscheiden \Rightarrow Diskrimination. AUC-Werte $> 0,7$ entsprechen einer besseren Diskriminationsfähigkeit.

Abb. 3 – TISS-28-Score - Resultate der ROC-Analysen grafisch dargestellt.

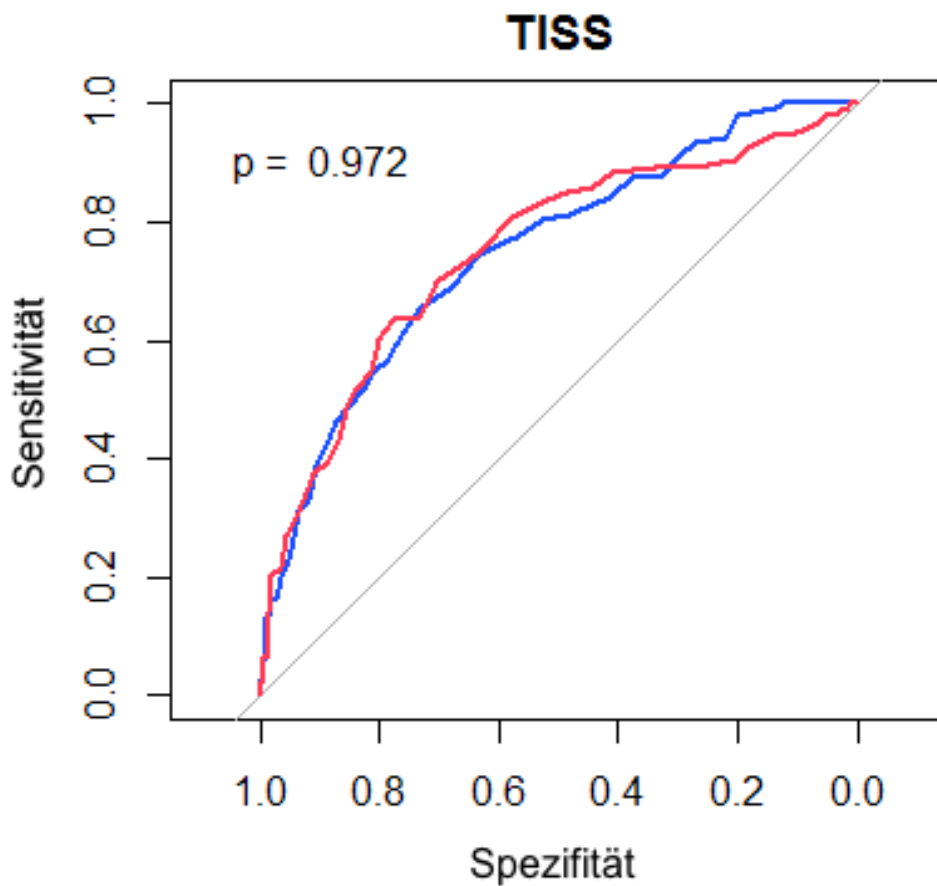
rot – Frauen; blau – Männer; grau - Nullsensitivitätslinie

3a) ROC-Analyse separat für jedes Geschlecht: links – Frauen; rechts – Männer

3a)



b) AUCs der ROC-Analysen zeigt die Diskriminierungsfähigkeit des TISS-28-Scores bei Männern & Frauen im direkten Vergleich



AUC $\hat{=}$ (mathemat.) Vorhersagewahrscheinlichkeit zwischen Überleben und Versterben zu unterscheiden \Rightarrow Diskrimination. AUC-Werte $> 0,7$ entsprechen einer besseren Diskriminationsfähigkeit.

6. Diskussion

Das zentrale Resultat dieser vorliegenden Studienarbeit ist die Bestätigung der Validität drei differenter Scoring-Systeme (SOFA, SAPS-II, TISS-28) in Hinblick auf gender-assoziierte Aspekte. Damit wurde erstmals umfassend dargestellt, dass das Geschlecht als Einflussfaktor die etablierten intensivmedizinischen Punktesummensysteme bei einem ausgewählten Studienkollektiv nicht verändert.

Darüberhinaus zeigen die Untersuchungsergebnisse, dass es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die intensivstationäre Mortalität gibt, obwohl bei den männlichen Patienten initial höhere SOFA-Score-Werte festgehalten wurden als bei den weiblichen und sich auch die Verweildauer signifikant zwischen den Geschlechtern unterscheidet ($p < 0.036$). Außerdem dokumentieren die Ergebnisse geschlechtsspezifische Differenzen bei der Versorgung und der antiinfektiven Therapie.

6.1. Basisattribute

Die in dieser Studie aufgedeckten Unterschiede bei den Basischarakteristika der Patienten stimmen mit zahlreichen anderen Studien überein. Die prozentuale Verteilung der Geschlechter variiert zwar in der international publizierten Literatur, ist sich aber beim höheren männlichen Patientenanteil meist einig: der Anteil der Männer beträgt meist um die 60 Prozent oder mehr [41],[31],[14],[11],[42],[7],[15],[10]. Dies zeigt sich auch in der Geschlechtsverteilung dieser Studie mit den insgesamt 1862 Patienten (Männer 57% versus Frauen 43%). Auch, dass das ältere Geschlecht dieser Studienpopulation mit gerundet 64 Jahren im Vergleich zu 61 Jahren das Weibliche ist, bestätigt sich in anderen Studien aus dem intensivstationären Sektor [11],[43],[15],[10]. Unklar bleibt jedoch, ob diese Sachverhalte auf die generell höhere Lebenserwartung der Frauen zurückzuführen sind (durchschnittliches Sterbealter 2015 laut statistischem Bundesamt: ♂ 75,6 versus ♀ 82,2 Jahre [44]) oder auf die höhere Risikobereitschaft der Männer [45] und die damit verbundene höhere Krankheitswahrscheinlichkeit beziehungsweise höhere Krankenhausaufenthaltswahrscheinlichkeit. Da die Datenerhebung vordergründig auf Intensivstationen mit postoperativem Schwerpunkt erhoben wurden, spricht einiges für den Aspekt der Prädominanz des männlichen

Geschlechts beim Traumageschehen [46],[47] aufgrund der assoziierten höheren Risikobereitschaft [3]. Möglich ist auch die Kombination aus beidem, jedoch lassen die vorliegenden Ergebnisse hier keinen eindeutigen Rückschluss zu.

Bei der Analyse der prästationär schon vorhandenen Komorbiditäten zeigt sich, dass die eingeschlossenen männlichen Patienten signifikant häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen leiden als das entsprechende weibliche Studienpendant. Dieses Ergebnis stimmt ebenfalls mit der entsprechenden Literatur überein. Hier zeigte sich nämlich, dass bei Frauen vor der Menopause der höhere Östrogenspiegel mit hoher Wahrscheinlichkeit als Schutz fungiert. Im höheren Lebensalter führt jedoch der Verlust dieses atheroprotektiven Effekts zur Annäherung der Inzidenz der Herz-Kreislauf-Erkrankungen [48],[49] und letztlich zeigt sich in Deutschland sowie weltweit eine sogar höhere Letalitätssrate mit kardiovaskulärer Genese bei Frauen als bei Männern (♂ 44,3% versus ♀ 55,7% laut statistischem Bundesamt im Jahr 2015 [50], [51]).

6.2. Infektionsverteilung & Therapie, Versorgungsqualität & Verweildauer

Die bei diesem Patientenkollektiv am häufigsten diagnostizierte Infektion stellte die Pneumonie dar, wobei sich geschlechtsspezifische Differenzen aufzeigten. Männer erkrankten signifikant häufiger als Frauen, sowie sie auch insgesamt eine höhere Infektionsrate auf der Intensivstation aufwiesen. Zahlreiche andere Studien bestätigen diese Beobachtungen ([11],[52],[53],[42],[13]) und berichten darüber hinaus auch über das häufigere Leiden des weiblichen Geschlechts – am ehesten anatomisch begründet – an Harnwegsinfektionen zu erkranken [11],[43],[53],[15],[9]. Laut dem aktuellen experimentellen Forschungsstand erscheint es offenkundig, die Ursache der höheren Krankheitsanfälligkeit beim männlichen Geschlecht in der unterschiedlichen Immunantwort zu sehen. Zwar sind die Gründe für die Geschlechtsdifferenzen noch nicht vollständig in ihrer Komplexität verstanden, aber wahrscheinlich ist ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren [54]: ein negativ immunomodulierender Einfluss der männlichen Sexualhormone [55],[13],[56],[57], die Epigenetik, Mikrobiome [58] oder auch genderassoziierte Differenzen aufgrund des genetischen Polymorphismuses [59].

Das deutlich vermehrte Auftreten von Wund- und Weichteilinfektionen, sowie von Bakteriämien bei den männlichen Studienpatienten lässt sich zum Teil durch den postoperativen beziehungsweise gemischt-chirurgischen Schwerpunkt einzelner hier

einbezogener Intensivstationen erklären. Eine österreichische Studie mit über 25.000 Patienten von Valentin et al. zeigte 2003 zudem, dass bei Männern mehr interventionelle Maßnahmen im intensivstationären Umfeld durchgeführt wurden [7]. Das Einführen von Fremdmaterial führt allerdings zur Schädigung der Integrität an einer Körperstelle, so dass diese als *locus minoris resistentiae* auch zusätzlich als Eintrittspforte für Bakterien fungieren kann.

Sperry und Kollegen stellten 2008 mit ihren Studienergebnissen fest, dass das männliche Geschlecht eine 25% höheren Wahrscheinlichkeitsrate hat, an nosokomialen Infektionen nach Trauma zu erkranken [60]. Die schon 1999 von Offner und seiner Arbeitsgruppe publizierte Untersuchungsergebnisse bekräftigen diese Feststellung, da seine Arbeitsgruppe im männlichen Geschlecht per se ein Risiko für postoperative Infektionen nach Trauma sieht [61].

Entgegen einigen Teilergebnissen von Nachtigall et al. (2011), aber kongruent zu anderen Daten [7],[62], wurden Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Versorgungsstruktur festgestellt. Bei den männlichen Patienten wurden signifikant häufiger die mikrobiologische und radiologische Diagnostik durchgeführt als bei den Frauen. Ersteres kann auch den häufigeren Einsatz einer gezielten Antibiotikatherapie bei den Männern erklären, da bei einer vermehrt durchgeführten Diagnostik auch ein häufigerer Erhalt von Ergebnissen aus der Mikrobiologie zu erwarten ist, die konsekutiv eine Therapie nach Antibiotogramm ermöglicht. Am häufigsten wurden bei der Studienpopulation gramnegative Erreger nachgewiesen, jedoch auch hier signifikant häufiger beim männlichen Geschlecht. Dies stimmt mit Resultaten von Kaplan et al. (2002) überein [63]. 623.718 Patienten über 65 Jahre wurden in diese US-amerikanische Beobachtungsstudie eingeschlossen. Das vorherrschende Erregerspektrum bei nosokomial erworbenen Pneumonien basiert laut allgemeinem klinischem Wissen insbesondere auf gramnegativen Bakterien – unberücksichtigt des intrahospitalen Resistenzmusters.

Wenn diagnostische Maßnahmen oder eine antiinfektive Therapie durchgeführt wurden, zeigt hier die Abwesenheit von geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Einhaltung des Standards, dass sich nur die Quantität, nicht aber die Qualität der Versorgung zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Die bedeutende Konsequenz aus der Einhaltung der SOP-Konformität zeigte die Arbeitsgruppe um Nachtigall 2008 [35], die bei 228 Patienten über 60 Jahren eine niedrigere Mortalitätsrate im Vergleich

zu Patienten ohne erhaltende SOP-Adhärenz nachweisen konnten. Darüberhinaus reduzierte sich die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, sowie die Beatmungszeit.

2016 hält Davis in ihrer Review über Pneumonien fest, dass diese bedeutende Entität im Gegensatz zu anderen intensivstationär auftretenden Infektionen zum einen eine hohe Mortalitätsrate zwischen 20-50% aufweist und zum anderen die mechanische Beatmungszeit und die Verweildauer auf der Intensivstation stark verlängert. Im Mittel verblieben die Männer in dieser Studienpopulation aufgerundet 10 Tage auf der Intensivstation, während die Frauen signifikant kürzer dort behandelt wurden.

Hierzu finden sich sehr heterogene Studienergebnisse in der Literatur: entweder die Patienten waren relativ kurz (< 8 Tagen: [31],[11],[63]) oder sehr lang (> 15 Tage: [53]) auf der Intensivstation. Allerdings zeigt sich bei sehr kritisch Kranken [11] oder Nicht-Überlebenden [63] eine ähnliche lange ITS-Behandlungsdauer (10 beziehungsweise 9 Tage im Mittel). Durch den Einschluss der Stationen 8i und 14i mit insgesamt 24 Behandlungsplätzen, die auch der Polytrauma- und adultem Atemnotsyndromversorgung und damit assoziierten längen intensivstationären Verlauf [64] dienen, lässt sich die Dauer sicherlich teilweise erklären, auch, weil der Median mit 5 Tage ähnlich zu den Resultaten aus den anderen Studien ist.

6.3. Mortalität

Es zeigten sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der Mortalitätsrate auf der Intensivstation. Während 11,6% der Frauen verstarben, waren es bei den Männern 10%. Der Anteil der Verstorbenen verhält sich kongruent zu den Daten aus anderen Studien [31],[11], allerdings variieren die Resultate verschiedener Studien hier stark. In einer großen pan-europäischen Multicenterstudie lag sie bei 19% [42], in einer analogen pan-amerikanischen bei 24% (Frauen) beziehungsweise 22% (Männer) [43].

6.4. Scoringssysteme und Evaluation der Validität

Bei der Erhebung der Punktesummen zeigten sich einzig beim Wert des SOFA-Scores signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern am Aufnahmetag auf die Intensivstation. Die Punktwerte beim SAPS-II und TISS-28 waren beim männlichen Geschlecht zwar ebenfalls höher, allerdings ohne statistische Relevanz. Die von

Vincent et al. präsentierte [25] und mehrfach bestätigte Korrelation [24],[24],[65],[66],[42], dass höhere Punktwerte beim SOFA-Score mit einer höheren intensivstationären Mortalität einhergehen, konnte mit den vorliegenden Ergebnissen nicht vollständig reproduziert werden. Andere Studien offenbarten ähnlich widersprüchliche Resultate. Wie bereits eingangs erwähnt zeigten Nachtigall und Kollegen (2011), dass eine weibliche Sepsis-Subgruppe eine fast zweimal so hohe Mortalitätswahrscheinlichkeit hatte als das männliche Geschlecht, obwohl in der gesamten Studienpopulation die Frauen niedrigere SOFA-Scorewerte aufwiesen [11]. Auch bei Jacobson et al. (2012) war die Mortalitätsrate weiblicher Studienteilnehmer einer Koagulations-Subgruppe höher bei sonst ähnlichen Scorewerten. Für diese Studie ist jedoch zu berücksichtigen, dass hier nur 127 Sepsis-Patienten eingeschlossen wurden bei denen nicht die intensivstationäre, sondern intra-hospitale Sterblichkeitsrate untersucht wurde und hierdurch nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zulässt [31]. Beide Arbeitsgruppen - ebenso wie andere Wissenschaftler [7],[19],[41] - merken an, dass die fehlende Berücksichtigung des Geschlechts als ‚Item‘ in dem Scoring-System ursächlich für die oben genannten Unterschiede sein könnten. Es bestünde die Möglichkeit, dass sich hier Limitationen intensivstationärer Scoringsysteme im Rahmen eines inhärenten Genderbias zeigten.

Ziel dieser Studie war es die Validität der Punktesummensysteme aus einer Genderperspektive zu untersuchen. Da die Scores bei ihrer Entwicklung anhand der Überlebenswahrscheinlichkeit validiert wurden, erfolgte die Evaluation in Hinblick auf die intensivstationären Mortalität einer großen Patientenpopulation. Für den Erhalt eines umfassenden Eindrucks wurde nicht nur der im Mittelpunkt der Analyse stehende SOFA-Score, sondern auch der SAPS-II sowie TISS-28 betrachtet. Die Untersuchungsergebnisse verifizieren in ihrer Gesamtheit die Validität dieser drei Scores in diesem Studienkollektiv.

Zunächst konnte Mithilfe der univariaten Regression gezeigt werden, dass keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der Assoziation der verschiedenen Scoringsysteme mit der Mortalität als abhängiger Variable vorliegen. Alle Vergleiche der Effektstärke waren statistisch signifikant bei jeder geschlechtsgetrennten sowie gesamtgeschlechtlichen Analyse. Ferner zeigte sich, dass die intensivstationäre Mortalität statistisch mit höherem Scorewert steigt – so wie von Vincent et al. (1996) postuliert [23]. Dies spiegelt sich auch bei den Daten unserer

Studienpopulation wider. Männer hatten zwar initial höhere SOFA-Scorewerte, verstarben aber genauso häufig wie Frauen auf den untersuchten Intensivstationen. Interessanterweise ist die Beziehung zwischen steigendem Scorewert und steigender Mortalitätswahrscheinlichkeit beim weiblichen Geschlecht stärker, da die Risikoerhöhung (odds ratio) numerisch größer sind. Dies könnte andeuten, dass obwohl männliche Patienten initial mit einer höheren initialen Krankheitsschwere behandelt werden, das Risiko zu versterben für weibliche Populationen mit einem vergleichbaren SOFA-Score höher sein könnte. Ebenso möglich ist, dass kleine Inhomogenitäten in den Populationen zu solchen Effekten führen. Beispielsweise wurden 81,4% der Frauen postoperativ aufgenommen, im Gegensatz zu 78,2% der Männer. Hinsichtlich der Versorgungsqualität zeigten sowohl Pietropaoli in einer retrospektiven Studie mit fast 20.000 Sepsispatienten als auch Valentin 2003 in seiner großen multizentrischen Studie mit über 25.000 Intensivpatienten, dass geschlechtsspezifische Versorgungsunterschiede nicht die Differenzen bezüglich der intensivstationären Mortalitätswahrscheinlichkeit erklären würden [43],[7]. Dies deckt sich auch mit den Daten dieser Untersuchung.

Denkbar wäre auch, dass bislang nicht erfasste Variablen gemessen werden müssten, um die Krankheitsschwere beim weiblichen Geschlecht vollständig abzubilden. So decken Studien z.B. Veränderungen der Hämostase und hämatologischer Komponenten bei postoperativen Patienten auf [67],[52], aber während der SAPS-II nur die Leukozytenzahl festhält, sind es beim SOFA-Score die Thrombozyten. Frauen bekommen aber wesentlich häufiger postoperativ Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten [43] bzw. konnte bewiesen werden, dass die applizierten Transfusionen signifikant mit steigender postoperativer Morbidität assoziiert sind [68]. Diese Aspekte der Krankheitsschwere würden aber hiermit nicht erfasst werden können. Zwar sind Thrombozytopenien mit intensivstationärer Mortalität assoziiert [69], aber Hinweise verdichten sich, dass nicht die Absolutzahl als vielmehr der Abfall der Thrombozyten $>30\%$ relevant sei [70]. Diese Dynamik könnte allerdings nur mit engmaschigen Kontrollen eingefangen werden und ist nicht mit einem Scoringsystem erfassbar, dass für die ersten 24h validiert ist [16],[27]. Ferner könnte auch der Sexualdimorphismus in der Immunantwort eine immuninduzierte Thrombozytopenie beeinflussen, der die ohnehin bestehende genderbasierten Variabilitäten in der Thrombozytenzahl [71] verdecken könnte.

Die klinische Manifestation hämatologischer Veränderungen könnte sich auch verzögert darstellen. Bei der Analyse der SOFA-Einzelscore zeigte Janssens et al. (2000), dass der maximale Koagulation-Subscore erst nach 3,9 Tagen erreicht war und gab zu Bedenken, dass die Thrombozytenzahl nicht den besten Prädiktor für eine Koagulationsdysfunktion darstellt. [65]

Neben den grundsätzlich ähnlichen Ergebnissen in der Regressionsanalyse zu den drei Scoringsystemen erfolgte eine Analyse zur Interaktion zwischen Scorewert und Gender. Durch die fehlende Interaktion bei allen drei Score-Systemen konnte auch bestätigt werden, dass die Variable Gender keine relevante Störgröße dargestellt, welche die Validität der Scoringsysteme in einem Modell zur Prädiktion der Mortalität moduliert. Und schließlich erfolgte eine Untersuchung zur Diskrimination der Scores anhand von ROC- Analysen. In diesen ROC-Kurven zeigen die jeweiligen gender-basierten Analysen für jeden Score eine statistische Signifikanz, jedoch bleibt im Vergleich der erreichten AUC zwischen den Geschlechtern der Unterschied bei SOFA; TISS-28 und SAPS-II nicht statistisch signifikant. Hier zeigten sich dem folgend nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei den AUC-Ergebnissen (SAPS-II: ♂ 0,770 vs. ♀ 0,825; SOFA: ♂ 0,767 vs. ♀ 0,786; TISS-28: ♂ 0,749 vs. ♀ 0,751). Zusammenfassend ist die Diskriminierungsfähigkeit für alle Scores mit einer AUC von >0,7 als gut zu bewerten [17]. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Testcharakteristika valide anwendbar sind bei einer Gruppe ausschließlich weiblicher oder männlicher Patienten, aber auch bei Populationen mit männlichen und weiblichen Patienten sehr gut anwendbar sind, da keine geschlechtsrelevanten Unterschiede gefunden wurden.

Nachfolgend sollen die drei verwendeten Scoringsysteme in ihrer aktuellen Literaturlage eingeordnet werden.

SOFA-Score

Obwohl der SOFA- Score primär zur Beschreibung und nicht zur Vorhersage von Organfehlfunktion entworfen wurde [23], konnten verschiedene Studien eine enge Beziehung zwischen Organversagen und Mortalität nachweisen [25],[72],[42],[24],[73]. Trotz dieser Korrelation verweisen Vincent und Moreno in ihrer Übersicht (2010) darauf, für die Vorhersage des Outcomes Scoring-Systeme wie das SAPS-System zu verwenden, die hierfür entwickelt wurden [19]. Dem Gegenüber zu stellen ist jedoch die

Tatsache, dass zahlreiche Studien dem SOFA-Score eine gute diskriminative Fähigkeit [66],[74],[22] bestätigen. Janssens et al. berichteten [65] sogar von einem besseren AUC-Wert des SOFA-Scores am Aufnahmetag auf die Intensivstation (0,82) als der des SAPS-II-Scores (0,77). Allerdings handelt es sich bei der Vergleichsstudie um eine relativ kleine Single-Center-Studie (303 Patienten). Für den SOFA – Score ist jedoch festzuhalten, dass die Bedeutung einer seriellen Messung zunehmend an Bedeutung gewinnt [19], um eine gute Prognose zu erhalten. Möglich ist dies mit dem SOFA-, nicht jedoch mit dem SAPS-System [19],[20],[24],[16].

SAPS-II-Score

Als prognostischer Score basierend auf der Datenerhebung innerhalb der ersten 24h [27],[16] ist er nur in diesem Zeitraum valide anwendbar. Sein positiv prädiktiver Wert wird bei einer intensivstationären Verweildauer von > 5 Tagen auch zunehmend kleiner [75]. Die in der Literatur deklarierte gute Korrelation zwischen dem SAPS-System und Mortalität [76] zeigt sich auch in den Ergebnissen dieser Studie.

TISS-28-Score

Mit 32,6 (Frauen) bzw. 33,6 (Männer) Punkten liegen die Durchschnittswerte dieses Scores im Vergleich mit anderen Arbeiten im höheren Bereich. In einer brasilianischen Studie mit 11 gemischt internistisch-chirurgischen Intensivstationen lagen die Durchschnittswerte bei 23 Punkten. Ähnliche Werte zeigten sich in anderen Studien [77],[78]. Mit der Prämisse, dass ein stärkere Krankheitsschwere mit einem höheren Pflegeaufwand einhergeht [38],[79] lassen die festgehaltenen Punktwerte den Rückschluss zu, dass es sich insgesamt um Patienten mit größerer Krankheitsschwere in diesem Studienkollektiv handelt. Erklärt werden kann dies teilweise durch den intensivstationären Schwerpunkt der ARDS bzw. Versorgung des Polytraumas. Die detektierten geschlechtsbezogenen Versorgungsunterschiede verhalten sich zu anderen Studienergebnissen kongruent [43],[52],[7],[77].

6.5. Einschränkungen & Methodenkritik

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Eine klassisch randomisierte Einteilung ist aufgrund der Fragestellung dieser Studie wider der Natur einer akkuraten Randomisierung. Hinzu kommt, die Verschiebung zugunsten des männlichen Geschlechts. Dies ist ein Phänomen, dass sich auch in anderen internationalen Studienpopulationen beobachten lässt [41],[15],[7],[10] und die Gefahr birgt bei einer Evaluation Risikofaktoren oder Therapienutzen zu übersehen [41],[31].

Da es sich um eine sekundäre Analyse einer prospektiven Studie handelt, konnten Daten nachträglich nicht mehr erhoben werden, die aber eventuell zu einem noch besseren Verständnis der Gesamtergebnisse geführt hätten. So wurden die medizinische und antiinfektive Versorgung über den ganzen intensivstationären Aufenthalt betrachtet, die drei verschiedenen Scores jedoch nur am Aufnahmetag auf die Intensivstation. Interessant wäre aber auch gewesen, ob sich die geschlechtsspezifischen Versorgungsunterschiede auch im Verlauf des TISS-28 gezeigt hätten oder, ob eine Verbesserung der Krankheitsschwere - festgehalten durch einen Verlaufs-SOFA-Score - gleichsinnige Veränderungen zum Aufwandscore präsentiert hätte.

Die Stärke dieser vorliegenden Arbeit ist allerdings ihr Stichprobenumfang, der das Auftreten eines Fehlers der I. Ordnung reduziert. Auch, dass die Datenerhebung auf fünf unterschiedlichen Intensivstationen erfolgt ist, macht die Evaluation insbesondere des SOFA-Scores noch genauer, da die ursprüngliche Daten zur Validierung des Scores von gemischten Intensivstationen kam [19]. Je ähnlicher die zu untersuchende Studienpopulation mit der ursprünglichen Stichprobe aus der Score- Validierung ist, umso präziser ist das Ergebnis [26],[16].

6.6. Ausblick

Zukünftig ist entsprechend der bekannten demografischen Entwicklung mit immer mehr älteren Patienten zu rechnen. Durch die täglichen Fortschritte der Medizin wird als wichtigster Endpunkt in der intensivmedizinischen Literatur nicht mehr allein die Mortalität, sondern auch die Morbidität [65],[80] stehen. Als Morbiditätsparameter können Scoringssysteme gute Indizien für die Therapieantwort eines Patienten sein [74]. Wie Vincent und Moreno in ihrer Übersicht über Scores betonten, hat jeder andere Absichten und misst andere Parameter. Daher insistieren sie auf den Nutzen verschiedene Systeme gleichzeitig anzuwenden, um ein vollständiges Bild zur Einschätzung des Patientenzustanden zu erhalten sowie sich daraus ergebene Übersicht zur Qualitätsplanung seiner Versorgung ableiten zu können.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten genderspezifische Evaluation der Validität drei verschiedener Scoringssysteme in Hinblick auf die Mortalität ist somit von äußerster Aktualität und ein weiterer Schritt die Versorgung für beide Geschlechter zu optimieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Goldberg RJ, O'Donnell C, Yarzebski J, Bigelow C, Savageau J, Gore JM. Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: A population-based perspective. *Am Heart J*. 1998 Aug 1;136(2):189–95.
2. Cawthon PM. Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin Orthop*. 2011 Jul;469(7):1900–5.
3. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *EMBO Rep*. 2012 Jul;13(7):596–603.
4. Weber M, Böllert K, Karsunky S. Genderkompetenz in der Sozialen Arbeit [Internet]. 1. Auflage. Wiesbaden: Springer; 2008 [cited 2017 Jul 18]. 187-216 p. Available from: <http://www.springer.com/de/book/9783531155623>
5. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Marea AO, Wells Q, Bozkurt B, Labresh KA, Liang L, Hong Y, Newby LK, Fletcher G, Peterson E, Wexler L. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2803–10.
6. Srichaiveth B, Ruengsakulrach P, Visudharom K, Sanguanwong S, Tangsubutr W, Insamian P. Impact of gender on treatment and clinical outcomes in acute ST elevation myocardial infarction patients in Thailand. *J Med Assoc Thail Chotmai het Thangphaet*. 2007 Oct;90 Suppl 1:65–73.
7. Valentin A, Jordan B, Lang T, Hiesmayr M, Metnitz PGH. Gender-related differences in intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003 Jul;31(7):1901–7.
8. Bassuk S, Ridker P, Manson J. Aspirin and cardiovascular disease prevention in women: new findings from the Women's Health Study. 2005 Jul;(Womens Health (Lond Engl)):9–10.
9. Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS. The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2576–82.
10. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med*. 2000 Feb;26(2):167–72.

11. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke K-D, Spies C. Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Crit Care Lond Engl*. 2011 Jun 21;15(3):R151.
12. Eachempati SR, Hydo L, Barie PS. Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1999 Dec;134(12):1342–7.
13. Napolitano LM, Greco ME, Rodriguez A, Kufera JA, West RSB, Scalea and TM. Gender Differences in Adverse Outcomes after Blunt Trauma. *J Trauma-Inj Infect*. 2001 Feb;50(2):274–80.
14. Sharpe JP, Magnotti LJ, Weinberg JA, Brocker JA, Schroepfel TJ, Zarzaur BL, Fabian TC, Croce MA. Gender disparity in ventilator-associated pneumonia following trauma: identifying risk factors for mortality. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Jul;77(1):161–5.
15. Adrie C, Azoulay E, Francois A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C, Nakache D, Jamali S, Goldgran-Toledano D, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, OutcomeRea Study Group. Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1786–93.
16. Fleig V, Brenck F, Wolff M, Weigand MA. Scoring-Systeme in der Intensivmedizin. *Anaesthesist*. 2011 Oct 1;60(10):963.
17. Strand K, Flaatten H. Severity scoring in the ICU: a review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Apr;52(4):467–78.
18. Vincent J-L, Carvalho FB de. Severity of Illness. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010 Feb;31(1):031–8.
19. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010 Mar 26;14:207.
20. Rao MH. Assessment of Severity and Outcome of Critical Illness. *Indian J Anaesth*. 2008;52:Suppl (5):652–62.
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
22. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care*. 2008 Dec

- 17;12:R161.
23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul;22(7):707–10.
 24. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
 25. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1793–800.
 26. Lewandowski K, Lewandowski M. Scoring-Systeme auf der Intensivtherapiestation. *Anaesthesist.* 2003 Oct 1;52(10):965–90.
 27. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
 28. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendonça A, Passariello M, Riccioni L, Osborn J. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med.* 1999 Apr;25(4):389–94.
 29. Lorente JA, Vallejo A, Galeiras R, Tómicic V, Zamora J, Cerdá E, de la Cal MA, Esteban A. Organ dysfunction as estimated by the sequential organ failure assessment score is related to outcome in critically ill burn patients. *Shock Augusta Ga.* 2009 Feb;31(2):125–31.
 30. Ceriani R, Mazzoni M, Bortone F, Gandini S, Solinas C, Susini G, Parodi O. Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients. *Chest.* 2003 Apr;123(4):1229–39.
 31. Jacobson S, Liedgren E, Johansson G, Ferm M, Winsö O. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores differ between genders in a sepsis cohort: Cause or effect? *Ups J Med Sci.* 2012 Nov 1;117(4):415–25.
 32. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988 Jun;16(3):128–40.
 33. Noll, I., Barger, A., Heckenbach, K., Eckmanns, T. Zur Surveillance der

- Antibiotikaresistenz in Deutschland. *Mikrobiol.* 2008;18(1):19–23.
34. Kox W, Spies C. Check-up Anästhesiologie - Standards Anästhesie [Internet]. 2. Auflage. Heidelberg: Springer; [cited 2017 Jul 18]. Available from: <http://www.springer.com/de/book/9783540272199>
 35. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Tamarkin A, Schaller K, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C. Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *J Int Med Res.* 2008 Jun;36(3):438–59.
 36. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://www.divi.de/images/Dokumente/Empfehlungen/Qualitaetssicherung/2000_sofa.pdf
 37. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). SAPS II [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://www.divi.de/images/Dokumente/Empfehlungen/Qualitaetssicherung/2000_saps2.pdf
 38. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* 1974 Apr;2(2):57–60.
 39. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996 Jan;24(1):64–73.
 40. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). TISS-28 [Internet]. [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://www.divi.de/images/Dokumente/Empfehlungen/Qualitaetssicherung/2000_tiss28.pdf
 41. Kristensen ML, Vestergaard TR, Bülow H-H. Gender differences in randomised, controlled trials in intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014 Aug 1;58(7):788–93.
 42. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall J-R, Payen D, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006 Feb;34(2):344–53.
 43. Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG. Gender differences in mortality in

patients with severe sepsis or septic shock. *Gend Med*. 2010 Oct 1;7(5):422–37.

44. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliches Sterbealter in Jahren [Internet]. [cited 2017 Apr 8]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbefaelle/Tabellen/SterbealterDurchschnitt.html>
45. Harris CR, Glaser D. Gender Differences in Risk Assessment: Why do Women Take Fewer Risks than Men? *Judgm Decis Mak*. 2006 Jul;Vol.1(No.1):48–63.
46. Gannon CJ, Pasquale M, Tracy JK, McCarter RJ, Napolitano LM. Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. *Shock Augusta Ga*. 2004 May;21(5):410–4.
47. Wick M, Ekkernkamp A, Muhr G. [The epidemiology of multiple trauma]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen*. 1997 Nov;68(11):1053–8.
48. Härtel U. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der kardiologischen Rehabilitation. *Hochleitner M Gend Med*. 2008;1:165–82.
49. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999 Jun 10;340(23):1801–11.
50. Statistisches Bundesamt. Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 – Pressemitteilung vom 19.01.2017 [Internet]. [cited 2017 Apr 8]. Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html
51. Chieffo A, Hoyer A, Mauri F, Mikhail GW, Ammerer M, Grines C, Grinfeld L, Madan M, Presbitero P, Skelding KA, Weiner BH, Mehran R, WIN Group. Gender-based issues in interventional cardiology: a consensus statement from the Women in Innovations (WIN) initiative. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2010 Feb;5(7):773–9.
52. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld AJ, Sakr Y, Vincent J-L. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care*. 2010 Mar 15;14:R32.
53. Combes A, Luyt C-E, Trouillet J-L, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2506–11.
54. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases.

- Front Immunol. 2015;6:635.
55. Park KM, Kim JI, Ahn Y, Bonventre AJ, Bonventre JV. Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury. *J Biol Chem*. 2004 Dec 10;279(50):52282–92.
 56. Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med*. 2006 Apr 6;354(14):1507–14.
 57. Knöferl MW, Angele MK, Diodato MD, Schwacha MG, Ayala A, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Female Sex Hormones Regulate Macrophage Function After Trauma-hemorrhage and Prevent Increased Death Rate From Subsequent Sepsis. *Ann Surg*. 2002 Jan 1;235(1):105–12.
 58. Markle JGM, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U, von Bergen M, McCoy KD, Macpherson AJ, Danska JS. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*. 2013 Mar 1;339(6123):1084–8.
 59. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, Rothe G, Schmitz G. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med*. 2001 Mar;29(3):557–61.
 60. Sperry JL, Friese RS, Frankel HL, West MA, Cuschieri J, Moore EE, Harbrecht BG, Peitzman AB, Billiar TR, Maier RV, Remick DG, Minei JP. Inflammation and the Host Response to Injury Investigators. Male gender is associated with excessive IL-6 expression following severe injury. *J Trauma*. 2008 Mar;64(3):572-578-579.
 61. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL. Male gender is a risk factor for major infections after surgery. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1999 Sep;134(9):935-938-940.
 62. Chiamonte GR, Friend R. Medical students' and residents' gender bias in the diagnosis, treatment, and interpretation of coronary heart disease symptoms. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 2006 May;25(3):255–66.
 63. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 15;165(6):766–72.
 64. Davis KA. Ventilator-associated pneumonia: a review. *J Intensive Care Med*. 2006

Aug;21(4):211–26.

65. Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC, Lepper W, vom Dahl J, Hanrath P. Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med.* 2000 Aug;26(8):1037–45.
66. Hantke M, Holzer K, Thöne S, Schmandra T, Hanisch E. Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder Beziehungen zu MOD- und APACHE-II-Score. *Chir.* 2000 Oct 1;71(10):1270–6.
67. Boldt J, Hüttner I, Suttner S, Kumle B, Piper SN, Berchthold G. Changes of haemostasis in patients undergoing major abdominal surgery--is there a difference between elderly and younger patients? *Br J Anaesth.* 2001 Sep;87(3):435–40.
68. Ferraris VA, Ferraris SP. Risk factors for postoperative morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Apr;111(4):731-738-741.
69. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1871–6.
70. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med.* 2002 Aug;30(8):1765–71.
71. Balduini CL, Noris P. Platelet count and aging. *Haematologica.* 2014 Jun;99(6):953–5.
72. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999 Jul;25(7):686–96.
73. Timsit J-F, Fosse J-P, Troché G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, Bornstain C, Adrie C, Cheval C, Chevret S, OUTCOMEREA Study Group, France. Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002

Sep;30(9):2003–13.

74. Haddadi A, Ledmani M, Gainier M, Hubert H, Micheaux PLD. Comparing the APACHE II, SOFA, LOD, and SAPS II scores in patients who have developed a nosocomial infection. *Bangladesh Crit Care J.* 2014 Aug 11;2(1):4–9.
75. Sicignano A, Carozzi C, Giudici D. The influence of length of stay in the ICU on power of discrimination of a multipurpose severity score (SAPS). *Intensive Care Med.* 1996;22:1048–51.
76. Iapichino G, Mistraretti G, Corbella D, Bassi G, Borotto E, Miranda DR, Morabito A. Scoring system for the selection of high-risk patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006 Apr;34(4):1039–43.
77. Akgün KM, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH, Pisani M. Does gender impact intensity of care provided to older medical intensive care unit patients? *Crit Care Res Pract.* 2010;2010:404608.
78. Reinikainen M, Niskanen M, Uusaro A, Ruokonen E. Impact of gender on treatment and outcome of ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005 Aug;49(7):984–90.
79. Lefering R, Zart M, Neugebauer EA. Retrospective evaluation of the simplified Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000 Dec;26(12):1794–802.
80. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent J-L. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med.* 2002 Nov;28(11):1619–24.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pauline A. Nouri-Pasovsky, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der genderspezifischen Validität von Scoringsystemen bei intensivstationären Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Claudia Spies, der Direktorin der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin der Charité, bedanken. Sie hat mir die Anfertigung dieser Arbeit in ihrer Abteilung ermöglicht.

Sodann gilt mein größter Dank Frau PD Dr. Irit Nachtigall und Dr. med. Sascha Tafelski. Beiden verdanke ich eine Vertiefung meines Interesses an der Forschung und die wieder gewonnene Einsicht, dass hier Ziele in einem realistischen Rahmen natürlich umsetzbar sind. Ihre wissenschaftliche Betreuung war für mich eine schöne und lehrreiche Zeit – weit über die Grenzen dieser Arbeit hinaus.

Frau PD Dr. Irit Nachtigall hat mich auf das spannende Thema aufmerksam gemacht und mir seine Bearbeitung ermöglicht.

Herrn Dr. med. Sascha Tafelski danke ich herzlich für seine zahlreichen Erläuterungen, für seine Geduld und seine Hilfe bei der statistischen Analyse meiner Forschungsergebnisse.

Beide standen mir stets bei Problemen und Fragen zur Seite und steckten mich mit ihrer Motivation regelrecht an.

Dr. Alexander Krannich sei gedankt für die statistische Hilfe bei dem ROC-Vergleich.

Bei den Mitdoktoranden möchte ich mich für die gewissenhafte Erhebung der Daten bedanken.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle auch meinem Mann aussprechen, der mir immer zur Seite gestanden hat und mir oft durch unsere zahlreichen Diskussionen Anregungen gegeben hat, die mein Schreiben sehr bereicherten. Mit seiner Hilfe und der meiner Eltern ist es mir überhaupt erst gelungen, im verrückten ersten Lebensjahr unseres Nachwuchses Zeit für diese Arbeit zu finden. Ihre weitreichende Unterstützung ermöglichte mir die Umsetzung zeitintensiver Projekte und wird von mir nicht als selbstverständlich gesehen. Eine großzügige und liebevolle Unterstützung, für die ich mich bei allen Beteiligten ganz herzlich bedanke.