

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

DISSERTATION

**Der Einfluss kritischer Erkrankung und
inflammationsbedingter Organdysfunktion unterschiedlicher
Ausprägung auf die Ganzkörperimpedanz**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lina-Sophie Steinhilp
aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 11.12.2015

| | | |
|----------|--|--------|
| 1 | ZUSAMMENFASSUNG | - 4 - |
| 2 | EINLEITUNG | - 7 - |
| 2.1 | Systemische inflammatorische Response-Syndrom und Organversagen | - 7 - |
| 2.2 | Bioimpedanzanalyse | - 9 - |
| 2.3 | Die Bioimpedanz Vektoranalyse (BIVA) – Der RXc-Vektorgraf | - 11 - |
| 2.4 | Evaluation von Malnutrition und kritischer Erkrankung | - 15 - |
| 2.5 | Bioimpedanz und Erkrankung | - 16 - |
| 2.6 | Fragestellung | - 19 - |
| 3 | METHODE | - 20 - |
| 3.1 | Studiendesign | - 20 - |
| 3.2 | BIA | - 22 - |
| 3.3 | Vektor-BIA (BIVA) | - 23 - |
| 3.4 | Phasenwinkel Alpha (α) | - 24 - |
| 3.5 | BIA-Messung | - 25 - |
| 3.6 | Multifrequente BIA | - 27 - |
| 3.7 | SOFA, SIRS und SAPS II | - 27 - |
| 3.8 | Weitere Messdaten | - 28 - |
| 3.9 | Statistische Analyse | - 29 - |
| 3.9.1 | Patienten- und Messcharakteristik | - 29 - |
| 3.9.2 | Matchen der Patienten mit dem Normalkollektiv | - 29 - |
| 3.9.3 | Binäre logistische Regressionsanalyse | - 29 - |
| 3.9.4 | Clusteranalyse | - 30 - |
| 3.9.5 | Multivariate Varianzanalyse | - 31 - |
| 3.9.6 | Multivariate Kovarianzanalyse | - 31 - |
| 3.9.7 | Multivariate Kovarianzanalyse mit Messwiederholung | - 32 - |
| 3.9.8 | Clustermigration über die Zeit | - 32 - |
| 4 | ERGEBNISSE | - 33 - |
| 4.1 | Patientencharakteristik | - 33 - |
| 4.2 | Einflussfaktoren auf die BIA-Messung | - 37 - |
| 4.3 | Regressionsanalysen - verschiedene Gruppeneinteilungen | - 39 - |
| 4.4 | BIVA zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten, Vergleich Normalkollektiv mit Patienten auf der Intensivstation | - 43 - |
| 4.4.1 | M1 | - 43 - |
| 4.4.2 | M2 | - 48 - |

| | | |
|----------|---|---------|
| 4.4.3 | M3 | - 51 - |
| 4.4.4 | M4 | - 54 - |
| 4.4.5 | M5 | - 57 - |
| 4.4.6 | M6 | - 60 - |
| 4.5 | Impedanzparameter im Verlauf | - 62 - |
| 5 | DISKUSSION | - 66 - |
| 5.1 | Patientenkollektiv | - 67 - |
| 5.1.1 | Patientenkollektiv und potentielle Verweildauer | - 67 - |
| 5.1.2 | Schwere der kritischen Erkrankung und Grunderkrankung | - 68 - |
| 5.1.3 | Grunderkrankung, Ernährungszustand und Impedanz | - 68 - |
| 5.2 | SOFA-Score | - 70 - |
| 5.3 | Impedanz und Schwere der kritischen Erkrankung | - 70 - |
| 5.3.1 | Regressionsanalyse - Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit durch Impedanz | - 70 - |
| 5.3.2 | Bedeutung der Gruppeneinteilung für die weiteren Messzeiträume | - 71 - |
| 5.3.3 | Ergebnisse der MANOVA | - 72 - |
| 5.3.4 | Clusteranalyse | - 73 - |
| 5.3.5 | Diese Teilergebnisse im Licht der Literatur | - 73 - |
| 5.3.6 | Impedanz an verschiedenen Messzeitpunkten | - 76 - |
| 5.4 | Abhängigkeit der BIA von anthropometrischen Gegebenheiten | - 79 - |
| 5.4.1 | Körpergewicht und Hydratationsstatus | - 79 - |
| 5.4.2 | Hydratationsstatus, BMI-Kategorien und Impedanz | - 79 - |
| 5.5 | BIA und andere Methoden der Messung von Körperzusammensetzung | - 80 - |
| 5.6 | Einflussfaktoren auf die BIA | - 81 - |
| 5.6.1 | Abhängigkeit von Position des Patienten und Impedanz | - 81 - |
| 5.6.2 | Körpertemperatur und Impedanz | - 82 - |
| 5.6.3 | Nahrungsaufnahme und Impedanz | - 83 - |
| 5.6.4 | Körperwassergehalt und Impedanz | - 83 - |
| 5.6.5 | Serumelektrolyte und Impedanz | - 85 - |
| 5.6.6 | Potentieller Einfluss von Membranveränderungen | - 86 - |
| 5.6.7 | Einfluss von Therapie auf Impedanz | - 87 - |
| 5.7 | Ausblick: Bedeutung der BIA für die Intensivstation | - 88 - |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | - 90 - |
| | Abkürzungen | - 100 - |
| | Abbildungsverzeichnis | - 101 - |
| | Tabellenverzeichnis | - 102 - |

1 Zusammenfassung

Eine Möglichkeit den Ernährungsstatus eines Menschen zu bestimmen ist die Bioimpedanzanalyse (BIA). Mittels BIA werden die Wechselstromwiderstände Resistanz (R) und Reaktanz (X_c) gemessen. R korreliert negativ mit dem Gesamtkörperwasser, X_c korreliert positiv mit der Körperzellmasse. Erkrankungen verschiedener Genese beeinflussen die Ganzkörperimpedanz.

Ziel unserer Studie ist herauszufinden in welchem Maße systemische Inflammation und assoziierte Organdysfunktionen einen Einfluss auf die Ganzkörperimpedanz haben. Hierfür wurde ein Vergleich der Impedanzwerte von Gesunden, leichter kritisch Kranken und schwerer kritisch Kranken definiert durch das Systemische Inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) und den Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) angestellt. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen zum ersten Messzeitpunkt stellt den primären Endpunkt dieser Studie dar. Sekundäre Endpunkte sind der Gruppenunterschied an den darauf folgenden Messzeitpunkten, die Veränderung der Impedanz über die Zeit, der Einfluss von Bilanz, Serumnatriumwert, Ödemen, Kategorie der Grunderkrankung und Körpertemperatur auf die Gruppenunterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Es wurden 70 intensivmedizinische Patienten und 70 gematchte, gesunde Probanden eingeschlossen. Als die Gruppenaufteilung der Intensivpatienten bestimmendes Kriterium wurde mittels Regressionsanalyse ein SOFA-Score ≥ 8 Punkten an mindestens 2 Tagen innerhalb der ersten 4 Tage bei gleichzeitigem Vorliegen der SIRS-Kriterien festgelegt. 39 der Patienten erfüllten das Kriterium der Gruppenaufteilung nicht und fielen in Gruppe 1. 31 der Patienten mit einer stärkeren Ausprägung von Inflammation und inflammationsbedingtem Organversagen erfüllten das Kriterium und gehörten der Gruppe 2 an.

Die Impedanzparameter der Gruppe 1, der Gruppe 2 und der Normalpopulation unterschieden sich zu M1 signifikant. Mit einer stärkeren Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertes Organdysfunktion waren deutlich pathologischere, von der Normalpopulation stärker abweichende Impedanzparameter nachzuweisen.

Die Plasmanatriumkonzentration und das Vorliegen von Ödemen waren signifikante Einflussfaktoren, die Kategorie der Grunderkrankung einen marginalen Einflussfaktor auf die Impedanzparameter zu M1.

Auch zu den Messzeitpunkten M2 und M3 konnten ähnlicher Ergebnisse dargestellt werden. Hingegen wurde zu den Messzeitpunkten M4 und M5 zwar weiterhin ein deutlich signifikanter Gruppenunterschied mit pathologischeren Impedanzparametern in der Gruppe 2 errechnet, dieser war aber stärker durch die Kovariaten Serumnatriumkonzentration, dem Vorliegen von Ödemen und der Kategorie der Grunderkrankung verursacht, als von der Gruppeneinteilung an sich. Eine signifikante Veränderung der Impedanz über die Zeit wurde im Patientenkollektiv nicht nachgewiesen.

Die Darstellung der Impedanzwerte eines Intensivpatientenkollektivs mittels nach Alter, BMI und Geschlecht genormten Z-Werten sowie die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Schwere der kritischen Erkrankung gemessen in SOFA und SIRS mit der Ganzkörperimpedanz sind die wissenschaftlichen Erkenntnisse dieser Arbeit. Limitiert ist die BIA durch Faktoren, welche in die Berechnungen der Studie zum Teil als Kovariaten einfließen.

Abstract - Influence of critical illness and inflammation associated organ dysfunction of different degrees on whole body impedance.

The metabolic status of human beings can be monitored through the analysis of bioelectrical impedance (BIA). BIA measures the impedance values resistance (R) and reactance (Xc). While R is negatively correlated with total body water, Xc is positively correlated with body cell mass. Illnesses of various genesis influence whole body impedance.

Our study aimed to identify to which degree systemic inflammation and associated organ dysfunction influence whole body impedance. We compared the impedance values of healthy subjects, less severely critically ill patients and more severely critically ill patients. These were defined through criteria of Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS) and Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA). Primary

endpoint of the study was the difference between these groups at the first measuring (M1). Secondary endpoints were group differences at following measuring (M2-M6), the change of impedance over time and the influence of fluid balance, plasma sodium concentration, oedema, category of primary illness and body temperature on differences within the groups at different measuring.

70 patients and 70 matched healthy subjects were included. A SOFA-Score ≥ 8 in at least 2 days within the first 4 days combined with positive SIRS criteria determined the dividing of intensive care patients using regression analysis. 39 patients who did not meet the criteria were assigned to group 1. 31 patients met the defining criteria and were assigned to group 2.

Impedance values of group 1, group 2 and the healthy subjects differed significantly at M1. The higher the degree of inflammation and associated organ dysfunction, the more pathologic was the impedance measured, differing more strongly to healthy population. Plasma sodium concentration and oedema were significant factors of influence, the category of primary illness was a marginal factor of influence at M1, M2 and M3. In contrast, at M4 and M5 the highly significant group difference was caused more through the covariates plasma sodium concentration, existence of oedema and category of primary illness than through group division. No significant change of impedance in patients was detected over time.

The scientific findings of this study are the description of impedance values in an intensive care patient collective using Z-values standardised by age, BMI and sex, as well as the investigation of the relation between severity of critical illness measured by SOFA and SIRS and whole body impedance. BIA is limited by factors which were in parts included in the calculation as covariates.

2 Einleitung

Seit 1953 die erste Intensivstation weltweit Patienten mit Polio behandelte¹, hat sich die Intensivmedizin rasant entwickelt. Der ursprüngliche Gedanke die Funktion eines kranken Organes durch technische Mittel bis zur Erholung der Organfunktion zu überbrücken, ist auch heute noch die wichtigste Berechtigung für die Existenz von Intensivstationen. Das Organversagen ist die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität von kritisch kranken Patienten. Daher sind Veränderungen die mit dem Versagen von Organen einhergehen, beziehungsweise dazu prädisponieren, von großem klinischem Interesse.

2.1 Systemische inflammatorische Response-Syndrom und Organversagen

Das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) tritt bei Erkrankungen in ihrer systemischen, akuten Phase auf. Noch heute werden weitgehend die Definitionen des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine aus dem Consensus im Jahr 1991 verwendet. Hier wurde SIRS definiert durch das Erfüllen von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

1. Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($<36^{\circ}\text{C}$)
2. Tachykardie mit einer Herzfrequenz $>90/\text{min}$
3. Tachypnoe (Frequenz $>20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 <4,3 \text{ kPa/ } <33 \text{ mmHg}$)
4. Leukozytose ($>12.000/\text{mm}^3$), Leukopenie ($<4000/\text{mm}^3$) oder $>10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild.^{2,3}

Die Gründe für ein SIRS sind vielfältig. SIRS kann zum Beispiel durch ein Trauma, Operationen, akute Pankreatitiden, Verbrennungen oder durch Infektionen hervorgerufen werden. Tritt ein SIRS auf und ist die Ursache dafür eine entweder klinisch oder bakteriologisch nachgewiesene Infektion, liegt eine Sepsis vor. Eine schwere Sepsis ist zudem mit Organdysfunktion assoziiert. Als Zeichen der Hypoperfusion beziehungsweise einer veränderten Perfusion kann zum Beispiel der Laktat Spiegel erhöht sein, eine Oligurie oder eine akute Veränderungen im mentalen

Status eines Patienten auftreten. Der septische Schock ist durch eine anhaltende Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitsgabe und die Zeichen einer veränderten Perfusion gekennzeichnet.²

SIRS kann mit multiplem Organversagen (MOF) einhergehen. Es ist nicht vollkommen aufgeklärt wie es zum konsekutiven Versagen der Organe kommt. Verschiedene Faktoren sind an der Genese des MOF beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Störungen der Mikrozirkulation, gestörte Gewebeoxygenierung, missgeleitete Apoptose, direkte Schädigung durch zelltoxische Cytokine und andere an das SIRS gebundene Vorgänge.⁴ Die mikrovaskuläre Funktion ist bei Patienten mit Organversagen auf Grund einer Sepsis schon in den ersten 24 Stunden des Organversagens verändert.⁵ Kritisch kranke Patienten mit Sepsis haben häufiger schwerere Organdysfunktion als kritisch kranke Patienten ohne Sepsis.⁶

SIRS ist auf den Intensivstationen häufig zu beobachten. In einer Studie von Dulhunty et al.⁷ wiesen 3133 von 3543, also 88,4% der Patienten, zum Aufnahmezeitpunkt positive SIRS-Kriterien auf und an 16762 von 18994, an 88,2% der beobachteten Tage wurden die SIRS-Kriterien erfüllt. SIRS mit Organdysfunktion trat bei 46,9% der Aufgenommenen auf. Organdysfunktionen kommen sowohl bei der schweren Sepsis als auch beim schweren, nicht infektiös bedingten, systemischen inflammatorischen Response Syndrom vor. Sie sind aber vor allem bei der schweren Sepsis Grund für eine hohe Mortalität.⁷

Um den Grad einer kritischen Erkrankung definieren zu können, wurden verschiedene Scoringsysteme entwickelt. Im klinischen Alltag hat sich der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) etabliert. Er wird nach verschiedenen klinischen und laborchemischen Parametern berechnet und es gelang die Assoziation einer erhöhten Punktzahl mit einer erhöhten Mortalität zu beweisen.⁸ Der SAPS II findet auch in der hier vorliegenden Arbeit als beschreibender Parameter in der Patientencharakteristik Eingang.

Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) wurde 1994 entwickelt, um die Schwere einer sepsisassoziierten Organdysfunktion und damit auch den Grad der kritischen Erkrankung beschreiben zu können.

Das multiple Versagen von Organen läuft als kontinuierlicher Vorgang ab. Der SOFA-Score hilft diesen komplexen, kontinuierlichen Vorgang mit einfach erhebbaren Parametern zu beschreiben.⁹ Der SOFA-Score ist ein nützliches Instrument um Organversagen während Sepsis zu evaluieren und korreliert mit dem Outcome der Patienten.¹⁰ In der vorliegenden Arbeit findet der SOFA Verwendung bei der Gruppeneinteilung der Patienten.

Viele Faktoren beeinflussen das Outcome von kritisch Kranken. Die Vorstellung, dass auch Mangelernährung bei der Bewältigung einer Sepsis, einer systemischen Inflammation zur Verschlechterung des Outcomes führt, liegt nahe. Hassen et al. konnten eine negative Korrelation zwischen den vor einer größeren vaskulären Operation durch „dual energy X-ray absorptiometry scanning“ erhobenen Körperzusammensetzungsparametern und der Dauer und Ausprägung eines SIRS nachweisen.¹¹ In einer argentinischen Studie wiesen ältere, nach dem Subjective Global Assessment mangelernährte, kritisch kranke Patienten eine höhere Prävalenz an Sepsis, häufiger und schwerere Organdysfunktion und eine erhöhte Mortalität auf.¹² Malnutrition bei Aufnahme hat einen signifikanten Einfluss auf das Outcome von Patienten der Intensivstation.^{13,14} Nachgewiesen wurde auch ein Zusammenhang zwischen einer erniedrigten fettfreien Masse, gemessen mittels Bioimpedanzanalyse (BIA), und einer längeren Krankenhausverweildauer bei nicht kritisch Kranken.¹⁵

2.2 Bioimpedanzanalyse

Die elektrische Leitfähigkeit des menschlichen Körpers ist seit über 100 Jahren bekannt. Die Idee Körperzusammensetzung mittels Ganzkörperimpedanz zu messen, wurde schon in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts untersucht.^{16,17} In den 80ern wurden die ersten tragbaren und einfach anzuwendenden Bioimpedanzgeräte entwickelt und dem Markt zur Verfügung gestellt.

Heute stellt die Bioimpedanzanalyse (BIA) als kostengünstige, einfach und nahezu überall durchzuführende Messung eine häufig angewendete Methode dar. Im Allgemeinen wird die BIA zur Evaluation des Ernährungszustandes von Gesunden und Kranken verwendet. Mit den Messungen können Rückschlüsse auf zum Beispiel die

Körperzellmasse, das Körperwasser oder die Fettmasse gezogen werden. Während die wasserhaltigen Teile des Gewebes den bei der Analyse applizierten, nicht spürbaren Wechselstrom auf Grund der enthaltenen Ionen relativ gut leiten, ist die Leitfähigkeit von Knochen und Fettgewebe vernachlässigbar gering.

Die gemessene Bioimpedanz setzt sich aus zwei Teilwiderständen, der Resistanz(R) und der Reaktanz(X_c) zusammen. R stellt den Wirkwiderstand dar und korreliert negativ mit dem Gesamtkörperwasser. X_c , der Blindwiderstand wird durch den Minikondensatoreffekt der Zellmembran hervorgerufen. Hierbei fungieren die Zellmembranen als Kondensatoren, in dem sie bei Wechselstrom einen Teil des Stroms speichern und zeitlich versetzt wieder abgeben. Daher ist der Minikondensatoreffekt abhängig von der Gesamtoberfläche der Zellmembranen und von deren kapazitiven Eigenschaften. X_c nimmt mit Erhöhung der Körperzellmasse zu und umgekehrt.¹⁸

Es wurden viele Formeln zur Berechnung von Körperkompartimenten unter Einbeziehen der verschiedenen BIA Rohparameter (R, X_c , Phasenwinkel alpha) erstellt und an den jeweiligen Goldstandards geprüft.¹⁸ So ist es zum Beispiel Dittmar et al. gelungen eine Formel zur Berechnung der Körperzellmasse in älteren gesunden Probanden zu entwickeln, welche sich in ihrem Ergebnis zur Referenzmethode, der Ganzkörperkaliummethode nur in 0.01 bis 1.1% unterscheidet.¹⁹

Die fettfreie Körpermasse kann mit einer Formel von Kolter et al. berechnet werden. Hierbei liegen in Bezug auf den Goldstandard der Korrelationskoeffizient r bei 0.91 und der Standardfehler des Schätzers bei 5.45%. Dies lässt eine relativ genaue Berechnung der fettfreien Körpermasse in einem gesunden Kollektiv und mit HIV infizierten Patienten zu.²⁰

Trotz existierender an Standardverfahren evaluierter Formeln haben diese Limitationen. Die Formeln zur Bestimmung der Körperkompartimente mittels BIA wurden stets bei einem bestimmten Kollektiv evaluiert und können nicht in Sondersituationen gültig bleiben. Bei männlichen Probanden höheren Alters sind auf Grund des stärkeren Abbaus der Muskelmasse mit zunehmenden Alter Formeln zur Berechnung der Körperzellmasse, welche in jüngeren Probanden erstellt wurden, mit größeren Abweichungen behaftet.¹⁹

Jede Erkrankungsgruppe, jede Ethnie, jede Alterskategorie braucht ihre eigene Formel. Die Vergleichbarkeit von Patientengruppen ist dadurch eingeschränkt. Zudem werden für eine Regressionsformel Annahmen vorausgesetzt, die wie der angenommene Grad der Hydratation des Gewebes in der kritischen Erkrankung nicht immer der Wirklichkeit entsprechen.

Auch wird bei der Anwendung der Regressionsformeln die Geometrie des Körpers vereinfacht. Die meisten Formeln basieren darauf, dass sich das Volumen bei bekannten Leitereigenschaften eines Zylinders aus der Zylinderlänge zum Quadrat geteilt durch die Resistanz berechnen lässt.

Auch wenn es, wie oben beschrieben, vielen Autoren gelungen ist relativ präzise Formeln für die Bestimmung von Körperkompartimenten mittels BIA durch Regressionsanalysen zu entwickeln, gilt letztendlich das folgende physikalische Gesetz: Um das genaue Volumen eines Körpers mittels Impedanz berechnen zu können, ist die Kenntnis über dessen Geometrie und über dessen elektrische Eigenschaften unabdingbar.²¹

Damit ist die Anwendung von Regressionsformeln im Generellen und besonders im Bereich der Intensivmedizin von vorneherein fehlerbehaftet, denn hier finden wir Patienten mit von der Norm abweichender Geometrie und elektrischer Gewebeeigenschaft. Die Anwendung von Formeln auf ein heterogenes Kollektiv kritisch kranker Patienten scheint nicht sinnvoll.

2.3 Die Bioimpedanz Vektoranalyse (BIVA) – Der RXc-Vektorgraf

Die BIVA verfolgt im Gegensatz zur auf Formeln basierten BIA einen gänzlich anderen Ansatz. Hier werden die rohen Impedanzwerte Resistanz (R) und Reaktanz (Xc) genormt auf die Körperlänge des gemessenen Menschen verwendet. Diese werden als R geteilt durch die Körpergröße (H) auf der x-Achse und Xc geteilt durch H auf der y-Achse eines Koordinatensystems eingezeichnet.²²

Die Impedanzwerte R und Xc sind unter anderem vom Alter, dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Geschlecht der gemessenen Person abhängig.²³

Da zahlreiche Normalwerte für Probanden verschiedener Altersgruppen, BMI- Gruppen und Geschlechter vorliegen, können erhobene Werte mit den existierenden Normalkollektiven verglichen werden.

In der BIVA wird nicht versucht die quantitative Veränderung von Körperkompartimenten zu analysieren, sondern es werden die quantitativen Veränderungen der Impedanz analysiert. Hieraus werden Rückschlüsse auf die qualitative Zusammensetzung des Körpers gezogen. Ähnlich wie bei der Elektrokardiografie wird die elektrische Eigenschaft des Gewebes interpretiert.

Der individuelle Vektor einer gemessenen Person wird über Toleranzellipsen in das Verhältnis zur jeweilig passenden Normalpopulation gesetzt.

Jede Impedanz, welche außerhalb der 75. Toleranzellipse liegt, zeigt eine anormale Gewebeimpedanz an.

Das Vektorgramm wird wie folgt interpretiert:

1. Verrutscht der Vektor entlang der großen Achse der Toleranzellipse, zeigt dies eine Änderung des Hydratationsgrades des Gewebes an.
2. Ein an der großen Achse nach niedrigeren Impedanzwerten tendierender Vektor zeigt eine Hyperhydratation, ein Vektor mit hohen Impedanzwerten eine Dehydratation des Gewebes an.
3. Verschiebt sich der Impedanzvektor entlang der kleinen Achse der Toleranzellipse des Normalkollektivs, zeigt dies den Gehalt an Zellmasse in Bezug auf das Normalkollektiv an.
4. Befindet sich ein Vektor unterhalb der Hauptachse der Toleranzellipse des Normalkollektivs, lässt dies auf weniger Körperzellmasse schließen. Befindet sich der Vektor oberhalb der Hauptachse der Toleranzellipse lässt dies auf verhältnismäßig mehr Körperzellmasse schließen.²⁴

In verschiedenen Studien konnten diese Effekte bestätigt werden: Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weisen genau wie Patienten mit nephrotischen Syndrom signifikant kürzere Impedanzvektoren als die eines Normalkollektivs auf.²²

Lukaski et al. misst bei Athleten Impedanzwerte, welche deutlich längeren Vektoren im Vergleich zur Normalpopulation entsprechen.²⁵

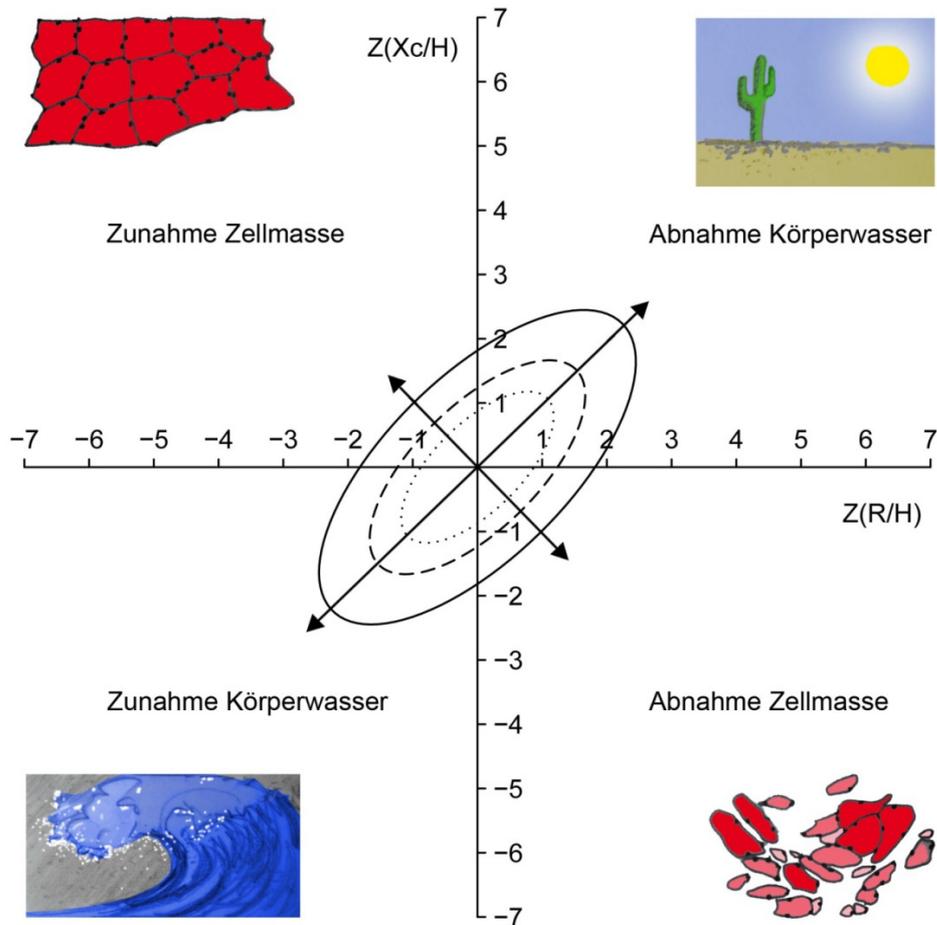
Werden im Rahmen einer Choleraerkrankung dehydrierte Patienten intravenös mit Flüssigkeit therapiert sinkt die Impedanz signifikant.²⁶

Mangelernährte Patientinnen mit Anorexia nervosa weisen einen an der kleinen Achse der Toleranzellipse nach unten verschobenen Impedanzvektor auf.²⁷

Auch ältere mangelernährte Personen oder Personen mit einem Risiko zur Mangelernährung bewertet nach dem Minimal Nutritional Assessment unterscheiden sich in ihren Impedanzvektoren signifikant von älteren nicht mangelernährten Personen.²⁸

Die folgende Abbildung 1 verdeutlicht diese Aussagen.

Beispiel Z(RXc)-Vektorgramm



- 95%–Konfidenzellipse Vergleichskollektiv
- - - 75%–Konfidenzellipse Vergleichskollektiv
- 50%–Konfidenzellipse Vergleichskollektiv

Abbildung 1 Die Impedanzwerte der gemessenen Personen werden auf dem Z(RXc)-Vektorgramm abgetragen. Es sind die 50% (.....), 75%(-----) und 95%(____) Konfidenzintervall der Normalpopulation abgebildet. Die Interpretation erfolgt entlang der Achsen der Konfidenzellipsen. Ein Vektor, der sich entlang der Hauptachse der Konfidenzellipse bewegt, deutet auf Veränderung der Hydrierung des Weichteilgewebes hin. Vektoren, die rechts bzw. links der Hauptachse liegen, können mit weniger bzw. mehr Zellmasse einhergehen.²⁴

2.4 Evaluation von Malnutrition und kritischer Erkrankung

Viele in den deutschen Krankenhäusern behandelte Patienten sind mangelernährt. Bereits bei Einweisung zeigen 30-55% der Patienten Defizite im Ernährungsstatus. In Deutschland ist jeder vierte stationäre Patient mangelernährt.²⁹

Klassische Methoden zur Abschätzung des Ernährungszustandes stoßen bei kritisch Erkrankten an ihre Grenzen.

Der Body Mass Index (BMI) ist limitiert dadurch, dass keine Aufschlüsselung der Körperzusammensetzung erfolgt. Ein hoher BMI kann sowohl durch Fettgewebe, durch Muskelmasse, als auch durch Wassereinlagerung im Gewebe verursacht werden. Wird der Ernährungszustand eines Patienten auf der Basis des BMIs bestimmt, werden mit großer Wahrscheinlichkeit mangelernährte Patienten nicht als solche erkannt.

Obwohl Mangelernährung bei Aufnahme mit dem Outcome von Erkrankten assoziiert ist, konnte eine Verbindung des BMIs mit Outcomeparametern bei kritisch Kranken nicht bewiesen werden.³⁰

Anthropometrische Methoden, welche in gesunden Probanden gute Übereinstimmungen mit Vergleichsmethoden bewiesen, wie die Oberarmumfangsmessung und die Trizepshautfaltenmessung, werden bei intensivmedizinisch behandelten Patienten durch Wassereinlagerung in das Gewebe verfälscht.³¹

Verschiedene Fragebögen, wie zum Beispiel das Minimal Nutritional Assessment oder das Subjective Global Assessment, können den Ernährungszustand eines wachen Patienten abbilden.³² Ist der kritisch Kranke nicht bei Bewusstsein, lassen sich die Fragen nur mittels Fremdanamnese beantworten. Nicht in jedem Fall wird man valide Antworten auf die gestellten Fragen bekommen.

Nichts desto trotz ist der Wunsch nach einem geeigneten Instrument zur Evaluation des Ernährungszustandes von kritisch Kranken berechtigt. Denn Mangelernährung ist mit dem Outcome von intensivmedizinisch betreuten Patienten verknüpft.^{13,14}

Der Verlust von fettfreier Masse durch katabole Prozesse während der kritischen Erkrankung führt zu einer verzögerten Wundheilung, einer längeren Notwendigkeit von

Beatmung, längerer Dauer bis zur Genesung, längerer Krankenhausverweildauer, sowie in Folge zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem.^{15,33,34}

BIA hat sich als nützliches Instrument zur Evaluation des Ernährungszustandes bei Gesunden und nicht kritisch Kranken erwiesen.³⁵ Ein Nutzen für die Evaluation des Ernährungszustandes von kritisch kranken Patienten ist wünschenswert. Während Ausgangswerte im gesunden Zustand bei den kritisch erkrankten Patienten in der Regel nicht vorliegen, sind Messungen im Verlauf möglich. Die Veränderung der Impedanz über die Zeit ist von Interesse, da es während kritischer Erkrankung durch katabole Prozesse bei verminderter Nahrungsaufnahme³⁶ und durch Intensive Care Unit Acquired Weakness³⁷ zum Verlust von Muskelmasse kommen kann und dies sich in der BIVA anhand eines auf der kleinen Achse der Referenzellipse nach unten verschobenen Vektors niederschlagen müsste.

2.5 Bioimpedanz und Erkrankung

Seit 1994 die BIVA-Methode durch A. Piccoli publiziert wurde, sind wenige Studien an kritisch Kranken mit dieser Methode durchgeführt worden. In den publizierten Studien wird der Einfluss von Parametern des Wasserhaushaltes auf die Impedanzvektoren im kritisch Kranken bestätigt.^{38,39,40} Studien zur Körperzellmasse und BIVA existieren über kritisch Kranke unseres Wissens nicht.

Es gibt Hinweise, dass auch beim kritisch Kranken die Impedanzparameter mit der Körperzellmasse in Zusammenhang stehen.^{41,42}

In vielen Studien zeigten sich die Impedanzwerte als relevant für das Outcome von Patienten, die an verschiedenen Grunderkrankungen leiden. Vor allem der Phasenwinkel α , in welchen die Impedanzwerte R und X_c eingehen, konnte in Studien mit Outcomeparametern von Patienten mit zum Beispiel HIV, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Mammakarzinom, nichtkleinzelliges Adenokarzinom der Lunge und auch generell postoperativ korreliert werden.^{43,44,45,46,47}

Die meisten dieser Studien erklären den Zusammenhang der Impedanz mit dem Outcome der Patienten mit einer veränderten Körperzusammensetzung verursacht durch Malnutrition.

Sicher ist, dass die veränderten elektrischen Eigenschaften des Körpers auch auf eine veränderte elektrische Eigenschaft des Körpergewebes und nicht nur auf eine veränderte Körperzellmasse zurückzuführen sind.²¹ Damit könnten sie auch Abbild einer eingeschränkten Funktionalität des Gewebes sein.

Die Messung der Handkraft mittels Dynamometer gilt als guter Parameter zur Erfassung der Muskelfunktionalität im kooperativen Patienten. Sie wird im Screening der Malnutrition eingesetzt. Eine signifikante Assoziation bei kritisch Kranken mit der Mortalität, der Krankenhausverweildauer, der Beatmungszeit, der Zahl der Wiederaufnahmen auf die ITS nach vorhergehender Entlassung und dem Anteil der Patienten mit respiratorischen Versagen wurde nachgewiesen.⁴⁸

In einer Studie von Norman et al. wurde ein signifikanter Zusammenhang der Muskelkraft gemessen mittels Dynamometer mit Mustern in der BIVA in nicht kritisch kranken Patienten belegt.⁴⁹

Die elektrische Leitfähigkeit ist abhängig von der Konzentration der Ionen. Eine Veränderung der Ganzkörperimpedanz durch eine veränderte Plasmaionenkonzentrationen wurde nachgewiesen.⁵⁰

In gesunden Individuen wurde eine Korrelation zwischen einem Marker der intestinalen Tight-junction-Funktion und der Ganzkörperresistenz gefunden.⁵¹

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ganzkörperimpedanz sowohl ein Maß des Volumens bestimmter Körperkompartimente, als auch der elektrischen Eigenschaften dieser Körperkompartimente ist. Nur bei stabilen elektrischen Eigenschaften können Volumina annäherungsweise bestimmt werden.²⁵ Die Veränderung der elektrischen Eigenschaften des Körpers ist zum Teil Abbild seiner Erkrankung.

Angesichts dieser Überlegungen ist ein Einfluss kritischer Erkrankungen auf die Ganzkörperimpedanz logisch.

Es existieren Studien, in welchen Impedanzparameter mit dem klinischen Outcome von Intensivpatienten assoziiert waren.

Die Forschergruppe um Flavio Basso weist auf einen Zusammenhang von mittels BIVA errechnetem Hydratationsgrad kritisch kranker Patienten mit deren Mortalität hin.⁴⁰

In der Studie von Faisy et al. wurde ermittelt, dass die durch Formeln errechnete Körperzellmasse in kritisch Kranken mit akuter respiratorischer Insuffizienz auf dem Boden einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung prognostisch relevant für die Mortalität ist.⁴² Ausgeschlossen wurden Patienten mit maligner Grunderkrankung, Lebererkrankung, Nierenversagen und bei Status nach Operationen, so dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein heterogenes intensivmedizinisches Kollektiv nicht gegeben ist.

Schwenk et al. zeigt signifikante Unterschiede in Parametern der multifrequenten BIA bei kritisch Erkrankten mit Sepsis in drei Gruppen aufgeteilt nach dem Grad der Genesung.⁵²

Bei kritisch kranken Kindern konnte eine Assoziation zwischen niedrigen Impedanzparametern und multipler Organdysfunktion nachgewiesen werden.⁵³

In einer brasilianischen Studie aus der Forschergruppe um Máttar wurden Gesunde mit einer Gruppe von kritisch Kranken ohne Sepsis, sowie einer Gruppe von kritisch Kranken mit Sepsis, die überlebte und einer mit Patienten mit Sepsis die nicht überlebten, verglichen. Die Gruppe der septischen Patienten, ob überlebende oder nicht, wiesen im Mittel niedrigere R und Xc-Werte als die Gesunden und die Patienten ohne Sepsis auf.⁵⁴ In dieser Studie ist das Vergleichskollektiv wesentlich jünger und der BMI des Vergleichskollektivs ist höher als bei den Patienten. Es fand keine Standardisierung der Körpergröße, des Alters, des BMIs und des Geschlechts statt.

Seit der Analyse der innerhalb der NHANES III Studie erhobenen Impedanzdaten ist eine Abhängigkeit der Bioimpedanz von den Parameter BMI, Alter, Geschlecht und Größe bewiesen.⁵⁵ Ergebnisse, die bisher erzielt wurden, müssen nach Normierung mit Größe, Alter, BMI und Geschlecht überprüft werden.

2.6 Fragestellung

In der Arbeit soll beantwortet werden, in wie weit kritische Erkrankung und inflammationsbedingte Organdysfunktion unterschiedlicher Aufprägung einen Einfluss auf die Ganzkörperimpedanz haben. Gegenstand der Untersuchungen war:

1. Der Unterschied in den Impedanzwerten zwischen den Gruppen eingeteilt nach Schweregrad von Inflammation und inflammationsassoziiertes Organdysfunktion im Vergleich zu einem Normalkollektiv zu unterschiedlichen Messzeitpunkten.
2. Die Veränderung der Impedanz über die Zeit.
3. Der Einfluss von Kofaktoren wie Körpertemperatur, Flüssigkeitsbilanz, Grunderkrankung, Vorhandensein von peripheren Ödemen und Serumnatriumkonzentration auf die Ganzkörperimpedanz im kritisch Kranken.

3 Methode

In der Studie wurde der Unterschied der Impedanzwerte Resistanz, Reaktanz und Phasenwinkel alpha von Gesunden, leichter kritisch Kranken und schwerer kritisch Kranken definiert durch SIRS und den SOFA-Score analysiert. Hierfür wurde einerseits die Messung der BIA zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, andererseits wurde das Gewicht, die Körpertemperatur, das Vorhandensein von Ödemen an den Extremitäten dokumentiert und zudem weitere klinische Daten, die zur Definition der Schwere der kritischen Erkrankung beitrugen, in einer Datenbank festgehalten.

Der Unterschied der Impedanzwerte zwischen den Gruppen zum ersten Messzeitpunkt stellt den **primären Endpunkt** dieser Studie dar.

Sekundäre Endpunkte der Studie sind der Gruppenunterschied an den darauf folgenden Messzeitpunkten, die Veränderung der Impedanz über die Zeit und der Einfluss von Bilanz, Serumnatriumwert, Grunderkrankung, Vorhandensein von Ödemen und Körpertemperatur auf die Gruppenunterschiede zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

3.1 Studiendesign

Bei der hier vorgestellten Beobachtungsstudie handelt es sich um eine Auswertung von im Rahmen des klinischen Alltags prospektiv erhobenen Daten. In die Auswertung eingeschlossen wurden intensivmedizinisch betreute Patienten der Klinik für Anästhesiologie im Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow Klinikum, bei denen während des Zeitraumes von 20.03.2008 bis zum 29.04.2008 und vom 14.08.2008 bis zum 28.11.2008 ein Ernährungsassessment an definierten Zeitpunkten durchgeführt wurde und bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen. Eingeschlossen wurden Patienten von entweder einer anästhesiologischen Intensivstation unter anderem spezialisiert auf die Behandlung schwere Lungenversagen oder von einer interdisziplinär geführten Intensivstation mit neurologischem Schwerpunkt. Einschlusskriterium war eine potentielle Verweildauer auf der Intensivstation länger als zwei Tage. Diese Einschätzung wurde durch das medizinische Team getroffen.

Ausschlusskriterien waren:

1. Vorheriger Aufenthalt auf einer externen Intensivstation länger als drei Tage.
2. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator oder Herzschrittmacher.
3. Frakturen der Extremitäten an der zu messenden Körperseite.
4. Lokalisierte durch Trauma induzierte Ödeme auf der Seite der Messung.
5. Metallimplantate auf der Seite der Messung
6. Bestehende Dialysefistel an der zu messenden Körperseite.
7. Störungen der Integrität der Haut im Bereich der Elektroden auf der Seite der Messung.
8. Ablehnung der Messung der Ganzkörperimpedanz vom Patienten oder seinen Angehörigen.

Die Auswertung der im Rahmen des klinischen Alltags erhobenen Daten wurde durch den Datenschutzbeauftragten der Charité genehmigt.

Die erhobenen Messwerte wurden definierten Messzeiträumen zugeordnet. Bei den meisten Patienten wurde am ersten bis dritten Tag nach Aufnahme (Messzeitpunkt 1 - M1) das erste Mal die Ganzkörperimpedanz erhoben. Als weitere Messzeitpunkte wurden der vierte bis sechste (M2), der siebte bis neunte (M3), der zehnte bis zwölfte (M4), der dreizehnte bis sechzehnte Tag (M5) nach Aufnahme, sowie der zwanzigsten bis dreiundzwanzigsten Tag (M6) definiert. Nicht alle Patienten wurden zu allen Messzeitpunkten gemessen, da sie entweder schon entlassen werden konnten oder therapeutische oder andere diagnostische Maßnahmen Vorrang hatten. Abbildung 2 veranschaulicht den zeitlichen Verlauf.

Zeitlicher Verlauf der Messungen

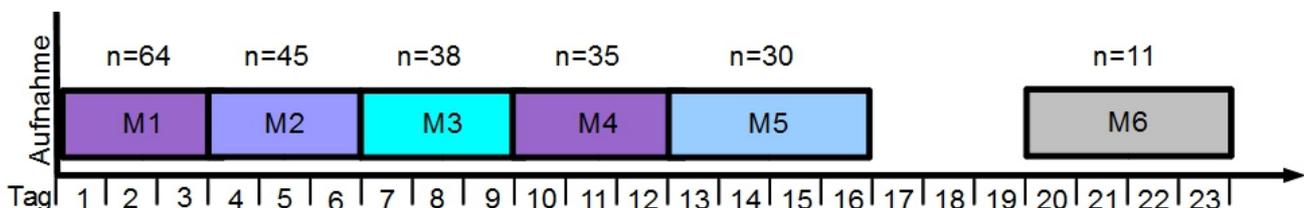


Abbildung 2 Zeitlicher Verlauf der Messungen beginnend mit Tag 1 nach Aufnahme.

3.2 BIA

In vielen Bereichen der Medizin, der Ernährungsberatung und des Freizeit- und Leistungssportes findet die BIA zur Evaluation der Körperzusammensetzung Anwendung. Bei Gesunden und chronisch Kranken konnte in verschiedenen Studien eine hohe Vorhersagekraft der Körperzusammensetzung durch die BIA im Vergleich zu den Goldstandards des jeweiligen Kompartiments nachgewiesen werden.^{18, 35} Die Ganzkörperimpedanz kann mittels BIA, einer nicht invasiven Bedside-Methode, in kürzester Zeit kostengünstig gemessen werden.

Die Impedanz, auch komplexer Wechselstromwiderstand genannt, ergibt sich aus der komplexen Stromstärke (i) und der komplexen Spannung (u).

$$\text{Impedanz} = \frac{i}{u}$$

Formel 1 Impedanz, i = komplexe Stromstärke, u = komplexe Spannung

Im Gegensatz zum reinen ohmschen Widerstand bei Gleichstrom setzt sich die Impedanz aus zwei Teilkomponenten, der Reaktanz (R) und der Resistanz (Xc) zusammen.

$$\text{Impedanz} = \sqrt{R^2 + Xc^2}$$

Formel 2 Impedanz, R = Resistanz, Xc = Reaktanz.

R stellt den Wirkwiderstand dar und korreliert negativ mit dem Gesamtkörperwasser. Xc , der Blindwiderstand wird durch die Zellmembranen hervorgerufen, ist abhängig von der Gesamtoberfläche der Zellmembranen und von deren kapazitiven Eigenschaften. Die Zellmembranen fungieren durch die Speicherung und zeitlich versetzte Abgabe von aufgenommener Energie als eine Art von Minikondensator. Xc nimmt mit Erhöhung der Körperzellmasse zu und umgekehrt.¹⁸

R und Xc korrelieren positiv miteinander.

Die elektrischen Eigenschaften von Gewebe können im Sinne einer parallelen Schaltung der Widerstände R und Xc vereinfacht werden.²¹ Abb.3 verdeutlicht dies.

Darstellung elektrischer Eigenschaften organischen Gewebes

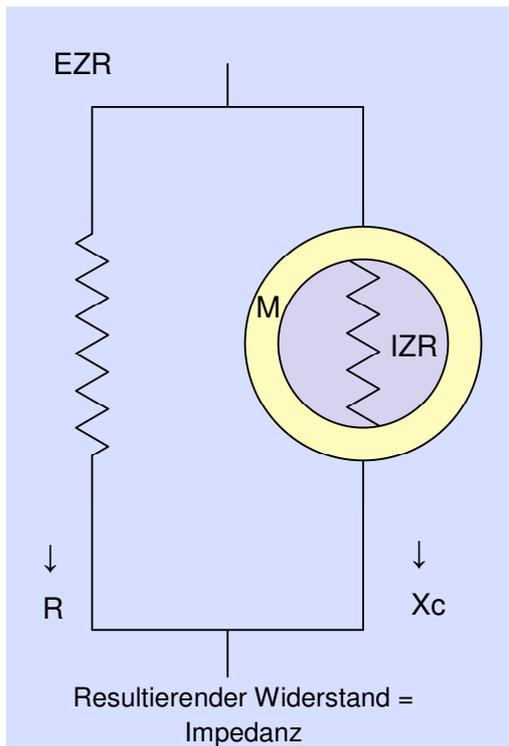


Abbildung 3 Vereinfachte Darstellung der elektrischen Eigenschaften von organischem Gewebe. R = Resistanz, Xc = Reaktanz, EZR = Extrazellarraum, IZR = Intrazellarraum, M = Membran.

Die Impedanz ist positiv mit der Länge und negativ mit dem Durchmesser eines Objektes korreliert. Deshalb wurden R und Xc durch die Größe des gemessenen Menschen (H) geteilt und damit nach einer etablierten Methode normiert.⁵⁶ R/H und Xc/H wurden für jede Messung berechnet.

3.3 Vektor-BIA (BIVA)

Im Gegensatz zu den häufig angewendeten Formeln zur Berechnung der einzelnen Körperkompartimente, kann bei der BIVA auf Formeln verzichtet werden. Da bei der Anwendung von Formeln viele in einem heterogenen intensivmedizinischen Kollektiv nicht zutreffende Annahmen vorausgesetzt werden, können diese bei kritischer Erkrankung mit verschiedenen Alterationen in der Homöostase keine validen Ergebnisse liefern. Dies ist der Grund, warum wir uns gegen die Anwendung von Formeln und für die im Folgenden vorgestellte Bioimpedanz Vektoranalyse entschieden haben. Dadurch werden die Ergebnisse nicht durch die Wahl der Regressionsformel beeinflusst und es kann auf Annahmen wie zum Beispiel die interindividuelle, geometrische Konstanz des menschlichen Körpers verzichtet werden. Bei der Vektor-BIA werden die beiden Größen R/H und Xc/H auf einer Ebene abgetragen und bilden den R/Xc-Grafen.⁵⁷

Die durch BIA gemessenen Werte sind abhängig von dem BMI, dem Alter und dem Geschlecht einer Person. Es existieren umfangreiche Messungen von Normalwerten an der deutschen Bevölkerung.⁵⁸ Um eine Vergleichbarkeit aller gemessenen Patienten zu erreichen, wurden sie dem in den Parametern BMI, Alter und Geschlecht passenden Normalkollektiv zugeordnet und es wurde der Z-Score für den jeweiligen Impedanzwert ausgerechnet. Mit der Anwendung des Z-Scores gelingt es diese Vergleichbarkeit zwischen Gruppen unterschiedlichen BMIs, Alters und Geschlechtes zu erreichen. Hier werden die Patienten auf ihr jeweiliges Kollektiv genormt. Der Z-Score ergibt sich aus dem gemessenen Wert des Patienten minus des Mittelwertes der Vergleichspopulation geteilt durch die Standardabweichung der Normalpopulation.²³

$$Z = \frac{(V_P - \bar{X}_n)}{SD_n}$$

Formel 3 Berechnung eines Z-Wertes, Z = Z-Wert, V_P = gemessener Wert des Patienten, \bar{X}_n = Mittelwert der Vergleichspopulation, SD_n = Standardabweichung der Normalpopulation.

Die Verteilung der Z-Score-Vektoren kann auf einem Z-R/ X_c -Grafen dargestellt werden und stellt das grafische Ergebnis der Messung dar.⁵⁹ Die Grafik wird wie in der Einleitung beschrieben interpretiert.

Zur grafischen Darstellung der Ergebnisse wurden Toleranzellipsen wie durch Piccoli et al.⁵⁷ beschrieben berechnet. Sollte sich die 95. Toleranzellipse zweier Kollektive nicht überschneiden, ist ohne weitere statistische Tests von einem signifikanten Gruppenunterschied auszugehen. Zum Generieren der Z-Score-Grafiken wurde das statistische Programm R mit dem Package „ellipse“ genutzt.

3.4 Phasenwinkel Alpha (α)

Durch die phasensensitive Messelektronik gelingt die Unterscheidung der beiden Teilwiderstände R und X_c , denn durch die Kondensatorwirkung der Zellmembran kommt es zu einer zeitlichen Verschiebung zwischen Strom- und Spannungsmaximum. Diese Phasenverschiebung wird vom Sensor detektiert und lässt sich als Winkel berechnen.

$$\alpha = \arctan\left(\frac{X_c}{R}\right)$$

Formel 4 Berechnung des Phasenwinkels α , X_c = Reaktanz, R = Resistanz.

Der Phasenwinkel Alpha (α) ist abhängig von der Körperzellmasse, den elektrischen Eigenschaften des Gewebes und dem Gesamtkörperwasser.

α wurde aus den Messwerten R und X_c berechnet. Da α ebenfalls abhängig ist von BMI, Alter und Geschlecht, erfolgte die Zuordnung zum jeweiligen Normkollektiv⁶⁰ und die Berechnung des Z-Wertes wie oben dargestellt.

3.5 BIA-Messung

Zur Messung der Ganzkörperimpedanz wurde das Impedanzanalysegerät Nutrigard-M, ein Gerät der Firma Data Input verwendet.

Mit einem Messstrom von 0,8 mA wurde die Ganzkörperimpedanz bei Frequenzen von 5, 50 und 100 kHz gemessen. Sowohl die Messauflösung von R als auch von X_c beträgt 1 Ohm. Die Messgenauigkeit von R beträgt 0,5% vom Messwert. Die Messgenauigkeit von X_c beträgt 2% vom Messwert.⁶¹

Die Untersuchungen wurden am liegenden Patienten bei Raumtemperatur durchgeführt. Da in einigen Fällen die dominante Körperseite vor der ersten Messung nicht eruierbar war, erfolgte die Messung an der rechten Seite des Körpers. Falls dies durch Brüche, Lähmungen, Verweilkanülen oder weitere Hindernisse nicht sinnvoll oder möglich war, wurde an der linken Seite des Körpers gemessen. Die Impedanz wurde tetrapolar und ipsilateral erhoben. Abb. 4 verdeutlicht das Prinzip dieser Messung.

Tetrapolare, ipsilaterale Impedanzmessung

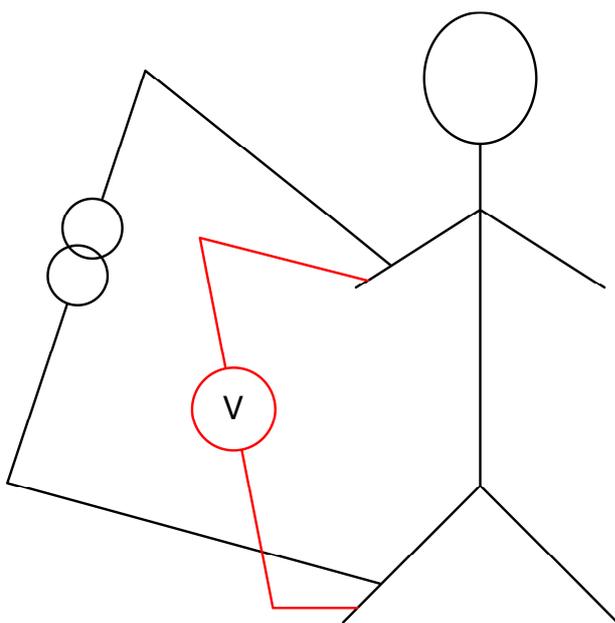


Abbildung 4 Vier Elektroden Technik. Tetrapolare, ipsilaterale Impedanzmessung. Distal befindet sich die Signalelektrode, proximal die Messelektrode.

Die Gelelektroden BIANOSTIC AT® der Firma Data Input fanden Verwendung.

Die distale Handrücken­elektrode wurde mit ihrem distalen Ende längs der gedachten Linie durch die Capita ossis metacarpii IV und V geklebt. Die proximale Handrücken­elektrode wurde mit ihrem proximalen Ende entlang der gedachten Senkrechten zum Unterarm mit Verlauf durch den Processus styloideus ulnae befestigt. Die Position der Sprunggelenk­elektrode war die gedachte Linie durch die Malleoli lateralis e medialis. Die Zehenelektrode wurde mit ihrem distalen Rand an einer Linie durch die Mitte der Capita ossis metatarsalii IV und V angebracht. Zwischen den beiden Hand- bzw. Fußelektroden muss ein Mindestabstand von 5cm eingehalten werden, da es sonst zur Interferenz der Messelektrode mit der stromapplizierenden Elektrode kommen kann und so die Impedanzwerte fälschlich höher gemessen werden.⁶² Dies wurde stets gewährleistet. Falls dies nicht möglich war, wurden die Elektroden geteilt, so dass das Einhalten des Mindestabstandes gelang. Vor dem Anbringen der Elektroden erfolgte eine Entfettung der Haut mit alkoholhaltigem Desinfektionsmittel.

Ausgetrocknete Elektroden führen zur Erhöhung des Eigenwiderstandes des Elektrodengels.⁶³ Eine Prüfung des Elektrodenwiderstandes mittels Sandwichtest gewährleistete die Funktionalität der Elektroden einer Packung. Der Elektrodenwiderstand jeder Messung wurde dokumentiert.

Handelektrode



Abbildung 5 Position der Handelektroden.

Fußelektrode

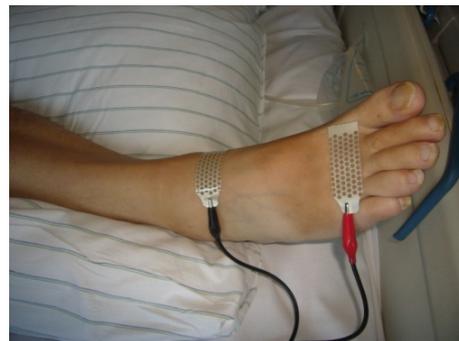


Abbildung 6 Position der Fußelektroden.

Alle Messungen fanden im Liegen auf einer nicht leitenden Unterlage statt. Es erfolgte eine Abduktion der Extremitäten von 45°. Falls dies, wie zum Beispiel im Falle von

ausgeprägter Adipositas, nicht zum Aufheben des Hautkontaktes zwischen Arm und Rumpf bzw. Bein und Bein führte, wurde eine Trennung durch das Einlegen von isolierendem Material gewährleistet.

Die Bestimmung der Impedanzparameter R und Xc erfolgte dreimalig. Der Mittelwert ging in die Auswertung ein.

3.6 Multifrequente BIA

Wir werteten in unserer Studie ausschließlich die Impedanzwerte der Messungen bei einem Wechselstrom von 50 kHz aus. Dies geschieht auf der Basis der durch Piccoli et al. gewonnenen Ergebnisse. Durch sie wird der Informationsgewinn durch die Verwendung unterschiedlicher Frequenzen als vernachlässigbar gering beschrieben.⁶⁴

3.7 SOFA, SIRS und SAPS II

Der SOFA und die SIRS-Kriterien wurden täglich, der SAPS II bei Aufnahme erhoben. Die jeweils schlechtesten Werte des Tages gingen in die Berechnungen ein. Die Daten dafür lieferte die elektronischen Krankenakten Cobra und SAP. Die Rohparameter zur Berechnung der Scores wurden für jeden Tag des Intensivaufenthaltes erhoben und mittels einer Microsoft Office Access Datenbank gespeichert.

Wir entschlossen uns zusätzlich für die Verwendung der SIRS-Kriterien, da vor allem akute Geschehen als Grund für das Organversagen die Gruppenaufteilung beeinflussen sollten. Damit wurde der Einfluss chronischer Veränderungen auf die Gruppeneinteilung gemindert. Die Betrachtungen bezogen sich auf Organversagen bei gleichzeitigem Vorliegen eines SIRS. Unter anderem hierdurch wurde das Ziel der Studie die Ganzkörperimpedanz in akut Erkrankten zu untersuchen und diese mit einem Normalkollektiv und weniger schwer akut Erkrankten zu vergleichen erreicht.

Zur Evaluation der Ausprägung von Inflammation und inflammationsbedingter Organdysfunktion wurden die ersten vier Tage nach Aufnahme betrachtet. Damit wurde sowohl die in der Studie von Ferreira et al. nachgewiesene Abhängigkeit des Outcomes der Patienten mit einem abnehmenden, gleichbleibenden oder zunehmenden SOFA-Score innerhalb der ersten 48 Stunden des Intensivstationsaufenthaltes⁶⁵, als auch eine eventuell verzögerte Entwicklung der kritischen Erkrankung berücksichtigt.

3.8 Weitere Messdaten

Da der Hydratationsgrad von Gewebe die Ganzkörperimpedanz beeinflusst, wurden die kumulativen Bilanzen erhoben. Die kumulative Bilanz wurde als Kovariate in die Analysen einbezogen. Die Flüssigkeitsbilanz wurde ab Aufnahme des Patienten in dem elektronischen Patientendatenmanagementsystems (Cobra) aufgezeichnet. Wir rechneten für jeden Patienten die kumulative Flüssigkeitsbilanz von Aufnahme bis zum jeweiligen Messzeitpunkt aus. Hieraus ergab sich jeweils eine Kumulativbilanz zu dem jeweiligen Messzeitpunkt. Zum Beispiel war die Kumulativbilanz zum Messzeitpunkt 2 von Aufnahme bis zum Messzeitpunkt 2 berechnet worden. Die Angabe der Bilanz wurde festgehalten in Litern pro Tag. Die Perspiratio wurde nicht mit eingerechnet.

Bei jeder Messung wurde das Vorhandensein Ödeme untersucht.

Die Leitfähigkeit von Gewebe hängt von der Ionenzusammensetzung ab. Roos et al. zeigten, dass die Serumnatriumkonzentration einen Einfluss auf die Ganzkörperimpedanz hat.⁵⁰ Die Serumnatriumkonzentration ging in die hier vorliegende Studie als Kovariable ein.

Eine unterschiedliche Hauttemperatur beeinflusst die Ganzkörperimpedanz.⁶⁶ Als Surrogatmarker für die Hauttemperatur fand die Körpertemperatur in den Analysen als Kovariable Verwendung. Sie wurde entweder intravesikulär, inguinal oder axillär gemessen.

Das Gewicht der Patienten wurde mittels geeichter Intensivwaage auf 0,1kg genau bestimmt. Die Bestimmung der Körpergröße fand am liegenden Patienten mittels Zollstock auf 0,2cm genau statt. Zur Berechnung des Body Mass Index (BMI) wurde die allgemeingültige Formel herangezogen.

$$BMI = \frac{kgKG}{H^2}$$

Formel 5 Berechnung des Body Mass Index (*BMI*),
kgKG= Kilogramm Körpergewicht, *H* = Körpergröße
in Metern.

Die Messdaten wurden in einer Datenbank erfasst.

Sowohl die Liegedauer auf den internen Intensivstationen als auch die Krankenhausverweildauer im Universitätsklinikum Charité wurden berechnet. Die Mortalität wurde für die gesamte Aufenthaltsdauer in der Charité registriert.

3.9 Statistische Analyse

3.9.1 Patienten- und Messcharakteristik

Um Gruppenunterschiede in der Patientencharakteristik oder in den Einflussfaktoren auf die Impedanz zum jeweiligen Messzeitpunkt zu testen, wurde bei nominalskalierten Daten der χ^2 -Test beziehungsweise der exakte Test nach Fisher, bei mindestens intervallskalierten Daten der U-Test nach Mann und Whitney angewendet.

3.9.2 Matchen der Patienten mit dem Normalkollektiv

Für den Vergleich der Bioimpedanzwerte zwischen Patienten und gesunden Probanden wurde jedem Patienten zufällig ein nach BMI, Alter und Geschlecht gematchter Proband aus der Originaldatei des Normalkollektivs von Bosy-Westphal et al.⁵⁸ mit Hilfe eines in SPSS entwickelten Algorithmus (Sostana GmbH) zugeordnet. Aus dieser Originaldatei wurden somit die Daten der 70 Vergleichsprobanden generiert.

3.9.3 Binäre logistische Regressionsanalyse

Um herauszufinden ob schwerer kranke, intensivmedizinische behandelte Patienten in ihren BIA-Werten von weniger schwer kranken intensivmedizinisch behandelten Patienten und Gesunden abweichen, wurden die Patienten nach der Schwere der kritischen Erkrankung in Gruppen eingeteilt. Hierfür wurde eine logistische Regressionsanalyse gerechnet. „Mit dem Verfahren der binären logistischen Regression wird die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen (in unserem Fall die Gruppeneinteilung) von anderen unabhängigen Variablen, die ein beliebiges Skalenniveau aufweisen können, untersucht.“⁶⁷

In der Regressionsanalyse wurde betrachtet welche Potenz die Impedanzwerte $Z(R/H)$, $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$ des Messzeitraumes 1 zur Vorhersage der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit nach dem Schweregrad der Erkrankung haben. Die abhängige Variable stellt die Gruppeneinteilung nach den SOFA- und SIRS-Kriterien dar, denn sie

wird in der Analyse von den gegebenen Impedanzparametern vorhergesagt. Die vorhergesagte und die reale Gruppeneinteilung werden dann miteinander verglichen. Das Regressionsmodell ist umso besser je größer die Übereinstimmung von vorhergesagter zur realen Gruppeneinteilung ist. Bei der besten Vorhersagequalität liegen die größten Gruppenunterschiede vor.

Damit wurde um die deutlichsten Unterschiede im Impedanzverhalten der nach SOFA und SIRS aufgeteilten Gruppen herauszuarbeiten, die Grenze in den SOFA-Werten, bei welcher sich der größte Gruppenunterschied in den Impedanzwerten zwischen zwei Gruppen der kritisch Kranken ergab, mittels binärer Regressionsanalyse bestimmt. In der Regressionsanalyse wurden die ersten vier Tage des Aufenthaltes beachtet. Waren an zwei von vier Tagen der je nach Analyse unterschiedliche SOFA-Score erreicht und gleichzeitig zwei der vier SIRS-Kriterien erfüllt, wurde ein Patient in Gruppe 2 zugeordnet. Ansonsten erfolgte eine Zuordnung in Gruppe 1. Dauerte der Intensivaufenthalt weniger als vier Tage wurde der Score und der SIRS-Status am Tag vor der Entlassung oder Tod für die fehlenden Tage fortgeführt. Es wurden Analysen für einen SOFA-Score-Wert von 6,7,8,9 und 10 und gleichzeitiger Erfüllung von zwei von vier SIRS-Kriterien gerechnet. Dargestellt finden sich im Ergebnissteil die Analysen zu den SOFA-Score-Werten 7, 8 und 9. Die Analysen wurden mit einander verglichen und der SOFA-Wert an dem die Impedanzparameter die beste Vorhersagequalität für die Gruppenzugehörigkeit nach SOFA und SIRS aufwies wurde zur weiteren Einteilung der Gruppen verwendet.

3.9.4 Clusteranalyse

Eine agglomerative Clusteranalyse nach dem Ward-Verfahren mit den BIVA-Werten aus M1 kam zur Anwendung. „Die Clusteranalyse ist ein Verfahren zur Aufdeckung von Strukturen, Klassenbildung in einer Menge von Objekten. (...) Das Ziel der Clusteranalyse ist es, eine Objektmenge, die durch mehrere verschiedene Eigenschaften (Merkmale) charakterisiert ist, so zu gruppieren, daß die Objekte in jeder Klasse bezüglich dieser Merkmale eine möglichst große Ähnlichkeit aufweisen (Homogenität) und die verschiedenen Klassen leicht unterscheidbar (Separation) bzw. unähnlich (Heterogenität) sind.“⁶⁸ Mit den Merkmalen Z(R/H) und Z(Xc/H) zu M1 wurden Klassen definiert durch die Euklidische Distanz zum jeweiligen Mittelwert einer Klasse. Die Euklidische Distanz ist ein Mass der Homogenität beziehungsweise

Separation. Bei der agglomerativen Analyse werden ausgehend von den Einzelwerten Gruppen gebildet und dann die Gruppenanzahl durch Zusammenführung in jedem Analysendurchgang verkleinert. Bei vier vorhandenen Clustern wurden die vorhandenen Strukturen analysiert. Die Cluster wurden hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der gemessenen Probanden je Gruppenzugehörigkeit zu den in der Regressionsanalyse bestimmten Gruppen mit dem Exakten Test nach Fisher geprüft.

3.9.5 Multivariate Varianzanalyse

Zu jedem Messzeitpunkt wurde zuerst eine Multivariate Varianzanalyse (MANOVA) zu den Unterschieden der Impedanzwerte $Z(R/H)$, $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$ zwischen Gruppe 1,2 und den Gesunden gerechnet. Die zu beantwortende Frage war jeweils, ob signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Impedanzwerte vorliegen. Die Analyse betrachtet zuerst alle Impedanzwerte im Gesamten. War das Ergebnis signifikant, wurde eine post-hoc-Analyse durchgeführt. Hier konnten die Unterschiede zwischen Gruppe 1,2 und den Gesunden bezogen auf die einzelnen Impedanzparameter betrachtet werden.

3.9.6 Multivariate Kovarianzanalyse

Ergaben sich signifikante Gruppenunterschiede in der MANOVA schloss sich eine Multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) an. Hier wurden nur die Gruppenunterschiede der Impedanzparameter $Z(R/H)$, $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$ zwischen den Gruppen 1 und 2 betrachtet und es flossen die Kovariaten Bilanz seit Aufnahme, Plasmanatriumkonzentration am Tag der Messung, die Körpertemperatur bei Messung, Vorhandensein von Ödemen und die Zugehörigkeit zur Grunderkrankungsgruppe ein. Für die gesunden Probanden lagen keine Werte zur Körpertemperatur, Plasmanatriumkonzentration, Daten zum Vorhandensein von Ödemen und Bilanz vor, weshalb diese Gruppe von der Kovarianzanalyse ausgeschlossen wurde. Fragestellung dieser Analyse war, ob der Einfluss der Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen auf die Impedanzwerte trotz der möglichen Einflussfaktoren unabhängig signifikant bleibt.

3.9.7 Multivariate Kovarianzanalyse mit Messwiederholung

Mittels MANCOVA mit Messwiederholung wurde die Veränderung der Impedanzwerte $Z(R/H)$, $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$ über die Zeit analysiert. Als Kovariaten gingen in diese Analyse die kumulative Bilanz zwischen Messzeitpunkt 1 und 4, sowie die Differenz zwischen der Plasmanatriumkonzentration zu M1 und M4, ob Ödeme zu M1 und/oder M2 vorhanden waren und die Kategorie der Grunderkrankung ein. Inwieweit die Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen unter Beachtung möglicher Einflussfaktoren die Veränderung der Impedanz über die Zeit beeinflusst, stand im Fokus dieser statistischen Analyse.

3.9.8 Clustermigration über die Zeit

Des Weiteren wurde eine Betrachtung der Clustermigration durchgeführt. Hier wurde analysiert wie viele Patienten, die sich zum Messzeitpunkt 1 in einem Cluster befunden hatten, sich an Messzeitpunkt 4 im gleichen Cluster, in einem anderen Cluster lokalisierten oder aus den zu Messzeitpunkt 1 erstellten Clustern herausgefallen waren. Die Häufigkeitsunterschiede der Zugehörigkeit zur Gruppe 1 oder 2 in den einzelnen Clustern zu M1 und M2 wurde mit dem Exakten Test nach Fisher geprüft. Hieraus wird ersichtlich in welcher Art sich die Impedanz innerhalb der unterschiedlichen Gruppen verändert hat, wie häufig und in welcher Weise sie aus den zuvor gebildeten Kategorien nach einigen Tagen herausfallen.

Für die statistische Analyse wurde mit SPSS.18 gearbeitet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden achtzig Patienten innerhalb verschiedener Messzeiträume untersucht. Bei den meisten Patienten wurde am ersten bis dritten Tag nach Aufnahme (Messzeitpunkt 1 - M1) das erste Mal die Ganzkörperimpedanz erhoben. Als weitere Messzeitpunkte wurden der vierte bis sechste (M2), der siebte bis neunte (M3), der zehnte bis zwölfte (M4), der dreizehnte bis sechzehnte Tag (M5) nach Aufnahme, sowie der zwanzigste bis dreiundzwanzigste Tag (M6) definiert. Die Abbildung 2 im Methodenteil verdeutlicht die Definition der Messzeiträume. Nicht alle Patienten wurden zu allen Messzeiträumen untersucht, da dies entweder auf Grund von Entlassung, therapeutischer oder diagnostischer Maßnahmen nicht möglich war. Zehn Patienten wiesen einen vorherigen Aufenthalt auf einer anderen Intensivstation auf und wurden deshalb von der Auswertung ausgeschlossen. Es gingen insgesamt 230 Messungen in die Auswertung ein.

Das Patientenkollektiv wird in Tabelle 1 im Gesamten und nach Gruppeneinteilung charakterisiert. Die Gruppeneinteilung wurde, wie im Methodenteil beschrieben, mittels Regressionsanalyse ermittelt. Die Ergebnisse dieser Regressionsanalyse sind unter Punkt 4.3 im Ergebnissteil dargestellt. Diese Gruppeneinteilung findet in der Patientencharakteristik Anwendung.

Nach dieser Einteilung wies Gruppe 1 an weniger als zwei Tagen in den ersten vier Tagen nach ICU Aufnahme die SIRS-Kriterien mit zusätzlichem SOFA größer gleich 8 auf. Die Gruppe 2 hat an mindestens zwei Tagen innerhalb der ersten vier Tage die Kriterien eines SOFA größer gleich 8 und gleichzeitig die Kriterien des SIRS erfüllt.

Patientencharakteristik

| | | Patientenkollektiv Gesamt | Gruppe 1 | Gruppe 2 | p |
|-----------------|--------------------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| | n (f/m) | 70 (31/39) | 39 (17/22) | 31 (14/17) | n.s. |
| | Alter Jahre | 61 (50,0/71,25) | 60 (50/72) | 62 (55/70) | n.s. |
| | Body-Mass-Index kg/m ² | 25.2 (23.1/30.9) | 24.8 (22.6/26.9) | 27.1 (23.8/31.2) | p<0.05 |
| | SAPS II Aufnahme | 45 (34,0/58,3) | 39.0 (28.0/50.0) | 53.0 (42.0/65.0) | p<0.001 |
| | SOFA Aufnahme | 8 (5/11) | 5 (4/8) | 11 (8/15) | p<0.001 |
| | Liegezeit Intensivstation Tage | 15.3 (5.6/25.3) | 8.9 (3.7/17.0) | 21.7 (12.1/32.6) | p<0.005 |
| | Liegezeit Charité Tage | 21.2 (14.9/36.9) | 17.2 (11.2/26.4) | 34.2 (16.0/45.0) | p<0.005 |
| | Mortalität Charité | 7 (10.0%) | 0 (0.0%) | 7 (22.6%) | p<0.001 |
| Grunderkrankung | Tumorpatienten | 20 (28.6%) | 10 (25.6%) | 10 (32.3%) | p=0.116 |
| | Erkrankungen der Lunge | 4 (5.7%) | 1 (2.6%) | 3 (9.7%) | |
| | Polytrauma | 6 (8.6%) | 2 (5.1%) | 4 (12.9%) | |
| | Neurologische Erkrankung | 22 (31.4%) | 17 (43.6%) | 5 (16.1%) | |
| | Andere Erkrankungen | 18 (25.7%) | 9 (23.1%) | 9 (29.0%) | |

Tabelle 1 Patientencharakteristik. n(f/m)= Fallzahl (Frauen/ Männer), SAPS II Aufnahme = Simplified Acute Physiology Score II der ersten 24h nach Aufnahme, SOFA Aufnahme= Sequential Organ Failure Assessment Score der ersten 24 Stunden nach Aufnahme, Gruppe 1 = Patienten, welche an weniger als zwei Tagen der ersten vier Tage die SIRS-Kriterien und zusätzlich einen SOFA größer gleich 8 aufwiesen. Gruppe 2 = Patienten mit einem SOFA größer gleich 8 und positiven SIRS-Kriterien an mindestens zwei Tagen innerhalb der ersten vier Tage. Angegeben sind Median und Perzentilen beziehungsweise absolute und relative Häufigkeit. Als Teststatistik bei nominal skalierten Variablen fand der χ^2 -Test, bei mindestens intervallskalierten Daten der U-Test nach Mann und Whitney, bei der Häufigkeitsverteilung der primär zu Grunde liegenden Erkrankungen der exakte Test nach Fisher Verwendung. n=Fallzahl, p=Irrtumswahrscheinlichkeit, n.s.= nicht signifikant.

In Tabelle 1 ist ebenfalls die Häufigkeitsverteilung der primär zugrundeliegende Erkrankung aufgeteilt nach den Gruppen 1 und 2 dargestellt. Die Unterschiede in der

Häufigkeitsverteilung sind nicht signifikant. In Tabelle 2 ist wiederum eine Aufzählung der Erkrankungen innerhalb der Kategorien „Grunderkrankung“ zu finden.

Der Aufnahmegrund unterschied sich in einigen Fällen von der primär zugrunde liegenden Erkrankung. So wurden drei Patienten, die eine maligne Tumorerkrankung aufwiesen, primär wegen respiratorischer Insuffizienz eingewiesen. Fünf Patienten wurden wegen einer primär respiratorischen Insuffizienz eingewiesen und wurden bei den Grunderkrankungen in die Kategorie „Andere Erkrankungen“ eingestuft. Zweimal lag trotz neurologischen Aufnahmegrundes eine Tumorerkrankung vor. Ein Patient mit neurologischem Aufnahmegrund wies eine Leberzirrhose als Grunderkrankung auf und wurde daher in die Kategorie „Andere Erkrankungen“ eingestuft.

Zuordnung zu den Grunderkrankungskategorien

| Kategorie Grunderkrankung | Gesamt n=70 | Grunderkrankung |
|---------------------------|-------------|--|
| Tumorpatienten | 20 (28.6%) | Liposarkom Oberbauch Stadium IVa, B-CLL Stadium Binet C, 2x Hepatozelluläres Karzinom, 4x Ovarialkarzinom FIGO IV, Rektumkarzinom UICC IV, Glioblastom, Alveolarkarzinom Unterkiefer, 2x Mundbodenkarzinom, Pankreaskarzinom UICC Ib, Gallenblasentumor, Klatskin-Tumor, Sinusales Karzinom, Plasmozytom, bronchiales Adenokarzinom UICC St.IV, Mammakarzinom. |
| Erkrankungen der Lunge | 4 (5.7%) | 2xPneumonie, Isocyanat-Inhalationstrauma, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung im Stadium IV nach der GOLD-Klassifikation. |
| Polytrauma | 6 (8.6%) | 2x Sturz aus großer Höhe, 4x Verkehrsunfall, Verletzungen: Epiduralhämatom, ICB, SAB, Fraktur der Schädelbasis, Lungenkontusion, Rippenserienfraktur, Pneumothorax, Spannungspneumothorax, Hämatothorax, Milzruptur, retroperitoneales Hämatom, Leberkontusion, Femurfraktur, Acetabulumfraktur, Tibiafraktur. |
| Neurologische Erkrankung | 22 (31.4%) | Epiduralhämatom, 5x SAB Grad II-V, SHT, 4xICB, 4x ICB und SAB, chronisches Subduralhämatom, Mediainfarkt, 2x Status epilepticus, Shuntimplant bei Hydrozephalus, Kleinhirnininfarkt, Meningoenzephalitis. |
| Andere Erkrankungen | 18 (25.7%) | Peritonitis bei gastrokutane Fistel, Darmperforation, 3x Leberzirrhose 2x Child C 1x Child B, ACE-Hemmer Unverträglichkeit mit Quinkeödem, Reinke-Ödem, 2x Hämatothorax, Perikardtamponade bei Stichverletzung, Ruptur Bauchortenaneurysma, 2x Endokarditis, Ventrikuläre Tachykardie bei Hypokaliämie und koronarer Herzkrankheit, Spondylodiszitis, Schnittwunde Unterbauch mit Comotio cerebri und Delir, massives Bauchwandhämatom unter Marcumar. |

Tabelle 2 Darstellung der primär zugrundeliegenden Erkrankung und deren Zuordnung zu den Erkrankungsgruppen.

4.2 Einflussfaktoren auf die BIA-Messung

Bei 77.8% der Messungen wurde eine Körpertemperatur zwischen 36.0C° und 38.0C° verzeichnet. Bei 31.3% der Messungen lagen bei den Patienten sichtbare Ödeme vor. Bei 75% der Messungen lagen Plasmanatriumkonzentrationen von 135-145mmol/l vor. Achtzig Prozent der Messungen wurden bei Plasmanatriumkonzentrationen von 132-151 mmol/l gemessen. Die Maximalwerte waren 123 mmol/l und 166 mmol/l. Diese Veränderungen werden als Teil der kritischen Erkrankung begriffen und wurden zudem in die folgenden Analysen einbezogen.

Die kumulative Flüssigkeitsbilanz, dargestellt in Abbildung 7, änderte sich über die Zeit. Wobei zu Anfang des Intensivaufenthaltes noch große interindividuelle Unterschiede beobachtet werden und die Patienten deutlich positiv bilanziert werden, sind die Patienten zu späteren Messzeitpunkten ausgeglichen bilanziert. Die Gewichtsentwicklung unterstreicht diese Charakteristik.

Kumulative Bilanz

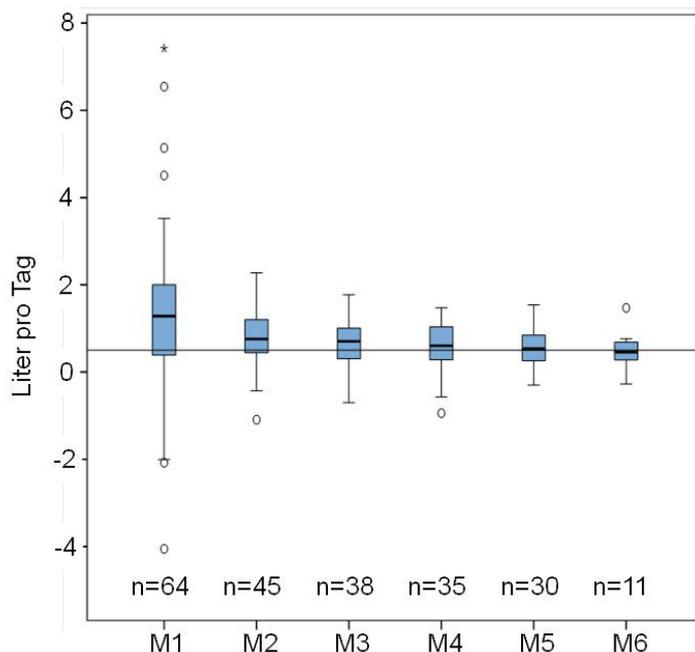


Abbildung 7 Dargestellt ist die kumulative Bilanz seit Aufnahme auf die Intensivstation in Litern pro Tag zu den Messzeitpunkten 1-6 jeweils auf den Aufnahmezeitpunkt bezogen. X-Achse um 0,5 Liter nach oben verschoben, um die minimale angenommene Perspiratio von 0,5 Litern pro Tag zu symbolisieren.

Gewichtsdifferenz über die Zeit

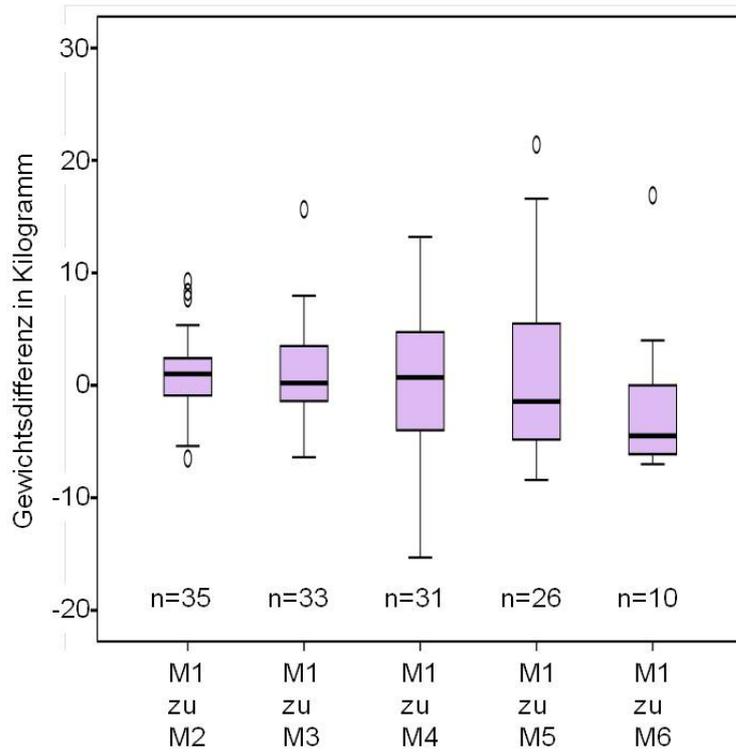


Abbildung 8 Gezeigt wird die Gewichtsdifferenz der Patienten in Kilogramm Körpergewicht zum Bezugsgewicht an M1 zu den verschiedenen Messzeitpunkten M2 bis M6.

4.3 Regressionsanalysen - verschiedene Gruppeneinteilungen

Wie im Methodenteil erläutert, wurde durch die Regressionsanalyse die Gruppeneinteilung des Patientenkollektivs festgelegt.

Es wurden $Z(R/H)$, $Z(Xc/H)$ und der $Z(\alpha)$ aus dem Messzeitraum 1 in die Analysen einbezogen. Hier sind die Analysen für den Cut-Off SOFA ≥ 7 , SOFA ≥ 8 und SOFA ≥ 9 dargestellt. Die Frage, bei welchem SOFA-Score-Wert bei gleichzeitiger Erfüllung der SIRS-Kriterien die beste Trennschärfe der Variablen $Z(R/H)$ und $Z(Xc/H)$ bzw. $Z(\alpha)$ hinsichtlich der Zuordnung der Patienten in die Gruppen 1 oder 2 entsprechend der SOFA- und SIRS-Kriterien vorliegt, wurde beantwortet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3-8 zusammengefasst.

Regressionsanalyse SOFA ≥ 7 - $Z(R/H)$ und $Z(Xc/H)$

| Parameter in Analyse | | Regressionskoeffizient B (SE) | Unterer KI Exp b | Exp b | Oberer KI Exp b |
|----------------------|--|---|------------------|-------|-----------------|
| Z(R/H) und Z(Xc/H) | Konstante | -3.87** (1,19) | - | 0.02 | - |
| | Z(R/H) | 0.41 _{n.s.} (0.32) | 0.799 | 1.507 | 2.844 |
| | Z(XC/H) | -1.62** (0.50) | 0.075 | 0.198 | 0.525 |
| | | R ² = .31 (Hosmer & Lemeshow) , .35 (Cox&Snell) , .46 (Nagelkerke). Model $\chi^2(1) = 27.38$ | | | |
| p Vorhersage | ROC Fläche = .863 (SE=.046) ^{***} , Spez=67.7% Sens=78.8% 73,4 % richtige Voraussage | | | | |

Tabelle 3 Binäre logistische Regression. Die abhängige Variable ist die Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung mit dem Kriterium SOFA ≥ 7 und SIRS vorhanden an mehr als zwei Tagen in den ersten vier Tagen. Analysiert wird die Qualität von $Z(R/H)$ und $Z(Xc/H)$ als Prädiktoren dieser Gruppenzugehörigkeit. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistanz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Reaktanz/Körpergröße, SE = Standardfehler, Exp b = Änderung der Odds Ratio durch Änderung des Prädiktors um eine Einheit, KI = Konfidenzintervall, R² = Bestimmtheitsmaß des Anteils der durch die Regression erklärten Varianz, P Vorhersage = Vorhersagewahrscheinlichkeit, ROC Fläche = Receiver Operating Characteristic Fläche unter der Kurve für die Vorhersagewahrscheinlichkeit des jeweiligen Modells, Spez=Spezifität des Modells, Sens=Sensitivität des Modells, n.s.= nicht signifikant, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. Die Abkürzungen werden auch in Tabelle 4,5,6,7 und 8 verwendet.

Regressionsanalyse SOFA \geq - 7 Z(α)

| Parameter in Analyse | | Regressionskoeffizient B (SE) | Unterer KI Exp b | Exp b | Oberer KI Exp b |
|----------------------|--|---|------------------|-------|-----------------|
| Z(α) | Konstante | -4.08***(1,10) | - | 0.02 | - |
| | Z(α) | -1.13***(0,35) | 0.13 | 0.25 | 0.49 |
| | | R ² = .33(Hosmer & Lemeshow) , .37(Cox&Snell) , .49(Nagelkerke). Model $\chi^2(1)= 29.18$ | | | |
| P Vorhersage | ROC Fläche = 0.858 (SE=0,045)*** , Spez=67.7% Sens=78.8% 73,4% richtige Voraussagen | | | | |

Tabelle 4 Binäre logistische Regression. Die abhängige Variable ist die Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung mit dem Kriterium SOFA \geq 7 und SIRS vorhanden an mehr als zwei Tagen in den ersten vier Tagen. Analysiert wird die Qualität von Z(α) als Prädiktoren dieser Gruppenzugehörigkeit. Z(α)=Z-Score Phasenwinkel Alpha. Weitere Abkürzungen siehe Tabelle 3.

Regressionsanalyse SOFA \geq 8 - Z(R/H) und Z(Xc/H)

| Parameter in Analyse | | Regressionskoeffizient B (SE) | Unterer KI Exp b | Exp b | Oberer KI Exp b |
|----------------------|---|--|------------------|-------|-----------------|
| Z(R/H) und Z(Xc/H) | Konstante | -7.52***(1,99) | - | 0.001 | - |
| | Z(R/H) | 0.85* (0.42) | 1.02 | 2.33 | 5.32 |
| | Z(XC/H) | -2.81***(0.78) | 0.01 | 0.06 | 0.28 |
| | | R ² = .46 (Hosmer & Lemeshow) , .46(Cox&Snell) , .62(Nagelkerke). Model $\chi^2(1)= 39.90$ | | | |
| P Vorhersage | ROC Fläche= .910 (SE=.038)*** , Spez = 89.9%, Sens= 81.5% 85.9 % richtige Voraussage | | | | |

Tabelle 5 Binäre logistische Regression. Die abhängige ist die Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung mit dem Kriterium SOFA \geq 8 und SIRS vorhanden an mehr als zwei Tagen in den ersten vier Tagen. Analysiert wird die Qualität von Z(R/H) und Z(Xc/H) als Prädiktoren dieser Gruppenzugehörigkeit. Abkürzungen siehe Tabelle 3.

Regressionsanalyse SOFA ≥ 8 - Z(α)

| Parameter in Analyse | | Regressionskoeffizient B (SE) | Unterer KI Exp b | Exp b | Oberer KI Exp b |
|--|---|-------------------------------|------------------|-------|-----------------|
| Z(α) | Konstante | -7.54***(1.96) | - | 0.001 | - |
| | Z(α) | -2.25***(0,58) | 0.03 | 0.11 | 0.33 |
| R ² = .49 (Hosmer & Lemeshow) , .49(Cox&Snell) , .65(Nagelkerke). Model $\chi^2(1)= 42.58$ | | | | | |
| P Vorhersage | ROC Fläche= .918 (SE=0.04)*** , Spez=89.2% Sens=81.5% 85.9% richtige Voraussagen | | | | |

Tabelle 6 Binäre logistische Regression. Die abhängige Variable ist die Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung mit dem Kriterium SOFA ≥ 8 und SIRS vorhanden an mehr als zwei Tagen in den ersten vier Tagen. Analysiert wird die Qualität von Z(α) als Prädiktoren dieser Gruppenzugehörigkeit. Z(α)=Z-Score Phasenwinkel Alpha. Weitere Abkürzungen siehe Tabelle 3.

Regressionsanalyse SOFA ≥ 9 - Z(R/H) und Z(Xc/H)

| Parameter in Analyse | | Regressionskoeffizient B (SE) | Unterer KI Exp b | Exp b | Oberer KI Exp b |
|--|---|-------------------------------|------------------|-------|-----------------|
| Z(R/H) und Z(Xc/H) | Konstante | -6.29***(1,68) | - | 0.002 | - |
| | Z(R/H) | 0.72* (0.36) | 1.00 | 2.05 | 4.18 |
| | Z(XC/H) | -2.16***(0.62) | 0.03 | 0.12 | 0.39 |
| R ² = .34 (Hosmer & Lemeshow) , .35(Cox&Snell) , .49(Nagelkerke). Model $\chi^2(1)= 27.83$ | | | | | |
| P Vorhersage | ROC Fläche= .863 (SE=.048)*** , Spez=88.1% Sens=63.6% 79,7 % richtige Voraussage | | | | |

Tabelle 7 Binäre logistische Regression. Die abhängige Variable ist die Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung mit dem Kriterium SOFA ≥ 9 und SIRS vorhanden an mehr als zwei Tagen in den ersten vier Tagen. Analysiert wird die Qualität von Z(R/H) und Z(Xc/H) als Prädiktoren dieser Gruppenzugehörigkeit. Abkürzungen siehe Tabelle 3.

Regressionsanalyse SOFA ≥ 9 - Z(α)

| Parameter in Analyse | | Regressionskoeffizient B (SE) | Unterer KI Exp b | Exp b | Oberer KI Exp b |
|--|---|-------------------------------|------------------|-------|-----------------|
| Z(α) | Konstante | -6.23***(1.58) | - | 0.002 | - |
| | Z(α) | -1.68***(0.44) | 0.08 | 0.19 | 0.44 |
| R ² = .37 (Hosmer & Lemeshow) , .38(Cox&Snell) , .52(Nagelkerke). Model $\chi^2(1)= 30.52$ | | | | | |
| P Vorhersage | ROC Fläche = 0.869 (SE=0,048)*** , Spez=88.1 Sens=63.6% 79,7% richtige Voraussagen | | | | |

Tabelle 8 Binäre logistische Regression. Die abhängige Variable ist die Gruppeneinteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung mit dem Kriterium SOFA ≥ 9 und SIRS vorhanden an mehr als zwei Tagen in den ersten vier Tagen. Analysiert wird die Qualität von Z(α) als Prädiktoren dieser Gruppenzugehörigkeit. Z(α)=Z-Score Phasenwinkel Alpha. Weitere Abkürzungen siehe Tabelle 3.

Z(α) stellt eine bessere Vorhersagevariable der Gruppenzugehörigkeit als Z(R/H) und Z(Xc/H) dar. Sowohl in den Regressionsmodellen mit den Vorhersagevariablen Z(R/H) und Z(Xc/H) als auch mit Z(α) lieferte die Analyse mit der Gruppeneinteilung nach dem Kriterium SOFA ≥ 8 bei gleichzeitigem Vorliegen der SIRS-Kriterien an mindestens 2 der ersten vier Tagen die beste Modellgüte der Regression. Dies impliziert, dass die Gruppeneinteilung nach dem Kriterium SOFA ≥ 8 bei gleichzeitigem Vorliegen der SIRS-Kriterien an mindestens 2 Tagen in den ersten vier Tagen die beste Trennschärfe zwischen den Gruppen bezüglich ihrer Impedanzwerte zu Messzeitraum 1 liefert. Diese Gruppeneinteilung wird im weiteren Verlauf der Arbeit verwendet.

4.4 BIVA zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten, Vergleich Normalkollektiv mit Patienten auf der Intensivstation

4.4.1 M1

Am ersten bis dritten Tag nach der Aufnahme wurden 64 der Patienten gemessen. Ihnen wurden 64 nach Alter, BMI und Geschlecht gematchte Probanden gegenübergestellt.

4.4.1.1 M1 – Gruppeneinteilung nach SOFA und SIRS

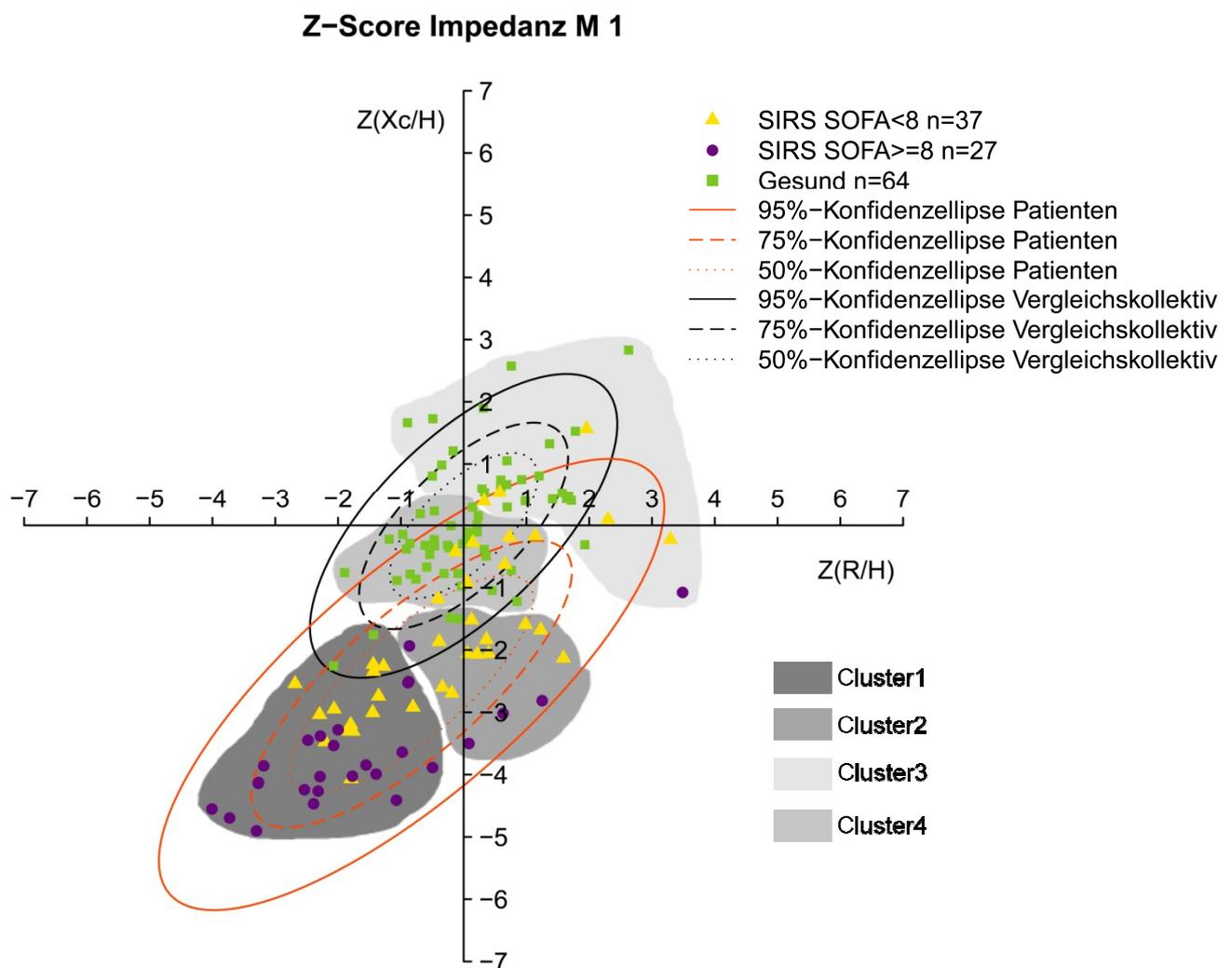


Abbildung 9 RXc-Vektorgraf. Darstellung der Z-Werte der Impedanz zu M1 am 1.-3.Tag nach Aufnahme und der Ergebnisse der im Anschluss folgenden Clusteranalyse. $Z(R/H)$ =Z-Score Resistanz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ =Z-Score Reaktanz/Körpergröße.

In Abbildung 9 sind die Impedanzwerte der Messung M1 sowie die Impedanzwerte der zugeordneten gesunden Probanden im RXc-Vektorgramm dargestellt. Zudem findet sich hier auch die grafische Darstellung der im Verlauf unter 3.4.1.2 berechneten Cluster wieder.

Z-Werte M 1

| | Fallzahl | Z(R/H) | Z(Xc/H) | Z(α) |
|----------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Gruppe 1 | 37 | -0.13(-1.44/0.62) | -2.06(-2.83/-0.53) | -2.18(-3.09/-1.25) |
| Gruppe 2 | 27 | -1.99(-2.53/-0.87) | -3.86(-4.24/-3.28) | -4.11(-4.74/-3.55) |
| Gesamt | 64 | -0.93(-2.06/0.30) | -2.78(-3.79/-1.71) | -3.13(-3.83/-1.94) |
| Gesunde | 64 | 0.05(-0.50/0.69) | -0.11(-0.49/0.60) | -0.11(-0.74/0.48) |

Tabelle 9 Darstellung der Z-Werte der Impedanzparameter an M1 für alle Patienten im Gesamten, getrennt für die Gruppen 1, 2 und die Gesunden. Angegeben in Median(25./75.Perzentile). Z(R/H)=Z-Score Resistanz/Körpergröße, Z(Xc/H)=Z-Score Reaktanz/Körpergröße, Z(α)=Z-Score Phasenwinkel Alpha. Die Abkürzungen gelten auch für die Tabellen 9, 12, 14, 16, 18, 20 und 22.

Ergebnisse MANOVA für M1:

Die Impedanzparameter des intensivmedizinischen Patientenkollektivs unterscheiden sich signifikant von dem des Normalkollektivs, $p < 0.001$. Während Z(R/H) aller gemessenen Patienten noch zu über 75% oberhalb der 5.Perzentile des Vergleichskollektivs liegt, trifft dies für Z(Xc/H) auf weniger als 50% der Patienten zu.

Z(α) der Patienten weist die stärkste Abweichung vom Normalkollektiv auf.

Weniger als 25% der Patienten befinden sich bezüglich Z(α) mit ihren Werten oberhalb der 5. Perzentile des Vergleichskollektivs.

Die Unterschiede der Impedanzparameter zwischen der Gruppe 1, der Gruppe 2 und den Gesunden sind signifikant, $p < 0.001$. Die Z-Werte der Gruppe 2 weisen größere Abweichung von Normal auf und sind damit pathologischer, als die Z-Werte der Gruppe 1.

Die Post-Hoc Analyse der MANOVA ergab folgende Ergebnisse: Z(Xc/H) und Z(α) unterscheidet sich zwischen allen Gruppen signifikant, $p < 0.001$. Z(R/H) der

Gruppe 2 unterscheidet sich signifikant von dem $Z(R/H)$ der Gruppe 1 und dem der Gesunden, $p < 0,001$. $Z(R/H)$ der Gruppe 1 unterscheidet sich nicht signifikant von $Z(R/H)$ der Gesunden, sie bilden bezüglich des $Z(R/H)$ eine Untergruppe. Dies zeigt, dass $Z(R/H)$ weniger stark von Erkrankung beeinflusst wird beziehungsweise $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$ in einem erkrankten menschlichen Organismus weniger stabil sind.

Führt man die Analyse im Sinne einer MANCOVA nur mit den Kranken durch und bezieht die Kovariaten Volumenbilanz bis zum Messzeitpunkt 1, Körpertemperatur bei Messung, das Vorhandensein von Ödemen, die Zugehörigkeit zur jeweiligen Grunderkrankungsgruppe und die Plasmanatriumkonzentration ein, bleibt der Einfluss der Gruppeneinteilung nach SOFA und SIRS auf die Bioimpedanz, vor allem auf $Z(Xc/H)$ am stärksten, $p < 0,001$. Die Plasmanatriumkonzentration am Tag der Messung stellt einen signifikanten Einflussfaktor auf die Impedanzparameter, vor allem auf $Z(R/H)$ dar, $p < 0,05$. Ob Ödeme existieren oder nicht beeinflusst die Bioimpedanz, vor allem $Z(R/H)$ signifikant, $p < 0,05$. Auch die Aufteilung nach Grunderkrankung nimmt einen zum Messzeitpunkt 1 marginalen Einfluss auf die Bioimpedanz, vor allem auf $Z(Xc/H)$ kritisch Kranker, $p = 0,054$. Die kumulative Bilanz seit Aufnahme und die Körpertemperatur bei Messung sind keine signifikanten Einflussparameter zum Messzeitpunkt 1.

Patienten mit höhergradiger Organdysfunktion in Verbindung mit Inflammation weichen signifikant in ihren Impedanzwerten von Patienten mit leichter Organdysfunktion sowie von den Gesunden ab. Auch nach dem Einbeziehen von möglichen Einflussfaktoren bleibt ein signifikanter Unterschied zwischen den Impedanzwerten von schwerer und weniger schwer Erkrankten bestehen.

Die Ausprägung der Einflussfaktoren auf die Ganzkörperimpedanz gemessen zu M1 ist in Tabelle 10 dargestellt.

Einflussfaktoren M1

| M1 | M1 Gesamt | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Signifikanz |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Bilanz l/d | 1,28 (0,36/2,05) | 1.41 (0.39/1.99) | 1.14 (-.28/2.23) | nicht signifikant |
| Temp.<36,0°C | 7 (10,9%) | 3 (8.1%) | 4 (14.8%) | nicht signifikant |
| Temp.>38,0°C | 5 (7,8%) | 3 (8.1%) | 2 (7.4%) | nicht signifikant |
| Temp.Optimum | 52 (81,3%) | 31 (83.8%) | 21 (77.8%) | nicht signifikant |
| Ödeme | 8 (12,5%) | 0 (0.0%) | 8 (29.6%) | p<0.001 |
| Plasma Natrium | 143 (137/148) | 140 (137/146) | 145 (139/150) | p<0.05 |

Tabelle 10 Häufigkeit beziehungsweise Median und Perzentile der potentiellen Einflussfaktoren auf die Impedanzmessung an M1. Dargestellt ist die kumulative Bilanz ohne Perspiratio, wie viele der Patienten zum Zeitpunkt M1 eine Körpertemperatur von kleiner gleich 36C°, größer gleich 38C° oder das Optimum zwischen 36C° und 38C° aufwiesen und bei wie viel Prozent der Gemessenen sichtbare Ödeme zum Messzeitpunkt vorlagen. Temp.= Körpertemperatur, l/d = Liter pro Tag, Prüfung der Gruppenunterschiede: Als Teststatistik bei nominal skalierten Variablen fand der χ^2 -Test, bei mindestens intervallskalierten Daten der U-Test nach Mann und Whitney Verwendung.

4.4.1.2 Clusteranalyse der Impedanzwerte M1.

Betrachtet man die Verteilung der Impedanzwerte $Z(R/H)$ und $Z(Xc/H)$ im RXc -Graph mittels Ward-Clusteranalyse, werden auf Clusterstufe vier die in Abbildung 9 dargestellten Clusterkategorien gefunden.

Cluster M1

| | Cluster 1 | Cluster 2 | Cluster 3 | Cluster 4 | Gesamt |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Gruppe 1 | 14 37.8% | 11 29.7% | 5 13.5% | 7 18.9% | 37 29% |
| Gruppe 2 | 22 81.5% | 4 14.8% | 1 3.7% | 0 0% | 27 21% |
| Gesunde | 2 3.1% | 2 3.1% | 26 40.6% | 34 53.1% | 64 50% |
| Gesamt | 38 29.7% | 17 13.3% | 32 25.0% | 41 32.0% | 128 100% |

Tabelle 11 Analyse der Häufigkeitsverteilung der Gruppenzugehörigkeit innerhalb der Ward-Cluster auf Clusterstufe vier. Angegeben in totaler und relativer Häufigkeit, $p < 0.001$ im Exakten Test nach Fisher. Gruppeneinteilung siehe Tabelle 8.

Patienten der Gruppe 2 finden sich zu 81.5% in Cluster 1 wieder. Keiner dieser Patienten wird in das Cluster 4 eingeschlossen. Hingegen werden die Patienten der Gruppe 1 nur zu 37.8% in das Cluster 1 und zu 18.9% in das Cluster 4 eingeordnet. In den durch die Clusteranalyse berechneten Kategorien gibt es signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der Gruppenzugehörigkeit, definiert durch die Schwere der kritischen Erkrankung. Dies verdeutlicht die Bedeutung von Gesundheit oder kritischer Erkrankung für die Ganzkörperimpedanz.

4.4.2 M2

Die Messung M2 fand am 4.-6. Tag nach Aufnahme statt. Es wurden 25 Patienten aus der Gruppe 1 und 20 Patienten der Gruppe 2 gemessen. Ihnen wurden 45 Gesunde gegenübergestellt.

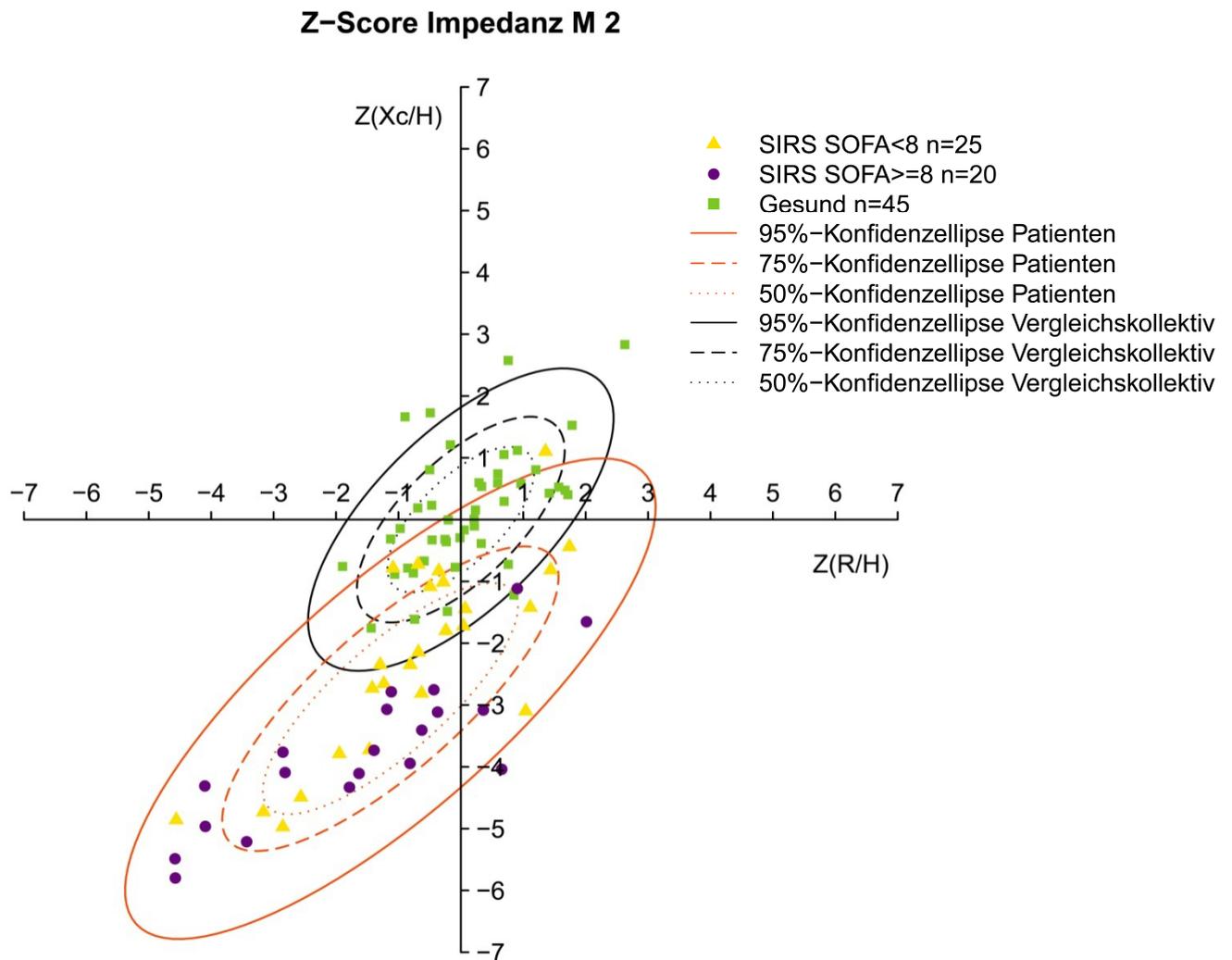


Abbildung 10 RXc-Vektorgraf. Darstellung der Z-Werte der Impedanz zu M2. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistenz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Z-Score Reaktanz/Körpergröße

Z-Werte M2

| | Fallzahl | Z(R/H) | Z(Xc/H) | Z(α) |
|----------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Gruppe 1 | 25 | -0.67(-1.44/0.56) | -2.15(-3.41/-0.92) | -2.38(-3.74/-1.44) |
| Gruppe 2 | 20 | -1.29(-3.29/-0.39) | -3.85(-4.33/-3.07) | -4.42(-5.10/-3.55) |
| Gesamt | 45 | -0.81(-2.25/-0.09) | -3.07(-4.09/-1.55) | -3.51(-4.65/-2.27) |
| Gesunde | 45 | 0.06(-0.49/0.76) | -0.15(-0.53/0.67) | -0.13(-0.72/0.63) |

Tabelle 12 Darstellung der Z-Werte der Impedanzparameter an M2 für alle Patienten im Gesamten, getrennt für die Gruppen 1, 2 und die Gesunden. Angegeben in Median(25./75.Perzentile). Abkürzungen siehe Tabelle 11.

Ergebnisse MANOVA M2:

Der Unterschied der Impedanz zwischen den Gruppen ist im Verbund der Variablen signifikant, $p < 0.001$.

In der Post-hoc Analyse ergeben sich folgende Ergebnisse: Z(R/H) der Gruppe 2 unterscheidet sich nicht signifikant vom Z(R/H) der Gruppe 1, $p = 0.26$.

Sowohl Z(R/H) der Gruppe 1, als auch der Z(R/H) der Gruppe 2 unterscheidet sich signifikant vom Z(R/H) der Gesunden, $p < 0.05$ und $p < 0.001$. Z(Xc/H) und Z(α) unterscheidet sich in allen Gruppen signifikant, $p < 0.001$. Z(Xc/H) unterscheidet sich in Gruppe 2 stärker vom Normalkollektiv als Gruppe 1. Dies trifft auch für Z(α) zu.

Führt man eine MANCOVA nur für die Kranken durch und fließen die Kovariaten kumulative Bilanz seit Aufnahme in Liter pro Tag, Körpertemperatur bei Messung, Grunderkrankungsgruppe, Vorliegen von Ödemen zum Messzeitpunkt und Plasmanatriumkonzentration am Tag der Messung in die Analyse ein, bleibt der Einfluss der Gruppenbildung nach SIRS und SOFA ≥ 8 an mindestens zwei Tagen in den ersten vier Tagen signifikant, $p < 0.05$. Die Kovariate Plasmanatriumkonzentration stellt zum Messzeitpunkt 2 eine stärkere signifikante Einflussgröße auf die Impedanzparameter dar, $p < 0.001$. Auch ob Ödeme vorliegen oder nicht beeinflusst zum Messzeitpunkt 2 die Ganzkörperimpedanz, $p < 0.05$.

Am Tag 4 bis 6 nach Aufnahme finden sich weiterhin auch nach dem Einbeziehen von Einflussfaktoren signifikante Gruppenunterschiede in den Impedanzwerten. Der Einfluss

des Schweregrades der kritischen Erkrankung evaluiert in den ersten 96 Stunden nach Aufnahme auf die Impedanzparameter setzt sich auch im Messzeitraum 2 fort.

Einflussfaktoren M2

| M2 | Gesamt | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Signifikanz |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Bilanz l/d | 0,76 (0,44/1,21) | 0.76 (0.48/1.20) | 0.83 (0.43/1.46) | nicht signifikant |
| Temp.<36,0°C | 4 (8.9%) | 1 (4.0%) | 3 (15.0%) | nicht signifikant |
| Temp.>38,0°C | 8 (17.8%) | 6 (24.0%) | 2 (10.0%) | nicht signifikant |
| Temp.Optimum | 33 (73,3%) | 18. (72.0%) | 15 (75.0%) | nicht signifikant |
| Ödeme | 9 (20%) | 0 (0.0%) | 9 (45.0%) | p<0.005 |
| Plasma Natrium | 141 (137/145) | 140 (137/145) | 142 (137/149) | nicht signifikant |

Tabelle 13 Häufigkeit beziehungsweise Median und Quartile der potentiellen Einflussfaktoren auf die Impedanzmessung an M2. Dargestellt ist die kumulative Bilanz ohne Perspiratio, wie viele der Patienten zum Zeitpunkt M1 eine Körpertemperatur von kleiner gleich 36C°, größer gleich 38C° oder zwischen 36C° und 38C° aufwiesen und bei wie viel Prozent der Gemessenen sichtbare Ödeme zum Messzeitpunkt vorlagen. Abkürzungen und Teststatistik siehe Tabelle 12.

4.4.3 M3

In M3 am 7- 9. Tag nach Aufnahme wurden 18 Patienten aus Gruppe1 und 20 Patienten aus Gruppe2 gemessen. Ihnen wurden 38 Gesunde gegenübergestellt.

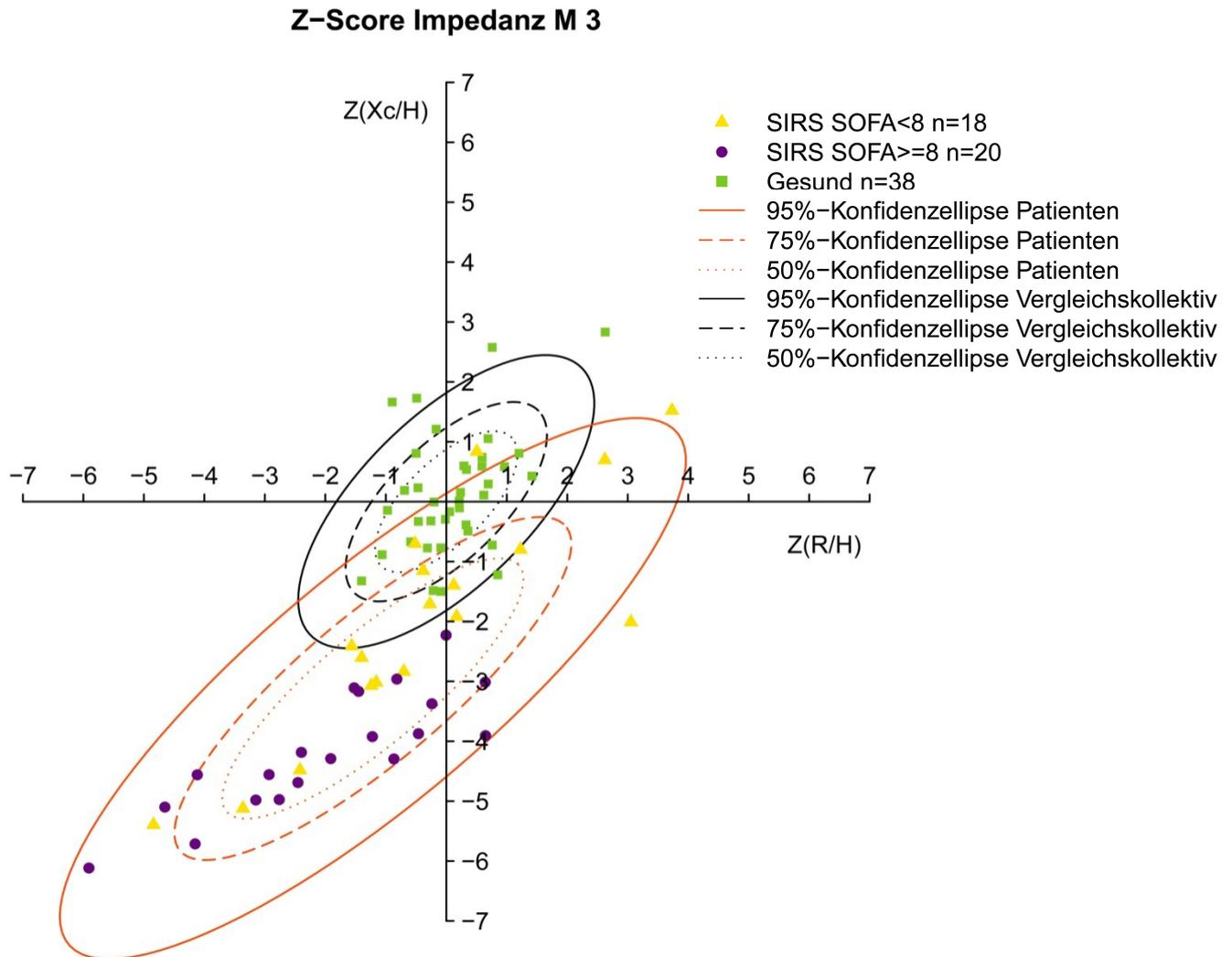


Abbildung 11 RXc-Vektorgraf. Darstellung der Z-Werte zu Messzeitpunkt 3. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistenz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Z-Score Reaktanz/Körpergröße

Z-Werte M3

| | Fallzahl | Z-Score R/H | Z-Score Xc/H | Z-Score alpha |
|----------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Gruppe 1 | 18 | -0.44(-1.44/0.69) | -1.96(-3.03/-0.77) | -2.19(-3.77/-1.70) |
| Gruppe2 | 20 | -1.72(-3.09/-0.55) | -4.24(-4.90/-3.22) | -4.90(-5.35/-3.98) |
| Gesamt | 38 | -1.18(-2.53/0.03) | -3.13(-4.56/-1.99) | -3.95(-5.03/-2.26) |
| Gesunde | 38 | 0.13(-0.46/0.64) | 0.06(-0.54/0.63) | -0.14(-0.63/0.69) |

Tabelle 14 Darstellung der Z-Werte der Impedanzparameter an M3 für alle Patienten im Gesamten, getrennt für die Gruppen 1, 2 und die Gesunden. Angegeben in Median(25./75.Perzentile). Abkürzungen siehe Tabelle 11.

Ergebnisse MANOVA M3:

In der multivariaten Varianzanalyse ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede, $p < 0.001$.

Bei der Durchführung einer Post-hoc Analyse, wird folgendes deutlich:

Z(R/H) der Gruppe 2 unterscheidet sich signifikant von Z(R/H) der Gruppe 1 und dem der Gesunden, $p < 0.05$ und $p < 0,001$. Der Z(R/H) der Gruppe 1 unterscheidet sich nicht signifikant von dem Z(R/H) der Gesunden, $p = 0.627$. Die Gruppe 1 und die Gesunden bilden bezüglich des Z(R/H) eine Untergruppe. Z(Xc/H) und Z(α) unterscheidet sich in allen Gruppen signifikant, $p < 0.001$.

Z(Xc/H) der Gruppe 2 unterscheidet sich stärker vom Z(Xc/H) der Gesunden als die Gruppe 1.

Auch bei Z(α) findet sich die größte Abweichung vom Normalkollektiv in der Gruppe 2.

Führt man die Analyse nur im Patientenkollektiv durch und schließt die Kovariaten Bilanz in Liter pro Tag seit Aufnahme, Temperatur bei Messung, Gruppe der Grunderkrankung, Vorhandensein von Ödemen und Plasmanatriumkonzentration am Tag der Messung in die Analyse ein, bleibt der Einfluss der Gruppenbildung nach SIRS und SOFA ≥ 8 an mindestens zwei Tagen in den ersten vier Tagen auf die Impedanzparameter auch zu M3 signifikant, $p < 0.05$. Die Impedanzparameter an M3 werden etwa in gleicher Stärke signifikant von der Plasmanatriumkonzentration, der Gruppe der Grunderkrankung und dem Vorhandensein von Ödemen beeinflusst, $p < 0.05$.

Auch am 7.-9. Tag nach Aufnahme ist die Impedanz von kritisch Kranken deutlich gegenüber von gesunden Probanden verändert, wobei der Parameter $Z(R/H)$ weniger stark durch Erkrankung beeinflusst wurde, als die anderen beiden Impedanzparameter $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$.

Einflussfaktoren M3

| M3 | Gesamt | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Signifikanz |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Bilanz I/d | 0.70 (0,30/1,01) | 0.71 (0.44/1.00) | 0.73 (0.13/1.0) | nicht signifikant |
| Temp.<36,0°C | 4 (10.5%) | 2 (11.1%) | 2 (10.0%) | nicht signifikant |
| Temp.>38,0°C | 8 (21,1%) | 4 (22.2%) | 4 (20.0%) | nicht signifikant |
| Temp.Optimum | 26 (68,4%) | 12 (66.7%) | 14 (70.0%) | nicht signifikant |
| Ödeme | 20 (52,6%) | 5 (27.8%) | 15 (75.0%) | p<0.005 |
| Plasma Natrium | 139 (134/145) | 132 (133/141) | 140 (136/149) | nicht signifikant |

Tabelle 15 Häufigkeit beziehungsweise Median und Quartile der potentiellen Einflussfaktoren auf die Impedanzmessung zu M3. Dargestellt ist die kumulative Bilanz ohne Perspiratio, wie viele der Patienten zum Zeitpunkt M3 eine Körpertemperatur von kleiner gleich 36°C, größer gleich 38°C oder zwischen 36°C und 38°C aufwiesen und bei wie viel Prozent der Gemessenen sichtbare Ödeme zum Messzeitpunkt vorlagen. Abkürzungen und Teststatistik siehe Tabelle 12.

4.4.4 M4

Die 35 Patienten, welche in die Analyse der Zeitspanne M4 eingehen, wurden am 10.-12. Tag nach Aufnahme gemessen. Ihnen wurden 35 Gesunde gegenübergestellt.

Z-Score Impedanz M 4

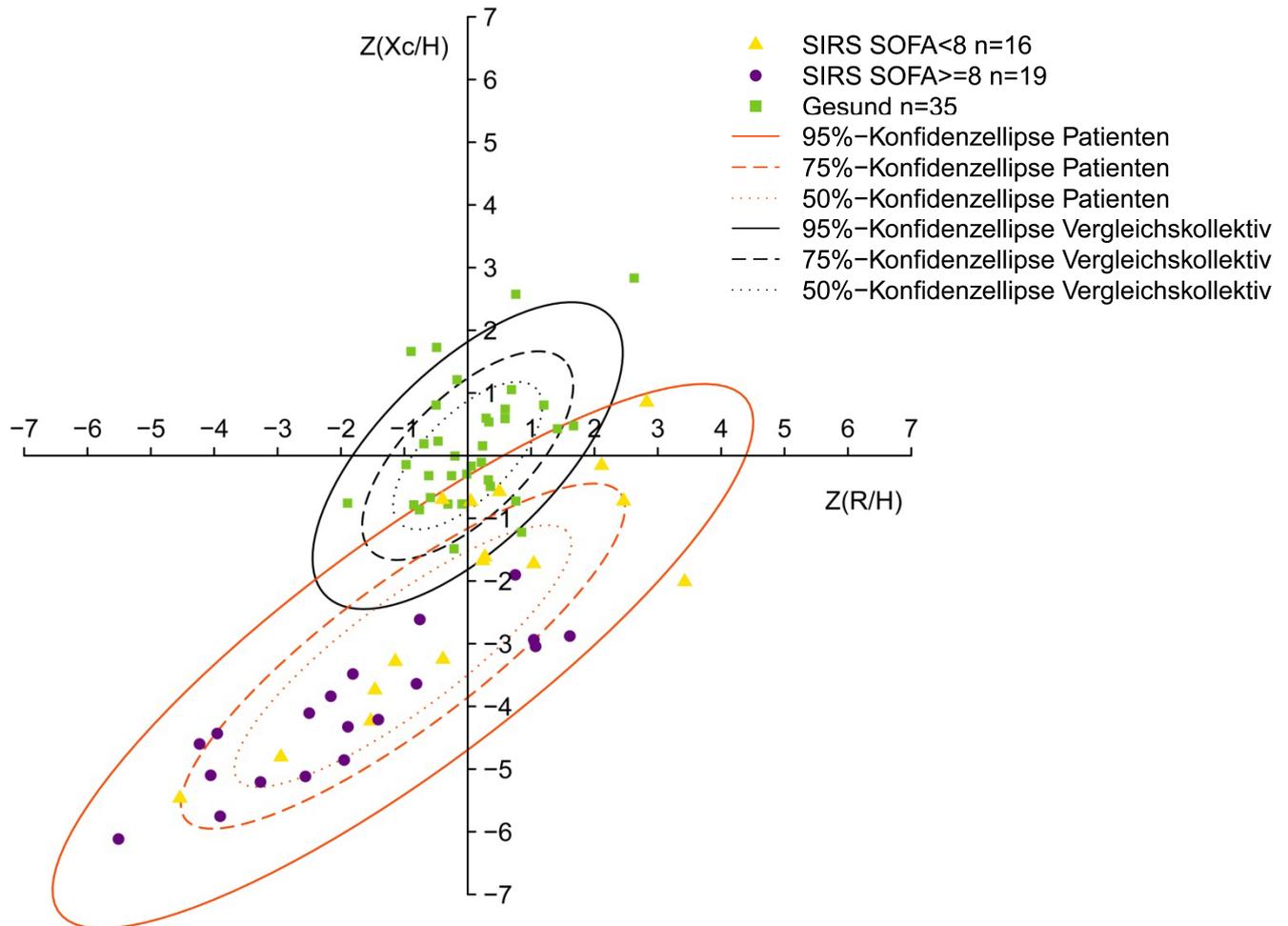


Abbildung 12 RXc-Vektorgraf. Darstellung der Z-Werte zu Messzeitpunkt. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistenz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Z-Score Reaktanz/Körpergröße

Z-Werte M4

| | Fallzahl | Z(R/H) | Z(Xc/H) | Z(α) |
|----------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Gruppe 1 | 16 | 0.14(-1.38/1.85) | -1.70(-3.62/-0.71) | -2.97(-4.13/-1.40) |
| Gruppe 2 | 19 | -1.95(-3.90/-0.75) | -4.21(-5.10/-3.04) | -4.63(-5.60/-4.16) |
| Gesamt | 35 | -1.14(-2.56/0.75) | -3.48(-4.60/-1.72) | -4.17(-5.19/-2.91) |
| Gesunde | 35 | -0.01(-0.50/0.59) | -0.02(-0.67/0.74) | -0.01(-0.74/0.71) |

Tabelle 16 Darstellung der Z-Werte der Impedanzparameter an M4 für alle Patienten im Gesamten, getrennt für die Gruppen 1, 2 und die Gesunden. Angegeben in Median(25./75.Perzentile). Abkürzungen siehe Tabelle 11.

Ergebnisse MANOVA und MANCOVA M3:

Es existieren signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Impedanzparameter im Zeitraum M4, $p < 0,001$.

Z(R/H) der Gruppe 2 unterscheidet sich signifikant vom Z(R/H) der Gruppe 1 und dem der Gesunden, $p < 0.05$ bzw. $p < 0.005$. Z(R/H) der Gruppe 1 unterscheidet sich nicht signifikant vom Z(R/H) der Gesunden, $p = .99$. Diese beiden Gruppen bilden bezüglich Z(R/H) eine Untergruppe. Z(Xc/H) und Z(α) sind in allen Gruppen signifikant verschieden, wobei der Unterschied zwischen der Gruppe 1 und 2 ein $p < 0,005$ und der Unterschied zu den Gesunden jeweils ein $p < 0.001$ aufweist. Bezogen auf die Referenzpopulation zeigt Z(Xc/H) bei Gruppe 2 die größten Abweichungen von Normal. In Gruppe 1 finden sich circa 50% der Patienten oberhalb der 5.Perzentile der Referenzpopulation. Die Variable Z(α) der Gruppe 1 und der Gruppe 2 weicht am stärksten von allen Impedanzparameter von der Referenzpopulation ab. Alle Z-Werte der gesunden Kontrollen finden sich nahe der durch die Referenzpopulation erwarteten Werte.

Nimmt man aus der Analyse die Gesunden heraus und werden die Kovariaten Bilanz in Liter pro Tag seit Aufnahme, die Plasmanatriumkonzentration, Gruppe der Grunderkrankung, Vorhandensein von Ödemen und Temperatur bei Messung berücksichtigt, verliert zu Messzeitpunkt 4 die Gruppeneinteilung nach SIRS und SOFA ihren signifikanten Einfluss auf die Bioimpedanz. Andere Faktoren wie die Plasmanatriumkonzentration, die Gruppe der Grunderkrankung und das

Vorhandensein von Ödemen stellen stärkere und signifikante Einflussfaktoren auf die Bioimpedanz zu diesem Messzeitpunkt dar, $p < 0.05$.

An Tag 10 bis 12 nach der Aufnahme werden bei Intensivpatienten signifikante Unterschiede in den Impedanzparametern je nach Gruppe des initialen Schweregrades der kritischen Erkrankung gefunden. Diese Unterschiede werden durch andere Einflussfaktoren wie die Plasmanatriumkonzentration, das Vorhandensein von Ödemen und die Gruppe der Grunderkrankung stärker bedingt als durch die Gruppeneinteilung nach initialem SOFA und SIRS selbst. Wobei die Gruppeneinteilung nach Grunderkrankung vor allem $Z(X_c/H)$ und $Z(\alpha)$, die Plasmanatriumkonzentration vor allem $Z(R/H)$ beeinflusst.

Einflussfaktoren M4

| M4 | Gesamt | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Signifikanz |
|------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Bilanz I/d | 0,60 (0,28/1,05) | 0.59 (0.40/0.91) | 0.60 (-0.06/1.12) | nicht signifikant |
| Temp.<36,0°C | 3 (8,8%) | 1 (6.3%) | 3 (15.8%) | nicht signifikant |
| Temp.>38,0°C | 2 (5,9%) | 1 (6.3%) | 1 (5.3%) | nicht signifikant |
| Temp.Optimum | 29 (85,3%) | 14 (87.5%) | 15 (78.9%) | nicht signifikant |
| Ödeme | 17 (50%) | 4 (25.0%) | 13 (68.4%) | $p < 0.05$ |
| Plasma Natrium | 137 (135/141) | 136 (131/140) | 140 (136/146) | nicht signifikant |

Tabelle 17 Häufigkeit der potentiellen Einflussfaktoren auf die Impedanzmessung an M4. Dargestellt ist die kumulative Bilanz ohne Perspiratio, wie viele der Patienten zum Zeitpunkt M4 eine Körpertemperatur von kleiner gleich 36°C , größer gleich 38°C oder zwischen 36°C und 38°C aufwiesen und bei wie viel Prozent der Gemessenen sichtbare Ödeme zum Messzeitpunkt vorlagen. Abkürzungen und Teststatistik siehe Tabelle 12.

4.4.5 M5

An M5, zwischen Tag 13-16 wurden 30 Patienten gemessen. 13 Patienten gehören der Gruppe 1 und 17 Patienten der Gruppe 2 an.

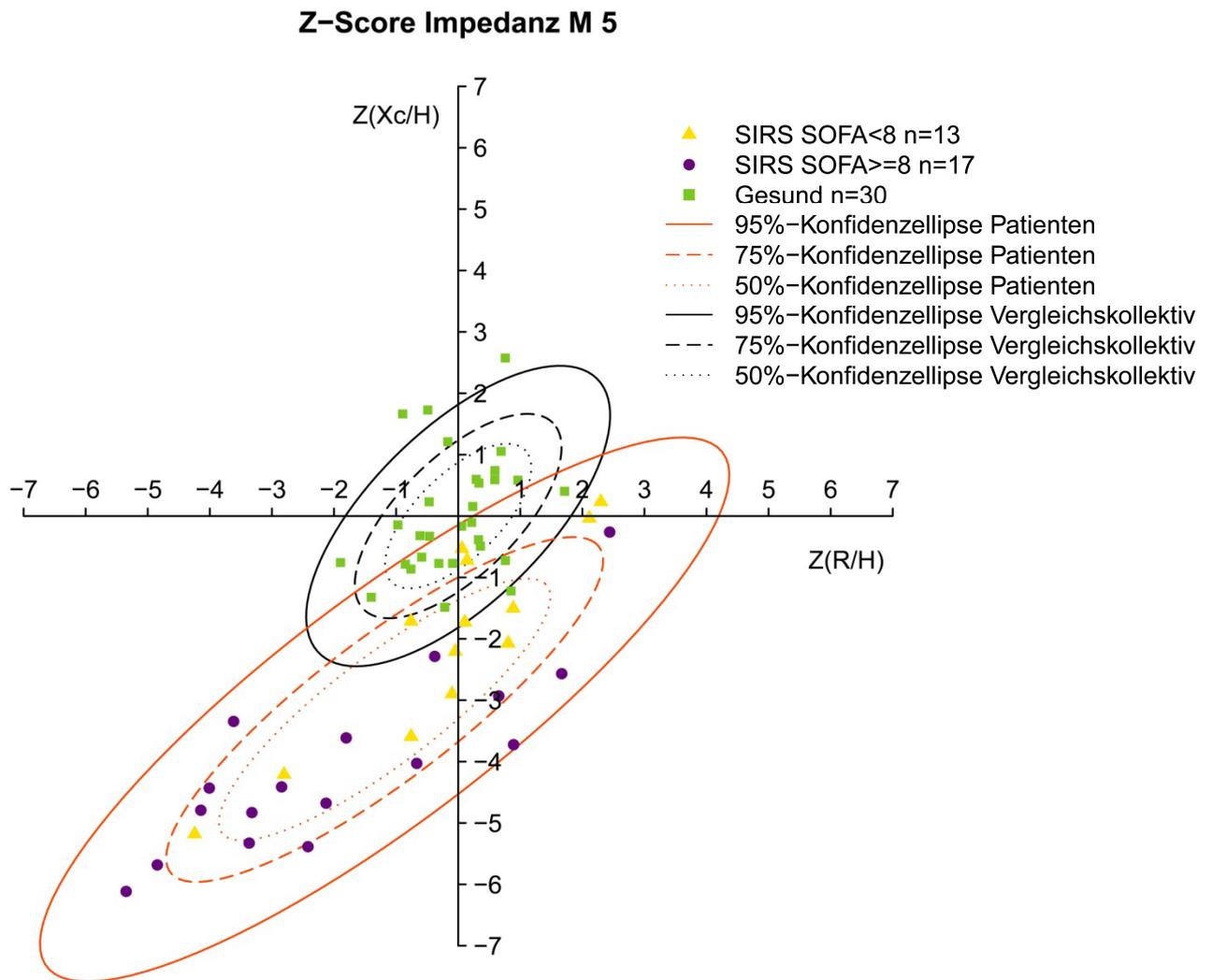


Abbildung 13 RXc-Vektorgraf. Darstellung der Z-Werte zu M5. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistenz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Z-Score Reaktanz/Körpergröße

Z-Werte M5

| | Fallzahl | Z-Score R/H | Z-Score Xc/H | Z-Score alpha |
|----------|----------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Gruppe 1 | 13 | -0.59(-0.76/0.85) | -1.73(-3.24/-0.63) | -2.91(-3.55/-1.38) |
| Gruppe 2 | 17 | -2.42(-3.81/0.14) | -4.41(-5.08/-3.14) | -4.93(-5.89/-4.06) |
| Gesamt | 30 | -0.71(-3.33/0.69) | -3.47(-4.71/-1.72) | -4.24(-5.15/-2.29) |
| Gesunde | 30 | -0.02(-0.60/0.59) | -0.16(-0.76/0.59) | -0.78(-0.72/0.65) |

Tabelle 18 Darstellung der Z-Werte der Impedanzparameter an M5 für alle Patienten im Gesamten, getrennt für die Gruppen 1, 2 und die Gesunden. Angegeben in Median(25./75.Perzentile). Abkürzungen siehe Tabelle 11.

Graphisch zeigt sich eine stärkere Vermischung der Gruppen 1 und 2 im Vergleich zu Messzeitraum 1.

Ergebnisse der MANOVA und MANCOVA M5:

Die Z-Werte der Impedanz weisen bei den zu M5 gemessenen Patienten gruppenabhängige Unterschiede auf, $p < 0,001$. Z(R/H) der Gruppe 2 unterscheidet sich signifikant von dem Z(R/H) der Gruppe 1 und dem der Gesunden, $p < 0,001$. Z(R/H) der Gruppe 1 unterscheidet sich nicht signifikant vom Z(R/H) der Gesunden. Gruppe 1 und die Gesunden bilden bezüglich Z(R/H) eine Untergruppe. Z(Xc/H) und Z(α) weisen in allen Gruppen signifikant unterschiedliche Werte auf, $p < 0,001$. Auch hier weißt Gruppe 2 die größte Abweichung von der Normalpopulation auf. Es befindet sich keiner dieser Patienten innerhalb der 95%-Tolleranzellipse der Vergleichspopulation.

Adjustiert man die multivariate Varianzanalyse nach den Kovariaten Bilanz in Liter pro Tag seit Aufnahme, Temperatur bei Messung, Vorhandensein von Ödemen, Gruppe der Grunderkrankung und Plasmanatriumkonzentration am Tag der Messung und bezieht nur die Kranken ein, ist der Einfluss der Gruppeneinteilung nach SIRS und SOFA auf die Z-Werte der Impedanz nicht mehr signifikant. Die stärksten Einflussfaktoren sind zu diesem Zeitpunkt die Gruppeneinteilung nach Grunderkrankung, das Vorhandensein von Ödemen, $p < 0,005$ und weniger stark aber trotzdem signifikant die Plasmanatriumkonzentration, $p < 0,05$.

Am 13.-16. Tag nach Aufnahme unterscheiden sich die Impedanzparameter der initial schwerer Kranken signifikant von denen der initial weniger schwer Erkrankten. Dieser Gruppenunterschied wird stärker durch die Einflussfaktoren Grunderkrankung, Ödeme und Plasmanatriumkonzentration bedingt, als durch die Gruppenaufteilung nach SOFA und SIRS der ersten Tage bestimmt.

Einflussfaktoren M5

| M5 | Gesamt | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Signifikanz |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Bilanz l/d | 0,54 (0,24/0,88) | 0.54 (0.41/0.76) | 0.53 (0.07/1.04) | nicht signifikant |
| Temp.<36,0°C | 2 (6,7%) | 1 (7.7%) | 1 (5.9%) | nicht signifikant |
| Temp.>38,0°C | 2 (6,7%) | 1 (7.7%) | 1 (5.9%) | nicht signifikant |
| Temp.Optimum | 26 (86,7%) | 11 (84.6%) | 15 (88.2%) | nicht signifikant |
| Ödeme | 13 (43,3%) | 1 (7.7%) | 12 (70.6%) | p<0.005 |
| Plasma Natrium | 136 (132/143) | 135 (131/142) | 137 (132/144) | nicht signifikant |

Tabelle 19 Häufigkeit der potentiellen Einflussfaktoren auf die Impedanzmessung an M5. Dargestellt ist die kumulative Bilanz ohne Perspiratio, wie viele der Patienten zum Zeitpunkt M5 eine Körpertemperatur von kleiner gleich 36C°, größer gleich 38C° oder zwischen 36C° und 38C° aufwiesen und bei wie viel Prozent der Gemessenen sichtbare Ödeme zum Messzeitpunkt vorlagen. Abkürzungen und Teststatistik siehe Tabelle 12.

4.4.6 M6

11 Patienten wurden zu M 6 vom 20.-23. Tag nach Aufnahme gemessen. In Gruppe 1 werden 3 dieser Patienten, in Gruppe 2 8 Patienten eingeordnet.

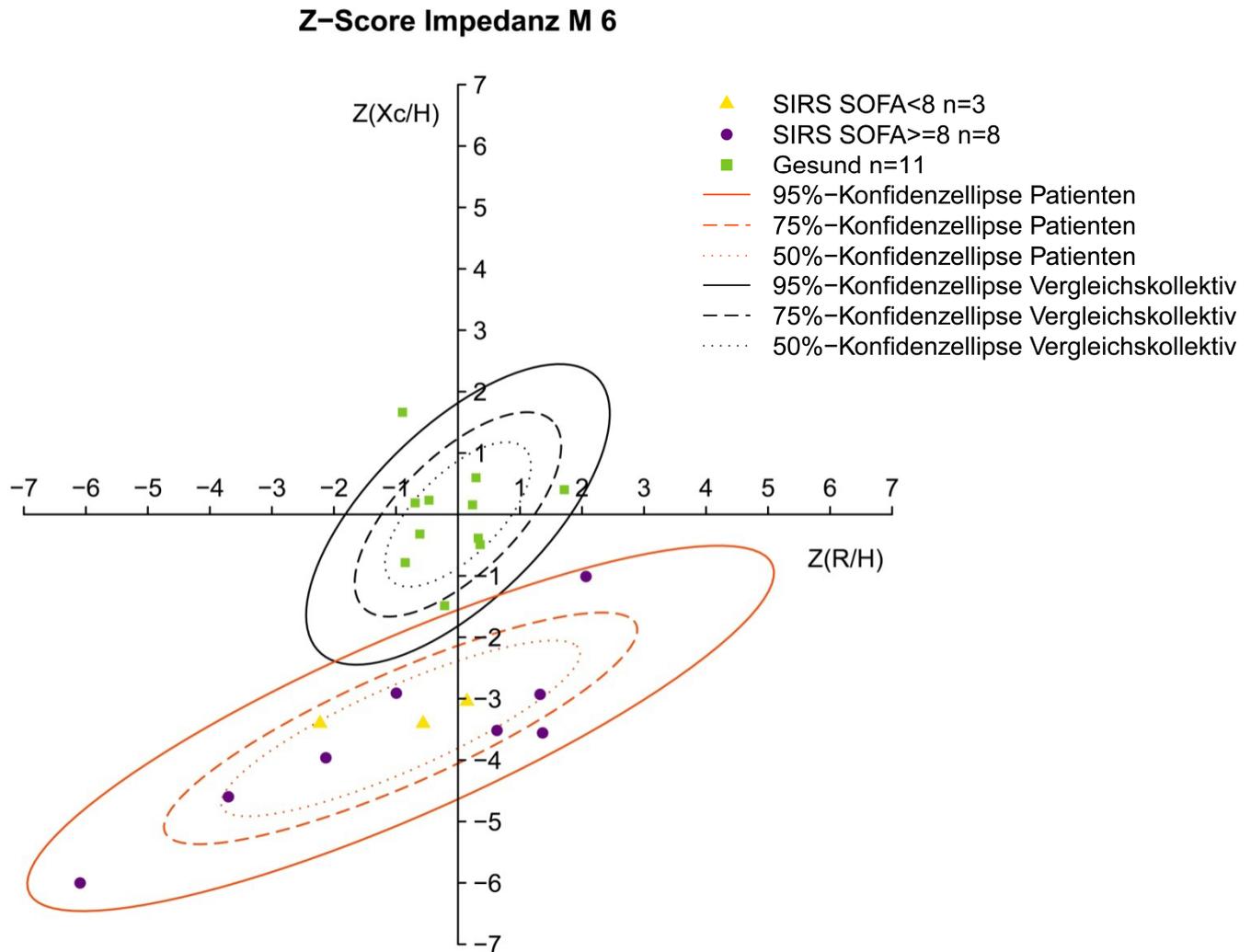


Abbildung 14 RXc-Vektorgraf. Darstellung der Z-Werte zu Messzeitpunkt 6. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistenz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Z-Score Reaktanz/Körpergröße

Die Gruppenunterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 lassen sich auf Grund der geringen Gruppengröße und der Streuung innerhalb der Gruppen nur noch schwer beurteilen. Es findet sich weiterhin ein signifikanter Unterschied aller gemessenen Patienten zum Normalkollektiv, $p < 0.05$. Naturgemäß sind weniger Patienten aus Gruppe 1 zum Messzeitraum 6 übriggeblieben als aus der Gruppe

2. Graphisch fällt die ausgeprägte Streuung der Impedanzparameter in Gruppe 2 auf, während in Gruppe 1 die Impedanzwerte der Erkrankten näher zusammenliegen. Dies mag durch Zufall bedingt sein.

Z-Werte M6

| | Fallzahl | Z(R/H) | Z(Xc/H) | Z(α) |
|----------|----------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Gruppe1 | 3 | -0.56(-2.22/--) | -3.40(-3.40/--) | -3.29(-3.68/--) |
| Gruppe 2 | 8 | -0.18(-3.31/1.36) | -3.54(-4.44/-2.91) | -4.66(-4.94/-3.75) |
| Gesamt | 11 | -0.56(-2.22/1.32) | -3.40(-3.96/-2.93) | -4.05(-4.90/-3.29) |
| Gesunde | 11 | 0.22(-0.69/0.33) | 0.16(-0.49/0.40) | -0.04(-0.74/0.71) |

Tabelle 20 Darstellung der Z-Werte der Impedanzparameter an M6 für alle Patienten im Gesamten, getrennt für die Gruppen 1, 2 und die Gesunden. Angegeben in Median(25./75.Perzentile). Abkürzungen siehe Tabelle 11.

Einflussfaktoren M6

| M6 | Gesamt | Gruppe 1 | Gruppe 2 |
|------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| Bilanz I/d | 0,46 (0,22/0,69) | 0.68 (0.22/--) | 0.43 (0.10/0.74) |
| Temp.<36,0°C | 0 (0,0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Temp.>38,0°C | 3 (27,3%) | 0 (0.0%) | 3 (37.5%) |
| Temp.Optimum | 8 (72,7%) | 3 (100%) | 5 (62.5%) |
| Ödeme | 4 (36,4%) | 0 (0.0%) | 4 (50.0%) |
| Plasma Natrium | 140 (132/142) | 141 (132/--) | 139 (132/149) |

Tabelle 21 Häufigkeit beziehungsweise Median und Quartile der potentiellen Einflussfaktoren auf die Impedanzmessung an M6. Dargestellt ist die kumulative Bilanz ohne Perspiratio, wie viele der Patienten zum Zeitpunkt M6 eine Körpertemperatur von kleiner gleich 36C°, größer gleich 38C° oder zwischen 36C° und 38C° aufwiesen und bei wie viel Prozent der Gemessenen sichtbare Ödeme zum Messzeitpunkt vorlagen. Abkürzungen siehe Tabelle 12.

4.5 Impedanzparameter im Verlauf

Hier wird untersucht in welcher Weise sich die Impedanz in den ersten 10 bis 12 Tage des Aufenthaltes auf der Intensivstation verändert. In die Betrachtung wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl zu Messzeitpunkt 1 als auch zu Messzeitpunkt 4 gemessen wurden. Die Gesunden wurden in die Betrachtung nicht mit einbezogen, da bei Ihnen nur einmalig Daten erhoben wurden.

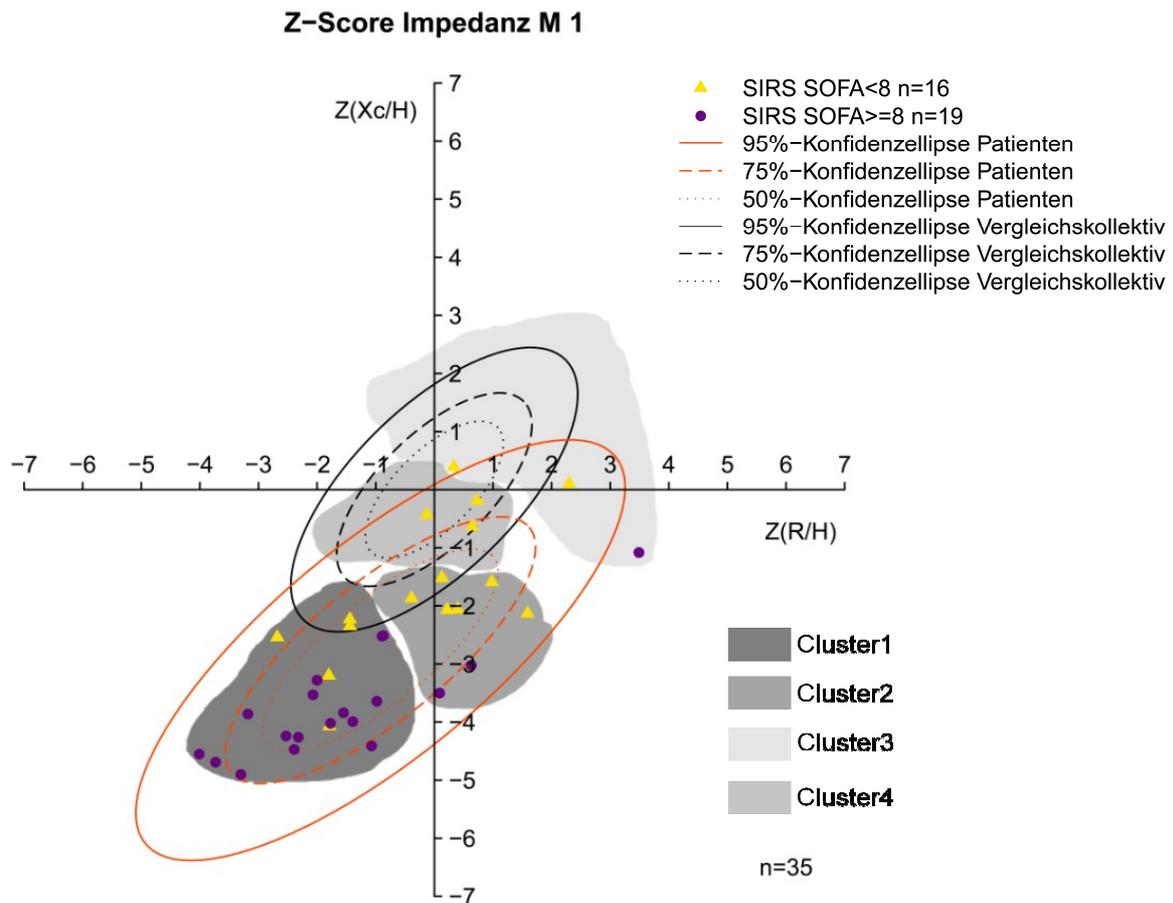


Abbildung 15 RXc-Vektorgraf M1. Darstellung von 35 Patienten, die sowohl zu Zeitpunkt M1 also auch zum Zeitpunkt M4 gemessen wurden. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistenz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Z-Score Reaktanz/Körpergröße

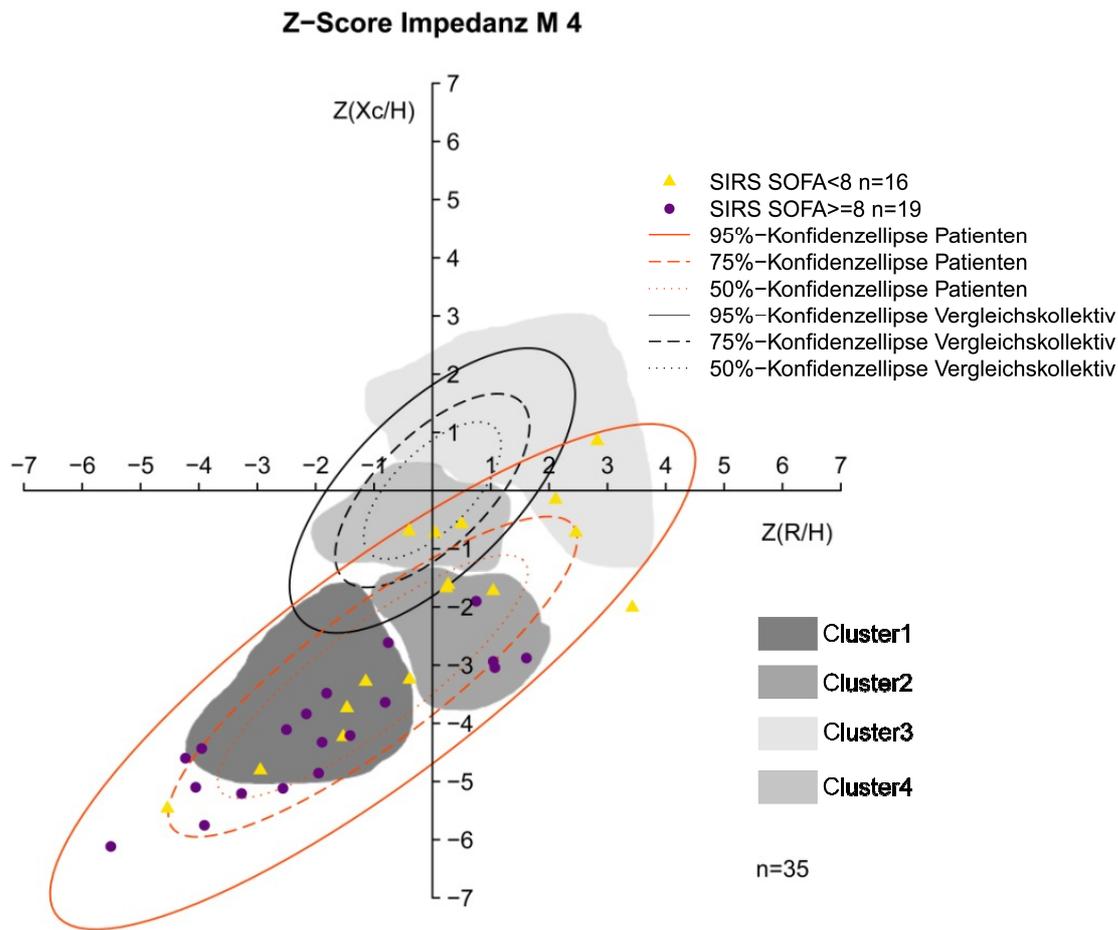


Abbildung 16 RXc-Vektorgraf M4. $Z(R/H)$ = Z-Score Resistenz/Körpergröße, $Z(Xc/H)$ = Z-Score Reaktanz/Körpergröße .

Die Patienten in Gruppe 2 waren auch nach 12 Tagen deutlich schwerer erkrankt als die Patienten in Gruppe 1. In Gruppe 2 hatte die Hälfte der Patienten an mindestens 75% der ersten 12 Tage einen SOFA ≥ 8 und die SIRS-Kriterien erfüllt. Hingegen erfüllten die Patienten der Gruppe 1 im Median nur an 12 % der Tage diese Kriterien.

Ergebnisse MANCOVA mit Messwiederholung:

Betrachtet man das Patientenkollektiv zu M1 und M4 verändert sich die Impedanz innerhalb aller Subjekte über die Zeit nicht signifikant, $p=0.24$.

Zu M1 und M4 unterscheiden sich die Gruppen 1 und 2 signifikant in allen Z-Werten, $p < 0.005$. Die Z-Werte der Gruppe 2 weichen stärker vom Normalkollektiv ab als die der Gruppe 1.

Die Veränderung der Impedanz über die Zeit wird marginal durch die Gruppenzugehörigkeit beeinflusst, $p=0.076$.

Eine deutliche Interaktion stellt sich zwischen der Veränderung der Impedanz und der Variable kumulative Bilanz zwischen M1 und M4 dar, $p < 0.01$. Auch ob Ödeme zu Messzeitpunkt 1 und/oder 2 vorhanden waren beeinflusst die Veränderung der Impedanz über die Zeit signifikant, $p < 0.05$.

Die Veränderung der Serumnatriumkonzentration über die Zeit beeinflusst die Veränderung der Impedanz über die Zeit nicht signifikant, $p = 0.43$.

Mittels MANCOVA mit Messwiederholung lässt sich folglich sagen, dass die Gruppenunterschiede über die Zeit hinweg erhalten bleiben. Sie aber die Impedanzwerte über die Zeit nicht signifikant verändern. Es konnte nur ein marginaler Einfluss der Schwere der kritischen Erkrankung gemessen innerhalb der ersten vier Tage des Intensivstationsaufenthaltes auf den Grad der Veränderung der Impedanz über die Zeit nachgewiesen werden.

Impedanz im Verlauf

| | n | M | Z(R/H) | Z(Xc/H) | Z(α) |
|-----------------|----|----|------------------------|------------------------|------------------------|
| Gruppe 1 | 16 | M1 | 0.17 (-1.44/0.71) | -1.96 (-2.32/-0.48) | -2.03 (-3.28/-1.22) |
| | | M4 | 0.14 (-1.38/1.85) | -1.69 (-3.62/-0.75) | -2.97 (-4.13/-1.40) |
| Gruppe 2 | 19 | M1 | -1.77 (-2.53/-0.89) | -3.86 (-4.41/-3.28) | -4.56 (-4.81/-3.61) |
| | | M4 | -1.95 (-3.90/-0.75) | -4.21 (-5.10/-3.04) | -4.63 (-5.60/-4.16) |
| Gesamt | 35 | M1 | -1.07 (-2.07/0.33) | -3.02 (-4.02/-1.87) | -3.48 (-4.64/-2.14) |
| | | M4 | -1.14 (-2.56/0.75) | -3.48 (-4.60/-1.72) | -4.17 (-5.19/-2.91) |

Tabelle 22 Impedanzparameter im Verlauf bezogen auf das Normalkollektiv. Z(R/H) = Z-Score Resistenz/Körpergröße, Z(Xc/H) = Z-Score Reaktanz/Körpergröße, Z(α) = Z-Score Phasenwinkel alpha, M = Messzeitpunkt.

Aus Abbildung 15 und 16 wird ersichtlich in welcher Weise sich die Impedanzwerte der Patienten bezogen auf die Cluster, welche aus den Impedanzwerten gemessen an M1 wie oben dargestellt berechnet wurden, über die Zeit hinweg verändern.

Tabelle 27 gibt Aufschluss über den Anteil der Patienten je Gruppe in den Cluster zu M1 und M2. In Gruppe 2 wandert eine Person von Cluster 1 in das bessere Cluster 2. Eine Person wandert von Cluster 3 in das Cluster 2 und 6 Patienten verschlechtern sich mit ihren Werten derart, dass sie sogar aus Cluster 1 rausfallen. Insgesamt wandert die Gruppe 2 von M1 zu M4 in Cluster mit Impedanzwerten stärker abweichend vom Normalkollektiv. In Gruppe 1 dagegen bleibt die Verteilung über die Cluster weitgehend konstant, eher hat man den Eindruck die Gruppe würde sich mit ihren Impedanzwerten in der Summe wieder an die Normalcluster annähern. Ein Patient aus Cluster 2 fällt im Verlauf in das Cluster 3. Ein Patient aus Gruppe 1 fällt am linken unteren Rand aus den Clustern und wäre nach der Lehre der BIVA ein hyperhydrierter Patient, während der Patient der auf der rechten Seite aus dem Cluster herausfällt dem Bild eines dehydrierten Patienten mit wenig Muskelmasse entspräche.

Betrachtung der Cluster M1M4

| | Cluster 1 | Cluster 2 | Cluster 3 | Cluster 4 | Aus den Cluster rausgefallen | Gesamt |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------------------------|------------|
| Gruppe 1 M1 | 5 31.3% | 6 37.5% | 2 12.5% | 3 18.8% | 0 0% | 16 100% |
| Gruppe 2 M1 | 16 84.2% | 2 10.5% | 1 5.3% | 0 0% | 0 0% | 19 100% |
| Gruppe 1 M4 | 5 31.3% | 3 18.8% | 3 18.8% | 3 18.8% | 2 12,5% | 16 100% |
| Gruppe 2 M4 | 9 47.4% | 4 21.1% | 0 0.0% | 0 0.0% | 6 31,6% | 19 100% |

Tabelle 23 Clustermigration nach Gruppen. Im Exakten Test nach Fisher ist zu beiden Messzeitpunkten die Häufigkeitsaufteilung der Gruppen in den Clustern signifikant verschieden, $p < 0.01$.

5 Diskussion

Die Darstellung der Impedanzwerte eines Intensivpatientenkollektivs mittels nach Alter, BMI und Geschlecht genormten Z-Werten und des RXc-Vektorgraf sowie die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Schwere der kritischen Erkrankung gemessen in SOFA und SIRS mit der Ganzkörperimpedanz wurde unseres Wissens noch nicht veröffentlicht. Sie stellen somit die wissenschaftliche Erkenntnis dieser Arbeit dar.

Es gelang nachzuweisen, dass mit zunehmender systemischer Inflammation und inflammationsassoziierter Organdysfunktion die Impedanzparameter stärker von Impedanzwerten eines Normalkollektivs abweichen. Hierbei ergaben sich Hinweise, dass $Z(R/H)$ weniger stark von den komplexen Vorgängen, die während einer akuten kritischen Erkrankung stattfinden, verändert wird als die Impedanzwerte $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$.

In den Ergebnissen bildet sich außerdem ein Einfluss der Serumnatriumkonzentration, des Vorliegens von Ödemen und der Kategorie der Grunderkrankung auf die Ausprägung der Impedanzparameter ab. Trotz Adjustierung für die Kofaktoren Serumnatriumkonzentration, kumulative Flüssigkeitsbilanz, Körpertemperatur bei Messung, das Vorhandensein von Ödemen und Kategorie der Grunderkrankung, bleibt die Gruppeneinteilung nach Inflammation und inflammationsassoziierter Organdysfunktion der maßgebende Einflussfaktor auf die Ausprägung der Impedanzparameter zum ersten Messzeitpunkt.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Impedanzparameter über die Zeit hinweg bei kritischer Erkrankung nochmals verschlechtern, beziehungsweise die Patienten mit ihren Impedanzwerten nochmals weiter von dem Normalkollektiv abweichen. Die Dynamik dieser Veränderung ist allerdings nicht signifikant und nur marginal von der Ausprägung der Inflammation und der inflammationsassoziierter Organdysfunktion abhängig. Die Patienten mit der stärkeren Ausprägung von inflammationsassoziierter Organdysfunktion bleiben auch über die Zeit hinweg diejenige Gruppe mit den stärker vom Normalkollektiv abweichenden Impedanzparametern.

5.1 Patientenkollektiv

Um das Intensivkollektiv in seiner ganzen Breite darzustellen, wurden keine Erkrankten auf Grund ihrer Erkrankung ausgeschlossen. Eine Selektion der Patienten fand durch die Art der beteiligten Intensivstationen statt. Da es sich zum einen um eine interdisziplinäre Intensivstation mit neurologisch-neurochirurgischem Schwerpunkt handelt, wurden auf der einen Seite vermehrt Patienten mit neurologisch-neurochirurgischen Erkrankungsbildern eingeschlossen.

Die andere Intensivstation ist anästhesiologisch geführt, auf die Behandlung von respiratorischem Versagen und Multiorganversagen spezialisiert und übernimmt auch die intensivmedizinische Betreuung potentiell komplizierter postoperativer Verläufe. Respiratorisches Versagen, Multiorganversagen und komplizierte postoperative Verläufe können durch verschiedene Grunderkrankungen verursacht werden. Daher liegt auf der anderen Seite ein heterogenes Patientenkollektiv vor. Dies führte zu einer relativ großen Gruppe an neurologisch erkrankten Patienten, während die anderen Grunderkrankungskategorien etwas weniger stark vertreten waren. Aufgrund der unterschiedlichen Größe der Grunderkrankungsgruppen mit teils nur wenigen Patienten ist der Einfluss der Grunderkrankung in unserer Studie möglicherweise nicht hinreichend gewürdigt worden. Bei der Anzahl der Patienten und der Heterogenität des Kollektivs war eine bessere Einteilung nach Grunderkrankungskategorien nicht möglich.

5.1.1 Patientenkollektiv und potentielle Verweildauer

BIA-Werte wurden nur bei Patienten, die potentiell länger als 2 Tage blieben gemessen. Dieses Vorgehen führte zu einer Selektion von schwerer kranken Patienten, so dass unser Patientenkollektiv einen höheren SAPSII-Score aufwies, als der Durchschnitt aller aufgenommenen Patienten über den Messzeitraum.

In drei deutschen, an der Multicenterstudie von Alberti et al teilnehmenden Intensivstationen verblieben weniger als 50% der aufgenommenen Patienten mehr als 24Stunden.⁶⁹ Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellte Studie fokussierte sich auf kritisch Erkrankte mit potentiell längerer Verweildauer. Sie hatte zum Ziel wirklich schwer kranke Patienten mit Inflammation und assoziiertem Organversagen zu erfassen und zudem den Verlauf der Impedanzparameter über die Zeit abzubilden. Dies war der Grund für den Ausschluss von Patienten mit vermeintlich kurzer Verweildauer.

Werte weniger schwer kranker Kurzlieger wurden so seltener erfasst, wären aber als dritte Patientengruppe zum Vergleich eventuell interessant gewesen.

5.1.2 Schwere der kritischen Erkrankung und Grunderkrankung

Für die Gruppeneinteilung wurde die Schwere der Erkrankung gemessen in SOFA und SIRS verwendet. Daher finden sich in der Gruppe mit niedrigeren Scorewerten die Erkrankungen, die mit weniger schweren Organversagen assoziiert sind.

Auch wenn die Gruppenunterschiede bezüglich der Grunderkrankungen nicht signifikant waren, lässt sich vermuten, dass in der Gruppe mit den höheren SOFA-Score-Werten und der leichten Häufung von malignen, konsumierenden Erkrankung die Wahrscheinlichkeit einen Patienten mit Malnutrition und dadurch bedingter Veränderung der Körperzusammensetzung zu vermessen, größer war.

Prinzipiell weisen Patienten mit soliden malignen Tumoren die gleiche Krankheitsschwere gemessen durch den SOFA-Score oder den SAPSII-Score auf, wie Patienten ohne eine maligne Grunderkrankung. 70% der Patienten mit soliden malignen Tumoren in europäischen Intensivstationen werden postoperativ überwacht.⁷⁰ Patienten, die potentiell weniger als 2 Tage auf der ITS verbrachten, wurden nicht mittels Ganzkörperimpedanz vermessen, so dass ein Teil der postoperativ überwachten Patienten mit maligner Grunderkrankung, welche potentiell niedrigere SOFA-Scorewerte aufwiesen, nicht in unsere Studie mit einfließen.

Im Gegensatz dazu lag bei den meisten Patienten mit neurologischer Grunderkrankung anfänglich eine geringere Schwere der kritischen Erkrankung gemessen mittels SOFA-Score vor, obwohl ein längerer Aufenthalt auf der ITS absehbar war. Hier kam es in gewissem Maße zu einem Selektionsbias in Bezug auf die Grunderkrankungen.

5.1.3 Grunderkrankung, Ernährungszustand und Impedanz

In der multivariaten Kovarianzanalyse stellte sich die Kategorie der Grunderkrankung als einer der wesentlichen Einflussfaktoren auf die Impedanz dar. Trotzdem konnte die Erkrankungsschwere gemessen mittels SOFA und SIRS in den ersten vier Tagen nach Aufnahme bis zum Messzeitpunkt M3 als unabhängiger Einflussfaktor für die Gruppenunterschiede der Impedanzwerte identifiziert werden.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Ganzkörperimpedanz von Erkrankungen verschiedener Genese beeinflusst wird.^{42,46,71,72}

Bereits bei Einweisung zeigen 30-55% der Patienten Defizite im Ernährungsstatus, in Deutschland ist jeder vierte stationäre Patient mangelernährt.²⁹

Erkrankungsbedingte Mangelernährung spiegelt sich in einer Veränderung der elektrischen Eigenschaften des Körpergewebes wieder. Im Subjective Global Assesment (SGA) als schwer mangelernährt identifizierte Patienten zeichnen sich durch signifikant kürzere Impedanzvektoren aus, als Patienten, die nur leicht oder nicht mangelernährt waren.⁷³

Liegen Patienten mit malignen Tumoren mit dem Phasenwinkel alpha unterhalb der 5. Perzentile eines gematchten Normalkollektives haben diese einen signifikant schlechteren Ernährungsstatus, eine niedrigere Muskelfunktionalität, eine niedrigere Lebensqualität sowie eine signifikant erhöhte Mortalität.⁷⁴

Bei den meisten Patienten mit Neurologisch-neurochirurgischer Erkrankung trat diese plötzlich auf, so dass die Krankheit sich im Vorfeld nicht auf die Körperzusammensetzung und damit nicht auf die Ganzkörperimpedanz auswirken konnte. Anders stellt sich das bei Patienten mit malignen Tumorerkrankungen oder chronischen Erkrankungen dar. Diese beeinflussen die Ganzkörperimpedanz maßgeblich im Vorfeld.^{44,46,80} Bei der gegebenen, allerdings nicht signifikanten Häufung an Patienten mit einer neurologischen Grunderkrankung in Gruppe 1, haben in dieser Gruppe wahrscheinlich mehr Patienten mit normalem Ernährungszustand kumuliert als in Gruppe 2.

Häufig waren die Patienten unserer Studie bei Aufnahme auf die Intensivstation nicht wach oder adäquat kontaktfähig und es konnte daher keine Evaluation des Ernährungszustandes mittels SGA oder einem anderen Ernährungsfragebogen erfolgen. Fremdanamnestic Angaben als Grundlage der Fragebögen erschienen uns zu unsicher. Wie unter Punkt 4.6 erklärt konnten auch keine weiteren Instrumente der Evaluation des Ernährungszustandes angewendet werden, beziehungsweise besitzen in einer akuten kritischen Erkrankung wie zum Beispiel der BMI oder die Trizepsfaltenmessung nur eingeschränkte Wertigkeit. Daher können wir zum Vergleich mit unseren BIA-Daten keine valide Aussage über den Ernährungszustand unserer Patienten vor Aufnahme auf die Intensivstation treffen.

5.2 SOFA-Score

Zu Messung des inflammationsassoziierten Organversagens hat sich auf den Intensivstationen der einfach erhebbare SOFA-Score durchgesetzt.

Der SOFA-Score stellt ein Überblick über die Funktion der Organe dar. Wahrscheinlich beeinflusst das Versagen unterschiedlicher Organe die Impedanz unterschiedlich stark. So ist beim akuten Nierenversagen mit einem Abfall der Impedanz auf Grund von Flüssigkeitsakkumulation zu rechnen.⁷⁵ Dieser Abfall mag bei Patienten mit anderen den SOFA-Score erhöhenden Pathologien wie zum Beispiel mit Thrombozytopenie nicht in gleicher Weise ausgeprägt sein. Verschiedene Patienten weisen verschiedene Muster von Organversagen auf, so dass bei gleichem SOFA-Score die Impedanz nicht automatisch durch identische Vorgänge und in gleicher Stärke beeinflusst sein muss. Multiorganversagen unterschiedlicher Genese führt mit zunehmender Stärke zu immer ähnlicheren Krankheitsverläufen. Bei höheren Scorewerten wird das Versagen mehrerer bewerteter Organe wahrscheinlicher. Hierdurch wird die Beeinflussung der Impedanz durch den SOFA-Score interindividuell ähnlicher. Somit ist mit einer größeren Streuung der Impedanzwerte bei Patienten mit einer geringeren und eine kleinere Streuung bei Patienten mit einer stärkeren Ausprägung von Inflammation und inflammationsbedingtem Organversagen zu rechnen und bei der Betrachtung der R/Xc-Vektorgramme der Studienpatienten bestätigt sich dies.

5.3 Impedanz und Schwere der kritischen Erkrankung

Ziel der Studie war es den Einfluss von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen auf die Ganzkörperimpedanz darzustellen. Hierfür wurden verschiedene statistische Analysen gerechnet.

5.3.1 Regressionsanalyse - Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit durch Impedanz

Mittels binärer Regressionsanalyse wurde die Qualität der Z-Werte der Impedanz für die Vorhersage der Gruppeneinteilung der Patienten nach SOFA und SIRS in den ersten vier Tagen untersucht.

Bei der Gruppeneinteilung der Patienten nach dem Kriterium $\text{SOFA} \geq 8$ und SIRS an mindestens zwei Tagen in den ersten vier Tagen, stellten die Z-Werte der Impedanz die besten Prädiktoren für die Gruppenzuordnung dar und führten somit zur

Gruppeneinteilung mit der besten Trennschärfe in Bezug auf die gemessenen Impedanzwerte.

Mit einer Sensitivität von 81.5% und einer Spezifität von 89.2% bei Anwendung des Regressionsmodells ergab sich eine sehr gute Modellqualität. Mit wenigen diagnostischen Maßnahmen werden bessere Sensitivitäten oder Spezifitäten erreicht. So wie zum Beispiel das Brustkrebsscreening mittels MRT in einer Studie an einem Kollektiv von Risikopatientinnen die Sensitivität von 79.5% und die Spezifität von 89.8% auf. Bei der auf Grund der niedrigeren Kosten bevorzugt zum Brustkrebsscreening eingesetzten Mammografie lag in der selbigen Studie die Sensitivität bei 33.3% und die Spezifität bei 95%.⁷⁶

Um gemessene Impedanzwerte im hier erstellten Regressionsmodell valide für die Voraussage der Gruppenzugehörigkeit und damit der Krankheitsschwere in anderen Patienten einzusetzen, müsste das Regressionsmodell zuerst in einer weiteren Studie überprüft werden.

Dies war nicht Ziel unserer Studie. Es wurde mittels Regressionsanalyse die Gruppeneinteilung, bei der der Einfluss des Organversagens bei SIRS auf die Impedanzwerte am deutlichsten dargestellt werden kann, gefunden.

Bei der Gruppeneinteilung handelt es sich um eine statistisch begründete, aber trotzdem definierte und nicht natürliche Gruppeneinteilung. Im Grenzbereich der Aufteilung finden sich Patienten mit ähnlicher Merkmalsausprägung.

5.3.2 Bedeutung der Gruppeneinteilung für die weiteren Messzeiträume

Die Regressionsanalyse bezieht sich auf den Messzeitraum 1. Die Gruppeneinteilung wird auf die Analysen zu den anderen Messzeiträumen übertragen und stellt die Grundlage der Fragestellungen. Dies erfolgte um eine einheitliche Gruppeneinteilung in der ganzen Arbeit und damit ein Stück mehr Übersichtlichkeit gewährleisten zu können. Es besteht die Möglichkeit, dass zu anderen Zeitpunkten eine andere Gruppeneinteilung nach Erkrankungsschwere zu größeren Messwertunterschieden zwischen den verschiedenen Gruppen und damit zu einer besseren Trennschärfe und besseren Darstellbarkeit der Abhängigkeit der Impedanz von der Schwere der Erkrankung führt.

Bezieht man die Überlegung auf die Ergebnisse bedeutet dies, dass der Fehler 2. Art, bei dem ein vorhandener Gruppenunterschied nicht als solcher erkannt wird, in den sekundären Endpunkten der Studie leichter begangen wird. Bis hin zu Messzeitpunkt fünf liegen stets Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2 vor. Diese werden laut der Kovarianzanalyse aber nur bis zum Messzeitpunkt 3 signifikant von der initialen Gruppeneinteilung beeinflusst. Dies bedeutet, dass es nicht zu einem Fehler 2. Art an den Messzeitpunkten 2 und 3 gekommen ist. Allerdings wird der Effekt des Einflusses zu diesen Messzeitpunkten eventuell unterschätzt. Zu den Messzeitpunkten 4 und 5 hätte sich mit einer auf den momentanen Zeitpunkt beziehenden Gruppeneinteilung eventuell der Einfluss der Schwere der kritischen Erkrankung auf die Impedanz nachweisen lassen. Die initiale Gruppeneinteilung basierend auf den ersten vier Tagen nach Aufnahme ist bei den Messzeitpunkten 4 und 5 kein Grund für die signifikanten Gruppenunterschiede.

5.3.3 Ergebnisse der MANOVA

Die Impedanzwerte der kritisch Kranken unterschieden sich signifikant von denen der Gesunden. Besonders die Gruppe der Patienten die in den ersten Tagen ein SIRS mit relevantem Organversagen aufwies (Gruppe 2) unterschied sich bereits zu M1 stark vom Normalkollektiv und auch von der Gruppe der kritisch Kranken ohne die Erfüllung dieser Kriterien (Gruppe 1).

Es ließ sich feststellen, dass die Gruppe 1 mit ihren Z-Werten weniger stark von denen des Normalkollektives abwich, als die Gruppe 2.

Die Stärke der Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen hat einen unabhängigen Einfluss auf die Ganzkörperimpedanz. Bei schwererer Erkrankung in den ersten vier Tagen nach Aufnahme, definiert durch SOFA und SIRS, kommt es zu einer größeren Abnahme der Impedanz im Vergleich mit gesunden Probanden und auch weniger schwer erkrankten Patienten. $Z(R/H)$ wird am wenigsten durch die Gruppenzugehörigkeit bestimmt durch die Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen beeinflusst. Auch wenn dieser Parameter durch Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen signifikant beeinflusst wird, ist er robuster gegen diese Einflüsse als $Z(Xc/H)$ und $Z(\alpha)$.

5.3.4 Clusteranalyse

Die für den Zeitpunkt M1 durchgeführte Clusteranalyse bekräftigt dieses Ergebnis. Werden mittels des Ward-Verfahrens vier Cluster gebildet, so fällt auf, dass sich der Großteil der kritisch Kranken auf die Cluster 1 und 2 verteilt, während sich die Gesunden fast ausschließlich in den Clustern 3 und 4 wiederfinden. Kritisch kranke Patienten weisen eine andere Kategorie von Impedanzwerten auf als gesunde Probanden. Sie haben deutlich von der Norm abweichende, pathologischere Impedanzwerte.

5.3.5 Diese Teilergebnisse im Licht der Literatur

Wir konnten mit unserer Arbeit nachweisen, dass die Impedanz von Inflammation und inflammationassoziiertem Organversagen beeinflusst wird.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den durch Máttar et. al erhobenen Daten.⁵⁴ Bei Máttar wurde ein Unterschied der Ganzkörperimpedanz bei überlebenden Patienten mit Sepsis, nichtüberlebenden Patienten mit Sepsis und überlebenden, nicht septischen Patienten einer Intensivstation nachgewiesen. Auch wenn sich die Gruppeneinteilung zu unserer Studie unterscheidet, sticht die Ähnlichkeit der Ergebnisse ins Auge. Auch hier wiesen schwerer kritisch Kranke niedrigere Impedanzwerte, vor allem eine niedrigere X_c auf. Das Organversagen stand bei Máttar nicht im Fokus der Studie, wohl gab es aber eine Gruppe mit nichtüberlebenden, septischen Patienten. Bei den meisten Patienten dieser Gruppe mag das multiple Versagen der Organe die Ursache des Todes gewesen sein. Ganz besonders bei der letzten Reihenmessung ließen sich bei den septischen, nicht überlebenden Patienten deutlich erniedrigte Impedanzwerte nachweisen. Eine Normierung der von Alter, BMI und Geschlecht abhängigen Impedanzparameter fand bei Máttar nicht statt. Wir konnten hingegen auch nach der Normierung der Impedanzparameter nach Alter, BMI und Geschlecht Gruppunterschiede zwischen kritisch Kranken mit unterschiedlicher Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziierten Organversagen nachweisen. Die Alterationen in der Homöostase des Körpers durch Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen führen zu pathologischeren Impedanzwerten.

Scheltinga et al. beobachtete beim kritisch Kranken gegenüber gesunden Kontrollen ein Absinken der Reaktanz um 50%. In diesen Untersuchungen wurden 9 Patienten zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen. Die Zeitspanne der Untersuchung variierte von 12 bis zum 89 Tag nach Aufnahme. Die Patienten hatten mit einem durchschnittlichen APACHE II von 14 ± 1 einen niedrigeren Scorewert als beide Patientengruppen unserer Studie. In Scheltingas Studie waren die Patienten hämodynamisch stabil, hatten keine Infektion zum Zeitpunkt der Messung und eine Körpertemperatur von $<38.0\text{C}^\circ$.⁷⁷ Aufgrund dieser verschiedenen Studienvoraussetzungen ist ein Vergleich zu unseren Studienergebnissen, die denen von Scheltinga et al. ähneln, nicht ohne Kenntnis dieser Unterschiede möglich. In dem hier vorliegendem Studienkollektiv gab es im Schnitt ein Absinken der Reaktanz auf 58% der Werte des gesunden Vergleichskollektivs. Teilt man in die Gruppen 1 bzw. 2 auf, erreicht die Reaktanz 71% bzw. 41% der Werte des Vergleichskollektivs. Wir konnten trotz unterschiedlicher Studienvoraussetzungen und mit einem größeren Patientenkollektiv die Ergebnisse der Studie von Scheltinga et al. in ihrer Tendenz bestätigen. Zudem gelang uns der Nachweis des Unterschiedes der Impedanzwerte bei Patienten mit stärkerer und weniger starker Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen.

Kreyman et al. weist auf einen Zusammenhang zwischen dem Quotient X_c/R und dem Überleben von Intensivpatienten hin. In einer seiner Untersuchungen hatten die Patienten mit Sepsis gegenüber Patienten ohne Sepsis einen erniedrigten X_c/R -Quotienten. Zudem bestand eine lineare Relation zwischen dem Quotienten X_c/R und der Mortalität.⁷⁸ Da der SOFA-Score mit der Mortalität von intensivmedizinisch behandelten Patienten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit assoziiert ist⁷⁹, könnte man bei der Betrachtung unseres RX_c -Vektorgramm zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie in der Studie von Kreyman et al kommen. Bei Patienten mit einem $\text{SOFA} \geq 8$ und erfüllten SIRS-Kriterien an zwei der ersten vier Tage war der Quotient X_c/R signifikant niedriger als bei den weniger schwer kranken Patienten. Wahrscheinlich hat Kreyman et al hier keine unabhängige lineare Relation sondern eine zudem mit dem SOFA-Score assoziierte Korrelation nachgewiesen.

In einer Studie von Schwenk et al. wurden intensivmedizinische Patienten mit Sepsis in drei Outcomegruppe aufgeteilt. Die nichtüberlebenden Patienten, die sich nicht von der Infektion erholenden Patienten und die im Verlauf vollständig genesenen Patienten zeigten signifikant unterschiedliche Resistanzverhältnisse in der multifrequenten BIA. Die Autoren der Studie führen dies auf unterschiedliche Verteilung von intra- und extrazellulären Flüssigkeit zurück.⁵² Auch in der Studie von Schwenk et al. konnte ein Einfluss von kritischer Erkrankung auf das Impedanzverhalten des Körpers nachgewiesen werden. Die Daten der multifrequenten Bioimpedanzmessung wurden in unserer Studie nicht in den Fokus gestellt und gingen nicht in die Auswertung ein. Daher können wir die Ergebnisse von Schwenk et al. weder bestätigen noch widerlegen, doch sehen sie als weiteren Beweis für den Einfluss von kritischer Erkrankung auf die Ganzkörperimpedanz.

Auch bei kritisch kranken Kindern wurde eine Assoziation zwischen der Ganzkörperimpedanz und Organversagen gefunden. Hier gelang der Nachweis einer Verbesserung der Impedanzwerte über die Zeit bei den Überlebenden.⁵³

Der Impedanzparameter Phasenwinkel α konnte in verschiedenen Studien mit dem Outcome von Patienten assoziiert werden. Ein niedriger Phasenwinkel geht bei Patientinnen mit Brustkrebs⁴⁶, bei Patienten mit Lungenkrebs⁴⁷, bei Patienten mit Leberzirrhose⁸⁰ und auch bei HIV-Patienten mit einer kürzeren Überlebenszeit einher.⁴⁴ Dies wird in den Studien auf die krankheitsbedingte Veränderung der Körperzusammensetzung zurückgeführt.

Modelle die sich auf den SOFA bei Aufnahme beziehen, waren bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Vorhersage der Mortalität von kritisch kranken Patienten mit dem SAPS II bei Aufnahme vergleichbar effektiv.⁷⁹ Wir konnten neben deutlich niedrigeren Impedanzwerten, auch einen niedrigeren Phasenwinkel α in der Gruppe der Patienten mit stärkerer Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen nachweisen. Daher ist auch im intensivmedizinischen Patientenkollektiv ein Zusammenhang zwischen dem Phasenwinkel α und der Mortalität der Patienten wahrscheinlich.

Faisy et al. untersuchte an kritisch kranken Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankung den Unterschied der auf BIA basierenden, mit Formeln errechneten aktiven Zellmasse und des Verhältnisses von extrazellulärem zu intrazellulärem Wasser in einer Gruppe von nicht ventilierten und einer Gruppe von beatmeten Patienten. Hier zeigte sich, dass in der Gruppe der beatmeten Patienten die aktive, durch Impedanz berechnete Zellmasse kleiner war und das Verhältnis von durch Impedanz berechneter extra- zu intrazellulärer Flüssigkeit größer war, als bei den nicht beatmeten Patienten. Ein niedriger Anteil an durch BIA berechneter aktiver Zellmasse war mit einer erhöhten Mortalität verbunden.⁴²

Schaut man sich die Verteilung unserer Patienten im R/Xc-Vektorgramm an, fällt auf, dass auch diese Patienten ein nach den Lehren der BIVA eine niedrige Körperzellmasse anzeigendes Impedanzmuster aufweisen. Besonders die Patienten aus Gruppe 2 mit der stärkeren Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen liegen mit ihren Impedanzwerten auf der die Zellmasse anzeigende Achse nach rechts unten verschoben.

All diese Studien deuteten auf eine erhöhte Mortalität bei stärker vom Normalkollektiv abweichenden Impedanzwerten hin. Ob die Ganzkörperimpedanz ein vom SOFA-Score unabhängiger Prädiktor der Mortalität ist, lässt sich aus diesen Überlegungen nicht ableiten. Dies müsste in auf das Outcome fokussierten Studien untersucht werden.

5.3.6 Impedanz an verschiedenen Messzeitpunkten

Eine Verlaufsauswertung der Messzeitpunkte 1-6 ist nur eingeschränkt möglich, denn Patienten, die entlassen wurden, fielen aus den Messungen heraus. Einige Patienten wurden, weil therapeutische oder andere diagnostische Maßnahmen Vorrang hatten, nicht zu allen Messzeitpunkten mittels BIA untersucht. Die Verweildauer der zwei Patientengruppen war signifikant unterschiedlich, so dass mehr Patienten aus Gruppe 1 früher nicht mehr gemessen werden konnten, als die Patienten aus Gruppe 2.

Zu Beginn des Intensiv Aufenthaltes ist das Krankheitsgeschehen häufig akut und es hat sich mit größerer Wahrscheinlichkeit noch kein stabiler Zustand eingestellt. So finden die Messungen in den ersten Tagen in einem anderen Kontext statt, als die Messungen nach einer oder zwei Wochen. Als Beispiel sei die kumulative Bilanz seit Aufnahme angeführt. Während die Patienten zu M1 deutlich positiv bilanziert waren, konnten bei

den Patienten zu M5 häufiger eine ausgeglichene Bilanzierung festgestellt werden. Trotz dieser unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen konnten zu allen Messzeitpunkten ähnliche Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Es lässt sich vermuten, dass gerade nach längerer kritischer Erkrankung der, durch die Impedanzvektoren angezeigte, Verlust von Körperzellmasse dem klinischen Korrelat eines Muskelmasseverlustes entspricht. In weiteren Studien mit größerer Fallzahl und im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden des Muskelmasseverlustes sollte dies überprüft werden.

Ein Vergleich der Werte aus M4 mit Werten aus M1 ist bei allen Patienten, die zu M4 gemessen wurden, möglich.

Das gesamte Patientenkollektiv wich über die Zeit stärker vom Vergleichskollektiv ab, wobei wir für die Veränderung der Impedanz über die Zeit keine Signifikanz in der MANCOVA nachweisen konnten. Der Unterschied der Impedanzwerte der Gruppen 1 und 2 aufgeteilt nach Schwere der Organdysfunktionen zu Beginn des Aufenthaltes bleibt über die Zeit konstant erhalten, wird aber ebenfalls von anderen Einflussfaktoren wie der Kategorie der Grunderkrankung und dem Vorliegen von Ödemen verursacht. Dies bedeutet der Einfluss der Ausprägung von Inflammation und inflammationsassoziiertem Organversagen am Anfang des Aufenthaltes bestimmt zwar auch später die Gruppenunterschiede, nimmt aber keinen erheblichen Einfluss auf die Veränderung der Impedanz über die Zeit, da diese sich zumindest bei unserer Gruppengröße nicht in einem erheblichen Maße veränderte. Dies lässt sich unter anderem durch die Tatsache, dass initial schwerer betroffene Patienten unseres Kollektives auch zu einem späteren Zeitpunkt häufiger Inflammation und inflammationsbedingtes Organversagen aufwiesen erklären.

Im RXc-Vektorrafen fällt die breitere Streuung der Patienten der Gruppen an M4 im Vergleich zu M1 auf. Hieran wird ersichtlich, dass sich die Impedanz der Patienten unterschiedlich über die Zeit verändert hat, auch wenn die Mittelwerte sich nicht signifikant unterscheiden. Betrachtet man die Impedanzwerte im Verlauf in Bezug auf die zu M1 erstellten Ward-Cluster, erkennt man, dass die Gruppe 2 von M1 zu M4 in Cluster mit Impedanzwerten, die stärker vom Normalkollektiv abweichen, wandert.

In Gruppe 1 dagegen bleibt die Verteilung über die Cluster im Verlauf weitgehend konstant. Eher hat man den Eindruck, die Gruppe würde sich mit ihren Impedanzwerten in der Summe wieder an die Normalcluster annähern. Denkt man nun nicht in Clusterkategorien, sondern stellt den statistischen Vergleich über den Mittelwert her, wie das in der MANCOVA geschieht, sieht man, dass sich der Mittelwert der Impedanzwerte der gesamten Studienpopulation über die Zeit hinweg nicht signifikant verändert. Allerdings wird man über den Mittelwertsvergleich der Veränderung der Impedanz über die Zeit eventuell nicht gerecht.

Da es sich hier um verschiedene Denkansätze mit verschiedenen Fragestellungen handelt, widersprechen sich die Ergebnisse nicht. Im ersten Fall wird die Frage nach Mittelwertunterschieden der gesamten Studiengruppe über die Zeit und deren Abhängigkeit von zum Beispiel der Zugehörigkeit zu Gruppe 1 und 2, im zweiten Fall die Frage nach Clustermigration getrennt nach den Gruppen, behandelt.

Bei der Verlaufsmessung wurde ebenfalls die Gruppeneinteilung nach Schwere der kritischen Erkrankung innerhalb der ersten vier Tage vorgenommen. Auch wenn die Gruppenunterschiede zu beiden Messzeitpunkten signifikant waren, konnte nur eine marginale Abhängigkeit der Veränderung der Impedanz über die Zeit von der Schwere der kritischen Erkrankung in den ersten 4 Tagen bewiesen werden. Bei einer Gruppenaufteilung, in die der gesamte Zeitraum der Beobachtung eingeflossen wäre oder bei einer größeren Patientenzahl, hätte der Beweis der Abhängigkeit der Veränderung der Impedanz über die Zeit von der Ausprägung der Inflammation und des inflammationsassoziierten Organversagen vielleicht gelingen können. Andererseits waren bei den Patienten, die in Gruppe 1 fielen, ein SOFA-Score ≥ 8 und die SIRS-Kriterien an prozentual weniger Tagen bis zu Messung M4 erfüllt als in Gruppe 2. Sie waren also auch an den auf den Tag 4 folgenden Tagen weniger schwer krank als die Patienten der Gruppe 2. Um dieses Phänomen genauer zu untersuchen, sind Studien mit dem primären Endpunkt „Veränderung der Ganzkörperimpedanz über die Zeit in Abhängigkeit von der Schwere der kritischen Erkrankung“ notwendig.

5.4 Abhängigkeit der BIA von anthropometrischen Gegebenheiten

Die Größe der Bioimpedanz-Vektoren und der Phasenwinkel alpha werden durch die anthropometrischen Gegebenheiten Geschlecht, BMI und Alter maßgeblich beeinflusst.
58,60,81

Dadurch, dass große Vergleichskollektive existieren, konnten unsere intensivmedizinischen Patienten einem in Geschlecht, BMI und Alter übereinstimmenden Normkollektiv gegenübergestellt werden. Über die Transformation zu Z-Werten der Impedanzparameter wurden die Patienten untereinander und mit über BMI, Alter und Geschlecht gematchten gesunden Probanden vergleichbar.

5.4.1 Körpergewicht und Hydratationsstatus

Das Körpergewicht eines kritisch kranken Patienten kann sich auf Grund von Flüssigkeitsretention oder negativer Flüssigkeitsbilanz über die Zeit stark verändern. In unserer Studie waren weit mehr als die Hälfte der Patienten bis zum Messzeitpunkt 1 positiv bilanziert. Dies bedeutet, dass bei einigen unserer Patienten ein erhöhtes, durch Flüssigkeitsretention zustande gekommenes Körpergewicht zum Messzeitpunkt 1 vorlag.

Allerdings ist die Flüssigkeitsbilanz für die Gewichtsveränderung in kritisch kranken Patienten nicht der beste Prädiktor. In der Studie von Roos et al. konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen den Perspiratio korrigierten Flüssigkeitsbilanzen und der Gewichtsveränderung hergestellt werden.⁸² Eine Korrektur des Körpergewichtes je nach verzeichneter Flüssigkeitsbilanz hätte vor diesem Hintergrund sowie bei unklarem prästationärem Volumenmanagement keinen Sinn ergeben.

5.4.2 Hydratationsstatus, BMI-Kategorien und Impedanz

Unsere Patienten wurden BMI-Kategorien zugeordnet. Ein Teil der Patienten wurde wegen stark positiver Flüssigkeitsbilanz einer höheren BMI-Kategorie zugeordnet, als das ohne Flüssigkeitsretention der Fall gewesen wäre. Die Patienten mit Überwässerung weisen durch diese Zuordnung höhere Z-Werte der Impedanz auf, als wenn man sie in die Kategorie ihres, in der Studie nicht erhebbaren Ausgangsgewichts, eingeordnet hätte. Ein höherer BMI geht in gesunden Probanden mit niedrigeren R und Xc-Werten einher,⁵⁸ daher wurden die Impedanzwerte der Patienten mit durch Flüssigkeitsretention bedingtem hohem BMI eher näher an das Vergleichskollektiv

gebracht und fielen weniger pathologisch aus als dies bei der Anwendung eines BMIs ohne Flüssigkeitsretention der Fall gewesen wäre. Die Flüssigkeitsbilanz zu allen Messzeitpunkten unterscheidet sich in den beiden Studiengruppen 1 und 2 nicht signifikant. Es liegt ein ähnlicher Effekt in beiden Studiengruppen vor.

Das Aufrechterhalten einer ausreichenden Perfusion durch Flüssigkeitsgabe ist Teil der Therapie bei, durch einen Schock bedingten, niedrigen Blutdruckwerten und dadurch auch Teil des Verlaufes einer kritischen Erkrankung auf der Intensivstation. Das Ziel der Studie war es, die Ganzkörperimpedanz in einem heterogenen Kollektiv kritisch Kranker auf der Intensivstation darzustellen. Eine Erhebung des Körpergewichts ohne den Einfluss der Volumentherapie ist bei kritisch kranken Patienten nicht möglich.

5.5 BIA und andere Methoden der Messung von Körperzusammensetzung

Gerne hätten wir die BIA mit anderen Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung verglichen.

Goldstands in der Bestimmung der Körperzusammensetzung wie zum Beispiel die Dual-Röntgen-Absorptiometrie zur Bestimmung der Fettfreien Masse, die Deuterium Dilutionsmethode für das Gesamtkörperwasser, die Bestimmung des Ganzkörperkaliums zur Bestimmung der Körperzellmasse oder gar das Unterwasserwiegen⁸³ sind zeit- und kostenintensive Methoden, welche sich zudem im Rahmen des klinischen Alltages vor allem bei hämodynamisch instabilen Patienten nicht durchführen lassen.

In unserer Beobachtungsstudie konnten solche Daten nicht erhoben werden. Interessant wäre es, in einer prospektiven Studie, die Werte der BIA mit Dilutionsmethoden im kritisch Kranken zu vergleichen. Zu beachten wäre hier allerdings eine potentielle Verfälschung der Ergebnisse im Dilutionsverfahren durch die Veränderung der Diffusionsschranken im kritisch Erkrankten.⁸³

Die Trizepsfaltendicke, der Oberarmumfang, sowie die, aus diesen beiden Parametern errechnete, obere Armmuskelfläche können den Grad einer Malnutrition definieren.^{84,85} Eindeutige Limitationen dieser Methode stellen Adipositas, Ödeme in den Extremitäten und die Untersucherabhängigkeit dar.⁸⁶ Bei Personen die mehr als 150% des idealen

Körpergewichts wiegen, unterscheidet sich die anthropometrisch gemessene Armmuskelfläche von radiologisch erhobenen Werten um bis zu über 50%.⁸⁷ In 31.3% der Messungen in unserer Studie lagen Ödeme an den Extremitäten vor, so dass die Trizepsfaltenmessung und der Oberarmumfang keine validen Vergleichsuntersuchungen waren. Außerdem konnte in vorangegangenen Studien an kritisch Kranken kein signifikanter Zusammenhang zwischen den durch BIA errechneten Körperkompartimenten und anthropometrischen Messungen, wie die Trizepsfaltenmessung oder dem Oberarmumfang, festgestellt werden.⁴² Für die in unserer Studie gewonnenen Daten bedeutet dies, dass wir zwar eine Abhängigkeit der Impedanz von der Ausprägung der Inflammation und des inflammationsassoziierten Organversagens nachweisen konnten, aber nicht klar sagen können wie stark der vorbestehende Ernährungsstatus die Impedanz unserer Patienten beeinflusst hat.

5.6 Einflussfaktoren auf die BIA

Beim Messen der Ganzkörperimpedanz kann von einem Fehler von 2-3% Messgenauigkeit ausgegangen werden.⁸³ Außer diesem intrinsischen Fehler können nicht standardisierte Messbedingungen zu Veränderungen der BIA-Werte führen. Um den Fehler der BIA möglichst gering zu halten, existieren Empfehlungen zur Standardisierung der Messbedingungen³⁵, nach welchen wir uns richteten.

5.6.1 Abhängigkeit von Position des Patienten und Impedanz

Impedanz wird durch die Lage des Patienten und die Zeit, in der er schon in einer bestimmten Position verbracht hat, beeinflusst.⁸⁸ Da die Impedanz hauptsächlich von den Körperteilen mit geringem Durchmesser hervorgerufen wird⁸⁹, muss eine Änderung des Blutgehaltes in den Beinen zu einer Änderung der Impedanz führen. Das Normalkollektiv wurde nach einer Liegezeit von 10min gemessen^{58,90}, während die Patienten der vorliegenden Studie Stunden bis Tage im Bett verbracht hatten. Die Resistanz bei 50kHz steigt beim 60-minütigem Liegen nach stehender Position um 3% an. Nach vierstündigem Liegen ist die Impedanz um ca. 7% höher, im Vergleich zum Ausgangswert, der direkt nach dem Hinlegen erhoben wird.⁵⁰ Nach 10-minütigen Liegen kommt es zu einer Erhöhung der Impedanz, im Vergleich zum Stehen von ca. 1%.⁹¹ Die Abweichungen des gemessenen Intensivkollektives waren trotz und nicht wegen dieses Einflusses signifikant, denn die Impedanz war bei fast allen Intensivpatienten im

Vergleich zu den Gesunden deutlich herabgesetzt. Es ist anzunehmen, dass die Werte bei einigen Patienten durch längeres Liegen leicht in Richtung höherer Impedanzwerte verschoben wurden.

Verhindert das Abspreizen der Beine oder der Arme den Kontakt mit dem Rumpf oder dem anderen Bein nicht, wird die Messung auf einer nassen Unterlage durchgeführt, resultieren Messfehler von bis zu 40%.⁹¹ In unseren Untersuchungen wurden diese Messfehler nicht begangen.

5.6.2 Körpertemperatur und Impedanz

Die Impedanz wird von der Körpertemperatur und, vor allem, von der Temperatur der Haut beeinflusst. Steigt die Temperatur der Haut wird die Impedanz kleiner. Geht man von einer Hauttemperatur 29,3°C als Ausgangswert aus, führt eine Erhöhung der Hauttemperatur um 4°C zu einem Absinken der Impedanz um 5%. Ein Absinken der Hauttemperatur um 2°C zu einem Anstieg der Impedanz um ca. 2,5%.⁶⁶

Auf Grund dieser und ähnlicher Ergebnisse wird empfohlen die BIA bei Raumtemperatur beim leicht bekleideten Patienten durchzuführen. Auf den untersuchten Intensivstationen wird die Raumtemperatur konstant gehalten. Trotzdem wiesen einige Patienten eine veränderte Hauttemperatur auf. Dies liegt zum einen daran, dass Patienten mit Fieber oder Hypothermie nicht ausgeschlossen wurden. Zum anderen wurden Vasokonstriktoren, sei es im Verlauf einer Sepsis, zum kardiovaskulären Support oder zum Sicherstellen eines hochnormalen Blutdrucks im Rahmen einer cerebralen Ischämie eingesetzt. Dies führt zu einer Herabsetzung der kapillären Perfusion und damit auch zu einer peripheren Temperaturerniedrigung. Diese Phänomene sind Teil von intensivmedizinischen Erkrankungsbildern, beziehungsweise deren Therapien. Sie wurden um die Impedanzwerte von kritisch Kranken zu beschreiben nicht ausgeklammert. Man muss sich dieser Phänomene bei der Interpretation der Impedanzparameter der Patienten unter Intensivtherapie bewusst sein. In unserer Arbeit wurde die Körpertemperatur zum Messzeitpunkt erhoben, zu den einzelnen Messzeitpunkten dargestellt und in den Analysen als Einflussfaktor eingerechnet. Die Fragestellung, ob sich die Ganzkörperimpedanz von Patienten des Normalkollektives von der Ganzkörperimpedanz der Patienten mit kritischer Erkrankung unterscheidet und ob sich die Impedanzparameter von Patienten mit schwererer kritischer Erkrankung von denen der Patienten mit leichter kritischer Erkrankung

unterscheiden, konnte, trotz des Einflusses der Körpertemperatur, mit Ja beantwortet werden.

Die Körpertemperatur verändert sich nicht immer konkordant zur Hauttemperatur. Die Temperatur der Haut wurde nicht erhoben, so dass ein Einfluss der Hauttemperatur auf unsere Messergebnisse nicht ausgeschlossen ist.

5.6.3 Nahrungsaufnahme und Impedanz

Messungen der Bioimpedanz werden am acht Stunden nüchternen Patienten empfohlen. Patienten müssen auf der Intensivstation aus vielen Gründen nüchtern sein. Dadurch werden die errechneten Kalorienziele häufig nicht erreicht.^{92, 93} Beim gesunden Probanden senkt sich die Impedanz nach Einnahme eines Mahls innerhalb von vier Stunden um 3%.⁹⁴ In Untersuchungen an Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung wurde eine Abnahme der Impedanz nach der zweiten Stunde, bis zum Ende der dritten Stunde nach Verzehr einer Mahlzeit, um 1-2% und eine Normalisierung der Impedanz weitere zwei Stunden auf das Ausgangsniveau beobachtet.⁹⁵ Bei den Impedanzmessungen, die in dieser Studie ausgewertet wurden, hat man aus Gründen der Durchführbarkeit und um dem Patienten keine zusätzliche Belastung aufzuerlegen, auf die Einhaltung der Nüchternheit verzichtet. Eine leichte Beeinflussung der in den beiden Patientenkollektiven gemessenen Impedanzwerte durch Nichtnüchternheit lässt sich also nicht ausschließen, ist unseres Erachtens aber mit einem Absinken der Impedanz um circa 3 % nach Einnahme des Mahls vernachlässigbar gering.

5.6.4 Körperwassergehalt und Impedanz

Da im menschlichen Körper die elektrische Leitfähigkeit von dem Wassergehalt und der Konzentration der leitenden Ionen abhängig ist, beeinflussen Änderungen in der Elektrolyt- und Flüssigkeitsbalance die Ganzkörperimpedanz.

31,3% der Messungen wurden an Patienten mit klinisch erfassbaren Ödemen durchgeführt. Nicht durch Trauma entstandene Ödeme wurden als Teil der kritischen Erkrankung verstanden und stellten kein Ausschlusskriterium dar. Das Vorhandensein von Ödemen und die kumulative Flüssigkeitsbilanz flossen als adjustierende Kovariaten in die statistischen Analysen ein. Hiermit konnte der Bias dieser Faktoren umgangen werden.

Betrachtet man die Lage der Impedanzwerte im RXc-Graphen, befinden sich viele unserer Patienten links unterhalb des Normalkollektivs. Dies zeigt zum einen eine verminderte Zellmasse, zum anderen einen erhöhten Wassergehalt des Körpers an.^{96, 24} Bei Gewichtsveränderungen kritisch Kranker, die meist durch Alteration des Hydratationszustandes verursacht werden, bestehen Beziehungen dieser Veränderungen zur Veränderung der Resistanz. Veränderungen der Resistanz korrelieren mit den Schwankungen des Körpergewichts. Diese Korrelation besteht ab circa 3kg Gewichts Differenz, die allerdings interindividuell verschieden ausgeprägt ist.⁸² Roos und Kollegen untersuchten die Übereinstimmung von, mittels Bioimpedanz über Regressionsformeln errechnetem, totalen Körperwasser, mit dem klinischen Urteil von Ärzten zur Einteilung kritisch kranker Patienten in die Kategorien dehydriert, euvolaem und ödematös. Das mittels Bioimpedanz über Regressionsformeln errechnete totale Körperwasser besitzt nach ihrer Studie eine Sensitivität von 85% und eine Rate falsch Positiver von 20% für die Vorhersage einer Dehydratation. Es lag eine Sensitivität von 90% sowie eine Rate falsch Positiver von 23% für die Vorhersage von Ödemen in kritisch Kranken vor.⁹⁷

In der BIVA korrespondiert ein erhöhter zentraler Venendruck (ZVD) von über 12 mmHg in 93% der Intensivpatienten mit einem nach hinten gerichtetem, verkürztem Bioimpedanz-Vektor, der sich unterhalb der 75% Toleranzellipse des jeweiligen Vergleichskollektivs befindet.³⁸ Diese Lokalisation im BIVA-Vektorgramm trat bei vielen unserer Patienten bei mehr Patienten aus Gruppe 2 als Gruppe 1 auf. Hierdurch spiegelt sich ein erhöhter Flüssigkeitsgehalt der Körper wieder.

Die Abhängigkeit der Impedanz von Länge und Durchmesser ist der Grund, warum die Impedanz zu etwa 90% in den Extremitäten und nur zu etwa 10% im Stamm erzeugt wird.²¹ Durch diese Tatsache wird die Bedeutung peripherer Ödeme für die Ganzkörperimpedanz deutlich. Lokalisierte Ödeme senken die segmentale und auch die ganzkörperliche Impedanz auf der Seite des Ödems. Weist ein Patient ein durch Trauma ausgelöstes Ödem an einer Extremität auf, kann die Impedanz ohne Beeinflussung der Messergebnisse auf der anderen Seite gemessen werden.⁹⁸

Nach nicht publizierten Daten weisen Patienten mit Dyspnoe kardialer Ursache schon in der Grauzone des Biomarkers NT-proBNP mit Flüssigkeitsüberladung einhergehende BIVA Muster auf.⁹⁹ Maisel et al. untersuchte den Nutzen von wiederholter, kombinierter Messung von BNP und BIVA im Management der Therapie vom akuten Herzversagen. In der Gruppe mit erhöhten BNP-Werten bei Entlassung liegt häufiger ein durch die BIVA als hyperhydrierter eingestufte Flüssigkeitsstatus vor.¹⁰⁰

Anhand der hier zusammengetragenen Studien lässt sich sagen, dass BIVA ein sensitiver Marker für den Hydratationsstatus eines Patienten ist.

Auch in unserer Studie konnten wir das Vorhandensein von Ödemen als einen signifikanten Einflussfaktor auf die Impedanz identifizieren. Die Analysen wurden auch nach dem Vorhandensein von Ödemen adjustiert, so dass die dargestellten Ergebnisse diesen Einflussfaktor berücksichtigen und trotz teilweisem Vorhandensein von Ödemen Geltung besitzen.

5.6.5 Serumelektrolyte und Impedanz

Die Resistanz einer Flüssigkeit korreliert positiv mit der Konzentration von Natriumionen. Ändert sich die Konzentration von Natriumionen im Plasma um 5% ändert sich die Resistanz um etwa 2.6%.⁸⁸ Nimmt man einen Normalbereich von 130-145mmol/l an, beträgt die Veränderung der Resistanz durch die Serumnatriumkonzentration innerhalb dieser Spanne nach der Formel von Roos et al. maximal etwa 6.8%. Achtzig Prozent der Messungen, die in unsere Erhebung eingeschlossen sind, wurden bei Plasmanatriumkonzentrationen von 132-151 mmol/l gemessen. Einige der neurologischen Patienten wiesen während der Messungen niedrige Serumnatriumwerte auf. Die Spanne zwischen dem Maximum und dem Minimum der Natriumkonzentration im Blut betrug 43mmol/l. Wenn die Ergebnisse von Roos et al. auf diese Spannweite angewendet werden, entspricht das einer maximalen Variabilität der Resistanz auf Grund von Unterschieden der Natriumkonzentration von ca. 18.8%. Es ist davon auszugehen, dass im gesunden Vergleichskollektiv signifikant weniger pathologisch veränderte Serumelektrolytkonzentrationen zum Zeitpunkt der Messung bestanden.

Die Serumnatriumkonzentration am Tag der Messung wurde adjustierend mit in die Berechnungen einbezogen. Die Ergebnisse der Gruppenunterschiede blieben trotz der unterschiedlichen Serumnatriumkonzentrationen der Patienten zu Messzeitpunkt 1 bis 3

signifikant. Zum Messzeitpunkt 4 und 5 scheint die Serumnatriumkonzentration allerdings eine gewichtigere Ursache der Gruppenunterschiede als die Gruppenaufteilung an sich zu sein.

5.6.6 Potentieller Einfluss von Membranveränderungen

Die Reaktanz ist abhängig von den kapazitiven Eigenschaften der Zellmembran.¹⁸ Sind Zellmembranen, wie zum Beispiel durch oxidativen Stress während einer kritischen Erkrankung geschädigt, können diese wahrscheinlich nicht mehr im gleichen Ausmaß als Kondensator fungieren und es kommt zu einer erniedrigten Reaktanz. Zudem geht ein niedriges Membranpotential möglicherweise mit einer herabgesetzten Impedanz, besonders einer erniedrigten Reaktanz einher. Dieser Aussage geht die folgenden logischen Überlegungen voraus: Je größer die Kapazität desto kleiner die Reaktanz. Die Kapazität nimmt wiederum mit zunehmender Ladungsmenge zu und mit zunehmender Spannung ab.^{101,102} Tritt bei einem Verbund von Zellen ein niedrigeres Nernstpotential auf, liegt also eine niedrigere Spannung vor, dann erhöht sich die Kapazität und die Reaktanz erniedrigt sich. Die Reaktanz wird demnach auch vom Membranpotential an sich beeinflusst. Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Membranpotential und der BIA beweisen, existieren nicht. Es ist daher nicht klar, in welcher Weise, mit welcher Stärke sich der beschriebene Effekt in den gemessenen Impedanzwerten niederschlägt. Interessant wären künftige Studien, die die Größe dieses Effektes analysieren.

Die Na/K-ATPase hält das Membranpotential aufrecht. Faktoren wie die zytoplasmatische Natriumkonzentration, Adrenalin, Noradrenalin, Insulin und weitere, welche die Aktivität, beziehungsweise die Anzahl der Na/K-ATPasen beeinflussen¹⁰³, werden über diesen Weg auch das Ruhemembranpotential verändern.

Die Aktivität der Na/K-ATPase beeinflusst die Konzentration von Laktat im Serum.¹⁰⁴ In weiteren Studien sollte der Zusammenhang zwischen der Serum Laktatkonzentration oder auch der regionalen Laktatkonzentration, gemessen durch Mikrodialyse, mit der gesamten oder regionalen Bioimpedanz ergründet werden.

In einer kleinen Gruppe von schwer kranken Patienten konnte ein erhöhtes Ruhemembranpotential gegenüber weniger schwer Kranken und Gesunden festgestellt werden.¹⁰⁵ Durch das erhöhte Ruhemembranpotential sind auch die kapazitiven

Eigenschaften der Zellmembran verändert. Welchen Einfluss dies auf die gemessenen BIA-Werte hat bleibt unklar.

5.6.7 Einfluss von Therapie auf Impedanz

Durch die zur hämodynamischen Stabilisierung eingesetzten Vasokonstriktoren wie zum Beispiel Noradrenalin kommt es zu einem verminderten Blutfluss in der Haut¹⁰⁶, wodurch der Wärmeaustausch und die Hauttemperatur herabgesetzt sein können. Auch die, zur Therapie des Hirnödems eingesetzte, periphere Kühlung beeinflusste die Hauttemperatur der betroffenen Patienten. Eine erniedrigte Hauttemperatur erhöht die Ganzkörperimpedanz in der oben dargestellten Weise.⁶⁶

Intravasale Volumengabe ist Teil der intensivmedizinischen Therapie. Durch ihre Auswirkungen auf den Flüssigkeitsgehalt des Körpers kann sie die vorangehend beschriebenen Auswirkungen auf die Impedanz haben. Wird isotone Kochsalzlösung infundiert sinkt die Ganzkörperimpedanz.¹⁰⁷

Schleifendiuretika sind häufig eingesetzte Medikamente. Bei Patienten die 40mg Furosemid einnahmen, konnten in der Studie von Schols et al. keine signifikanten Veränderungen der Resistanz über den Tag festgestellt werden. Die durch den Übergang von Nüchternheit zur Nichtnüchternheit verursacht Absenkung der Resistanz, welche bei Patienten ohne die Einnahme von Furosemid beobachtet wurde, war bei 12 von 20 Patienten unter Einnahme von Furosemid nicht zu beobachten.⁹⁵ Dies lässt eine sich aufhebende Wirkungen vermuten. Auf der Intensivstation werden häufig deutlich höhere Dosen meist parenteral appliziert. Eine Erhöhung der Impedanzwerte durch die gesteigerte Diurese bei höheren Dosen von Furosemid wurde nachgewiesen.¹⁰⁸

Die Resistanz nimmt mit der Abnahme der Konzentration von Albumin in vitro ab. Ähnliche Effekte lassen sich auch in vivo beobachten.¹⁰⁹ Bei Mangelnutrition kann das Albumin im Serum erniedrigt sein und wird häufig als Surrogatmarker für den Ernährungsstatus verwendet. In der Inflammation ist die Produktion von Albumin herunter reguliert, so dass bei Erkrankung die Albuminkonzentration nicht als guter Marker des Ernährungszustandes gilt.¹¹⁰ Wird im Rahmen einer Hypalbuminämie parenteral Albumin zugeführt, kann dies theoretisch die durch Erkrankung entstandenen Impedanzwerte in Richtung gesund verändern.

Therapieinduzierte Veränderungen der Impedanzwerte in unserem Studienkollektiv können wir nicht ausschließen.

5.7 Ausblick: Bedeutung der BIA für die Intensivstation

Durch die BIA ist es möglich eine qualitative Aussage über die elektrische Leitfähigkeit eines kritisch kranken Patienten zu tätigen. Bezieht man die Werte auf ein Normalkollektiv, wird deutlich, in wie weit sich der Patient von einem Gesunden unterscheidet. Durch die Anwendung der Theorie von A.Piccoli, die auf klinischen Beobachtungsstudien verschiedener Erkrankungsgruppen beruht²⁴, lassen sich qualitative Aussagen über die Körperzusammensetzung von Kranken treffen. In vielen Studien wurde der Einfluss des Hydratationszustandes auf die Impedanz untersucht.^{22,38,96,97,111}

Keine Studien existieren, die die Wertigkeit der BIVA zur Einschätzung der aktiven Zellmasse im kritisch kranken Patienten untersuchen. Die wenigen existierenden BIA-Studien beziehen sich auf die Anwendung von Formeln oder auf den Ruheenergieumsatz. Die Ergebnisse dieser Studien lassen die Aussage zu, dass die Körperzellmasse auch im kritisch Kranken einen Einfluss auf die Ganzkörperimpedanz hat.^{41,42} Die Aussagen der BIVA im Bereich des Hydratationszustandes erscheinen auf Grund der Studienlage valider, als die Aussagen bezüglich des Ernährungszustandes kritisch Kranker. Denkbar ist der Einsatz der BIVA als zusätzlicher Parameter im Volumenmanagement.¹⁰⁸

Um mehr über den Einfluss der Körperzellmasse auf die Ganzkörperimpedanz bei kritisch Kranken zu erfahren, wäre die Untersuchung der Bioimpedanz bei kritisch Kranken mit critical illness myopathy im Vergleich zu denen ohne diese Erkrankung interessant. Ein, bei der Erkrankung vermehrt auftretender, Verlust von Muskelmasse müsste durch einen niedrigen Phasenwinkel und durch einen Hauptvektor rechts, neben der größeren Achse des Vergleichskollektivs angezeigt werden.

Eine Abhängigkeit des via Kalorimetrie gemessenen Sauerstoffverbrauches von der mittels Bioimpedanz erhobenen Körperzellmasse existiert auch in kritisch kranken Patienten.⁴¹

Wird die, aus der BIA berechnete, Fettfreie Masse in die Harrison-Benedict-Gleichung eingeflochten, erhöht sich die Zahl des auf 10% akkurat errechneten Ruheenergiebedarfes in eine nicht selektierten Kollektiv Kranker um mehr als die Hälfte.¹¹² Ein potentieller Nutzen der BIA auf der Intensivstation ist die Verbesserung der Berechnung des Ruheenergiebedarfs und eine mögliche Anpassung der verabreichten Kalorienmenge. Ob dieses Vorgehen das Outcome der Intensivpatienten verbessert, wäre in weiteren Studien zu prüfen.

Bei stabilen Patienten auf der Intensivstation kann die BIA zur Identifikation krankheitsbedingter Mangelernährung genutzt werden.

In unserer Studie war eine herabgesetzte Impedanz, die durch ein ungünstiges Verhältnis von Reaktanz zu Resistanz charakterisiert war, mit einer schwereren kritischen Erkrankung verbunden. Da der zu Verwendung gekommene SOFA-Score ein Marker der Mortalität von kritisch Kranken ist, liegt die Vermutung nahe, auch die Bioimpedanz könne als prognostischer Marker für das Outcome kritisch Kranker dienen. Dies sollte in auf das Outcome fokussierten Studien evaluiert werden.

Die Bioimpedanzanalyse kann auf der Intensivstation mit den oben beschriebenen Zielen, unter Berücksichtigung der Limitationen, eingesetzt werden.

6 Literaturverzeichnis

- ¹ Reisner-Sénélar L. The birth of intensive care medicine: Björn Ibsen's records. *Intensive Care Med* 2011; 37 (7): 1084-6.
- ² Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20 (6): 864-74.
- ³ Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al.. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010; 28 (8): Doc14.
- ⁴ Vincent J-L. Organ dysfunction in patients with severe sepsis. *Surg Infect* 2006; 7, Suppl 2: 69-72.
- ⁵ Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt G et al.. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (2): 1065-71.
- ⁶ Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL et al.. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34 (2): 344-53.
- ⁷ Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med* 2008; 34 (9): 1654-61.
- ⁸ Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270 (24): 2957-63.
- ⁹ Vincent J-L, Moreno R, Takala J et al.. 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; 22 (7): 707-10.

- ¹⁰ Vincent J-L, de Mend A, Cantraine F et al.. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on 'sepsis-related problems' of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26 (11): 1793-1800.
- ¹¹ Hassen TA, Pearson S, Cowled PA, Fitridge RA. Preoperative nutritional status predicts the severity of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (6): 696-702.
- ¹² Zamora RJ, Chavin H, Regazzoni CJ. Nutritional status, systemic inflammatory response syndrome and mortality in the elderly hospitalized patient. *Medicina (B Aires)* 2010 ;70 (3): 233-9.
- ¹³ Giner M, Laviano A, Meguid M. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcome in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996; 12 (1): 23-9.
- ¹⁴ Sungurtekin H u. a. Nutrition assessment in critically ill patients. *Nutr Clin Pract* 2008; 23 (6): 635-41.
- ¹⁵ Pichard C, Kyle UG, Morabia A. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. *Am J Clin Nut* 2004; 79 (4): 613-8.
- ¹⁶ Thomasset MA. Bioelectric properties of tissue. Impedance measurement in clinical medicine. Significance of curves obtained. *Lyon Méd* 1962; 94: 107-118.
- ¹⁷ Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969; 27 (4): 531-4.
- ¹⁸ Kyle UG, Bosaeus I, de Lorenzo A et al.. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23 (5): 1226-43.
- ¹⁹ Dittmar M, Reber H. New equations for estimating body cell mass from bioimpedance parallel models in healthy older Germans. *Am J Physiol. Endocrinol Metab* 2001; 281 (5): E1005-14.
- ²⁰ Kotler DP, Burastero S, Wang J et al.. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (3): 489S-97S.
- ²¹ Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure?. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (3): 388S-96S.

- ²² Piccoli A, Rossi B, Pillon L. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994; 46 (2): 534-9.
- ²³ Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 2002; 18 (2): 153-167.
- ²⁴ Piccoli A. Patterns of bioelectrical impedance vector analysis: learning from electrocardiography and forgetting electric circuit models. *Nutrition* 2002; 18 (6): 520-1.
- ²⁵ Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA et al.. Body composition assessment of athletes using bioelectrical impedance measurements. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; 30 (4): 434-40.
- ²⁶ McDonald, Chanduvi B, Velarde G et al.. Bioimpedance monitoring of rehydration in cholera. *Lancet* 1993; 341 (8852): 1049-51.
- ²⁷ Piccoli A, Codognotto M, di Pascoli L et al.. Body mass index and agreement between bioimpedance and anthropometry estimates of body compartments in anorexia nervosa. *JPEN. J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29 (3): 148-56.
- ²⁸ Norman K, Smoliner C, Valentini L et al.. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality?. *Nutrition* 2007; 23 (7-8): 564-9.
- ²⁹ Pirlich M, Schütz T, Norman K et al.. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25 (4): 563-72.
- ³⁰ Ray DE, Matchett S, Baker K et al.. The effect of body mass index on patient outcomes in a medical ICU. *Chest* 2005; 127 (6): 2125-31.
- ³¹ Pirlich M, Müller MJ, Schwenk A et al.. Leitlinien DGEM Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernaehr Med* 2003; 28 (Supp1): S10-S25.
- ³² Kondrup J, Allison SP, Elia M et al.. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22 (4): 415-21.
- ³³ Isabel M, Correia TD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22 (3): 235-9.
- ³⁴ Amaral TF, Matos L, Tavares MM. The economic impact of disease-related malnutrition at hospital admission. *Clin Nutr* 2007; 26 (6): 778-84.

- ³⁵ Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo A et al.. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23 (6): 1430-53.
- ³⁶ Thibault R und Pichard C. Nutrition and clinical outcome in intensive care patients. *Cur Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13 (2): 177-83.
- ³⁷ Schefold JC, Bierbrauer J, Weber-Carstens S. Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) and muscle wasting in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle* 2010; 1 (2): 147-57.
- ³⁸ Piccoli A, Pittoni G, Facco E et al.. Relationship between central venous pressure and bioimpedance vector analysis in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28 (1): 132-7.
- ³⁹ Di Somma S, Gori CS, Grandi T et al.. Fluid assessment and management in the emergency department. *Contrib to Nephrol* 2010; 164: 227-36.
- ⁴⁰ Basso F, Berdin G, Virzi GM et al.. Fluid Management in the Intensive Care Unit: Bioelectrical Impedance Vector Analysis as a Tool to Assess Hydration Status and Optimal Fluid Balance in Critically Ill Patients. *Blood Purif* 2013; 36 (3-4): 192-9.
- ⁴¹ Frankenfield DC, Cooney RN, Simth JS et al.. Bioelectrical impedance plethysmographic analysis of body composition in critically injured and healthy subjects. *Am J Clin Nutr*; 69 (3): 426-31.
- ⁴² Faisy C, Rabbat A, Kouchakji B et al.. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2000; 26 (5): 518-25.
- ⁴³ Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. *Clin Nutr* 2005; 24 (5): 830-8.
- ⁴⁴ Schwenk A, Beisenherz A, Römer K et al.. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (2): 496-501.
- ⁴⁵ Slinde F, Grönberg A, Engström C et al.. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005; 99 (8): 1004-9.
- ⁴⁶ Gupta D, King J, Dahlk S et al.. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer“, *BMC Cancer* 2008; 9: 249.

- ⁴⁷ Gupta D, Lammers C, Vashi P et al.. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009; 9:37.
- ⁴⁸ Ali NA, O'Brien J, Hoffmann S. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (3): 261-8.
- ⁴⁹ Norman K, Pirlich M, Sorensen J et al.. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* 2009; 28 (1): 78-82.
- ⁵⁰ Roos AN, Frölich M, Westendorp RG et al.. Tetrapolar body impedance is influenced by body posture and plasma sodium concentration. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46 (1): 53-60.
- ⁵¹ Valentini L, Eggers J, Ockenga J et al.. Association between intestinal tight junction permeability and whole-body electrical resistance in healthy individuals: a hypothesis. *Nutrition* 2009; 25 (6): 706-14.
- ⁵² Schwenk A, Elia M, Ward LC et al.. Bioelectrical impedance analysis predicts outcome in patients with suspected bacteremia. *Infection* 1998; 26 (5): 277-82.
- ⁵³ Almeida Azevedo ZM, Cox Moore D, Alves de Matos F. Bioelectrical impedance parameters in critically ill children: Importance of reactance and resistance. *Clin Nutr* 2013; 32: 824-9.
- ⁵⁴ Máttar JA. Application of total body bioimpedance to the critically ill patient. *Brazilian Group for Bioimpedance Study. New Horiz* 1996; 4 (4): 493-503.
- ⁵⁵ Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States. *Nutrition* 2002; 18 (2): 153-67.
- ⁵⁶ Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A et al.. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (2): 269-70.
- ⁵⁷ Piccoli A, Rossi B, Pillon L et al.. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis. *Kidney Int* 1994; 46 (2): 534-9.
- ⁵⁸ Bosy-Westphal A, Danielzik S; Dörhöfer R et al.. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1): 60-8.
- ⁵⁹ Piccoli A. Whole body--single frequency bioimpedance. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 150-61.

- ⁶⁰ Bosy-Westphal A, Danielzik S; Dörhöfer R et al.. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30 (4): 309-316.
- ⁶¹ Nutrigard M, Technische Daten, Data Input (2008).
- ⁶² Pirlich M, Krüger A, Lochs H. BIA-Verlaufsuntersuchungen: Grenzen und Fehlermöglichkeiten. Aktuel Ernaehr Med 2000; 25: 64-9.
- ⁶³ Data Input GmbH. Das BIA-Kompendium. Data Input GmbH, Ausgabe 3, 2005: 47.
- ⁶⁴ Piccoli A, Pastori G, Guizzo M et al.. Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. Kidney Int 2005; 67 (1): 301-13.
- ⁶⁵ Ferreira FL, Bota DP, Bross A et al.. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA 2001; 286 (14): 1754-8.
- ⁶⁶ Gudivaka R, Schoeller D, Kushner RF. Effect of skin temperature on multifrequency bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol 1996; 81 (2): 838-45.
- ⁶⁷ Bühl A. SPSS Einführung in die moderne Datenanalyse, 12. aktualisierte Auflage. Person Studium 2010; 418.
- ⁶⁸ Wernecke K. Angewandte Statistik für die Praxis. Addison-Wesley Publishing Company 1995; 185.
- ⁶⁹ Alberti C, Brun-Buisson, Burchadi H et al.. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28 (2): 108-21.
- ⁷⁰ Taccone FS, Artigas A, Sprung C et al.. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. Crit Care 2009; 13 (1): R15.
- ⁷¹ Toso S, Piccoli A, Gusella M et al.. Bioimpedance vector pattern in cancer patients without disease versus locally advanced or disseminated disease. Nutrition 2003; 19 (6): 510-4.
- ⁷² Ott M, Fischer H, Polat H et al.. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection: Official Publication of the International Retrovirology Association. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 9 (1): 20-5.

- ⁷³ Norman K, Smoliner C, Kilbert A et al.. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. *Br J Nutr* 2008; 100 (3): 590-5.
- ⁷⁴ Norman K, Stobäus N, Zocher D et al.. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (3): 612-9.
- ⁷⁵ Bozzetto S, Piccoli A, Montini G. Bioelectrical impedance vector analysis to evaluate relative hydration status. *Pediatric Nephrol* 2010; 25 (2): 329-34.
- ⁷⁶ Kriege M, Brekelmans C, Boetes C et al.. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *New Eng J Med* 2004; 351 (5): 427-37.
- ⁷⁷ Scheltinga MR, Jacobs DO, Kimbrough TD et al.. Identifying body fluid distribution by measuring electrical impedance. *J Trauma* 1992; 33 (5): 665-70.
- ⁷⁸ Kreymann G, Paplow N, Muller C. Relation of total body reactance to resistance as predictor of mortality in septic patients. *Crit Care Med* 1995; 23(Suppl): A49.
- ⁷⁹ Minne L, Abu-Hanna A, De Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12 (6): R161.
- ⁸⁰ Selberg O und Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86 (6): 509-16.
- ⁸¹ Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J et al.. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1): 49-52.
- ⁸² Roos AN, Westendrop RG, Frölich M et al.. Weight changes in critically ill patients evaluated by fluid balances and impedance measurements. *Crit Care Med* 1993; 21 (6): 871-7.
- ⁸³ Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev* 2000; 80 (2): 649-80.
- ⁸⁴ Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34 (11): 2540-5.

- ⁸⁵ Burden ST, Sroppard E, Shaffer E et al.. Can we use mid upper arm anthropometry to detect malnutrition in medical inpatients? A validation study. *J Hum Nutr Diet* 2005; 18 (4): 287-94.
- ⁸⁶ World Health Organization Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Genf: Report of a WHO Expert Committee. Geneva 1995.
- ⁸⁷ Heymsfield SB, Olafson RP, Kutner MH et al.. A radiographic method of quantifying protein-calorie undernutrition. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 693-702.
- ⁸⁸ Roos AN, Westendorp RG, Frölich M et al.. Tetrapolar body impedance is influenced by body posture and plasma sodium concentration. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46 (1): 53-60.
- ⁸⁹ Patterson R, Ranganathan C, Engel R et al.. Measurement of body fluid volume change using multisite impedance measurements. *Med & Biol Eng Comput* 1988; 26 (1): 33-7.
- ⁹⁰ Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 1992; 11 (2): 199-209.
- ⁹¹ Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (3): 423S-7S.
- ⁹² Drover JW, Cahill N, Kutsogiannis J et al.. Nutrition therapy for the critically ill surgical patient: we need to do better!. *JPEN. J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34 (6): 644-52.
- ⁹³ Reid C. Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *J Hum Nutr Diet*: 2006; 19 (1): 13-22.
- ⁹⁴ Deurenberg P, Weststrate JA, Paymans I et al.. Factors affecting bioelectrical impedance measurements in humans. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42 (12): 1017-22.
- ⁹⁵ Schols AM, Dingemans AM, Soeters PB et al.. Within-day variation of bioelectrical resistance measurements in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 1990; 9 (5): 266-71.
- ⁹⁶ Nescolarde L, Piccoli A, Román A et al.. Bioelectrical impedance vector analysis in haemodialysis patients: relation between oedema and mortality. *Physiol Meas* 2004; 25 (5): 1271-80.
- ⁹⁷ Roos AN, Westendorp RG, Brand R et al.. Predictive value of tetrapolar body impedance measurements for hydration status in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1995; 21 (2): 125-31.

- ⁹⁸ Codognotto M, Piazza M, Frigatti P et al.. Influence of localized edema on whole-body and segmental bioelectrical impedance. *Nutrition* 2008; 24 (6): 569-74.
- ⁹⁹ Piccoli A. Bioelectric impedance measurement for fluid status assessment. *Contrib Nephrol* 2010; 164: 143-52.
- ¹⁰⁰ Valle R, Aspromonte N, Milani L et al.. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev* 2011; 16 (6): 519-29.
- ¹⁰¹ Jossinet J. Elementary electrodynamics. *Technol Health Care* 2008; 16 (6): 465-74.
- ¹⁰² Seibt W. *Physik für Mediziner*. Thieme Verlag 2003; 5.Auflage: 224-5.
- ¹⁰³ Clausen T. Role of Na⁺,K⁺-pumps and transmembrane Na⁺,K⁺-distribution in muscle function. The FEPS lecture - Bratislava 2007. *Acta Physiol (Oxf)* 2008; 192 (3): 339-49.
- ¹⁰⁴ Levy B, Gibot S, Franck P et al.. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365 (9462): 871-5.
- ¹⁰⁵ Cunningham JN, Carter NW, Rector FC et al.. Resting transmembrane potential difference of skeletal muscle in normal subjects and severely ill patients. *J Clin Invest* 1971; 50 (1): 49-59.
- ¹⁰⁶ Rote Liste[®] Service GmbH, Wirkstoff: Noradrenalin © 2011 Herausgeber und Verlag Frankfurt/Main.
- ¹⁰⁷ Chioloro RL, Gay LJ, Cotting J et al.. Assessment of changes in body water by bioimpedance in acutely ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1992; 18 (6): 322-6.
- ¹⁰⁸ Ng Kam Chuen MJ, Lip GYH, Macfadyen RJ. Performing repeated noninvasive bedside measures of volume response to intravenous furosemide in acute pulmonary edema: a feasibility assessment. *Cardiovasc Ther* 2009; 27 (2): 89-95.
- ¹⁰⁹ Gudivaka R, Schoeller DA, Kushner RF et al.. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance analysis of body water compartments. *J Appl Physiol* 1999; 87 (3): 1087-96.
- ¹¹⁰ Klein S. A primer of nutritional support for gastroenterologists. *Gastroenterology* 2002; 122 (6): 1677-87.

¹¹¹ Guglielmi FW, Mastronuzzi T, Pientrini L et al.. The RXc graph in evaluating and monitoring fluid balance in patients with liver cirrhosis. *Ann N Y Acad of Sci* 1999; 873: 105-11.

¹¹² Barak N, Wall-Alonso E, Cheng A et al.. Use of bioelectrical impedance analysis to predict energy expenditure of hospitalized patients receiving nutrition support. *J Par Ent Nutr*. 2003; 27(1): 43-6.

Abkürzungen

BIA – Bioimpedanzanalyse

BIVA – Bioimpedanzvektoranalyse

R - Resistanz

Xc - Reaktanz

Z(R/H) - Z-Score Resistanz/Körpergröße

Z(Xc/H) - Z Score Reaktanz/Körpergröße

Z(α) – Z-Score Phasenwinkel alpha

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment Score

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II

SIRS - Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

MANOVA – Multivariate Varianzanalyse

MANCOVA- Multivariate Kovarianzanalyse

M1 - Messzeitpunkt 1 Tag 2 bis 3 nach Aufnahme

M2 - Messzeitpunkt 2 Tag 4-6 nach Aufnahme

M3 - Messzeitpunkt 3 Tag 7-9 nach Aufnahme

M4 - Messzeitpunkt 4 Tag 10-12 nach Aufnahme

M5 - Messzeitpunkt 5 Tag 13-16 nach Aufnahme

M6 - Messzeitpunkt 6 Tag 20-23 nach Aufnahme

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|--------------|--|-------|
| Abbildung 1 | Beispiel Z(RXc)-Vektorgramm | S. 14 |
| Abbildung 2 | Zeitlicher Verlauf der Messungen | S. 21 |
| Abbildung 3 | Darstellung elektrischer Eigenschaften organischen Gewebes | S. 23 |
| Abbildung 4 | Tetrapolare, ipsilaterale Impedanzmessung | S. 25 |
| Abbildung 5 | Handelektrode | S. 26 |
| Abbildung 6 | Fuelektrode | S. 26 |
| Abbildung 7 | Kumulative Bilanz | S. 37 |
| Abbildung 8 | Gewichtsdifferenz über die Zeit | S. 38 |
| Abbildung 9 | Z-Score Impedanz M1 | S. 43 |
| Abbildung 10 | Z-Score Impedanz M2 | S. 48 |
| Abbildung 11 | Z-Score Impedanz M3 | S. 51 |
| Abbildung 12 | Z-Score Impedanz M4 | S. 54 |
| Abbildung 13 | Z-Score Impedanz M5 | S. 57 |
| Abbildung 14 | Z-Score Impedanz M6 | S. 60 |
| Abbildung 15 | Verlauf - Z-Score Impedanz M1 | S. 62 |
| Abbildung 16 | Verlauf - Z-Score Impedanz M4 | S. 63 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|---|-------|
| Tabelle 1 | Patientencharakteristik | S. 34 |
| Tabelle 2 | Zuordnung zu den Grunderkrankungskategorien | S. 36 |
| Tabelle 3 | Regressionsanalyse SOFA ≥ 7 - Z(R/H) und Z(Xc/H) | S. 39 |
| Tabelle 4 | Regressionsanalyse SOFA ≥ 7 - Z(α) | S. 40 |
| Tabelle 5 | Regressionsanalyse SOFA ≥ 8 - Z(R/H) und Z(Xc/H) | S. 40 |
| Tabelle 6 | Regressionsanalyse SOFA ≥ 8 - Z(α) | S. 41 |
| Tabelle 7 | Regressionsanalyse SOFA ≥ 9 - Z(R/H) und Z(Xc/H) | S. 41 |
| Tabelle 8 | Regressionsanalyse SOFA ≥ 9 - Z(α) | S. 42 |
| Tabelle 9 | Z-Werte M 1 | S. 44 |
| Tabelle 10 | Einflussfaktoren M1 | S. 46 |
| Tabelle 11 | Cluster M1 | S. 47 |
| Tabelle 12 | Z-Werte M2 | S. 49 |
| Tabelle 13 | Einflussfaktoren M2 | S. 50 |
| Tabelle 14 | Z-Werte M3 | S. 52 |
| Tabelle 15 | Einflussfaktoren M3 | S. 53 |
| Tabelle 16 | Z-Werte M4 | S. 55 |
| Tabelle 17 | Einflussfaktoren M4 | S. 56 |
| Tabelle 18 | Z-Werte M5 | S. 58 |
| Tabelle 19 | Einflussfaktoren M5 | S. 59 |
| Tabelle 20 | Z-Werte M6 | S. 61 |
| Tabelle 21 | Einflussfaktoren M6 | S. 61 |
| Tabelle 22 | Impedanz im Verlauf | S. 64 |
| Tabelle 23 | Betrachtung der Cluster M1M4 | S. 65 |

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lina-Sophie Steinhilp, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss kritischer Erkrankung und inflammationsbedingter Organdysfunktion unterschiedlicher Ausprägung auf die Ganzkörperimpedanz“ 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lina-Sophie Steinhilp hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: L. Steinhilp, F Bubser, S Wiesener, C Spies, M Boschmann, T Schütz, S Weber-Carstens. Bioelectrical impedance analysis in ICU patients. Critical Care, Volume 13, Supplement 1, 2009.

Beitrag im Einzelnen: Es handelt sich hierbei um ein Abstract zu dem auf dem 29th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine vorgestellten Poster. Einschluss, Protokollentwicklung, Datenerhebung, Auswertung nach statistischen Beratungen, Verfassen und Vorstellen des Posters durch Frau Steinhilp.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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

Danksagung

Einige Personen waren für die Fertigstellung dieser Dissertation von außerordentlicher Bedeutung. Für ihre Unterstützung möchte ich mich im Folgenden herzlich bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Doktorvater, Privatdozent Dr. med. Steffen Weber-Carstens, Erweiterte Klinikleitung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die äußerst freundschaftliche Betreuung, sowie die engagierte Unterstützung bei der Erhebung und Auswertung der Daten. Dankbar bin ich auch für die zahlreichen, guten Ideen und Korrekturen im Verlauf.

Frau Dr. rer. nat. Tatjana Schütz danke ich herzlich für die initiale Einweisung in die Bioimpedanzanalyse und die anregenden Vorschläge im Verlauf.

Bei Frau Prof. Dr. oec. troph. Bony-Westphal bedanke ich mich sehr für die einmalige Möglichkeit der Generierung von Vergleichsprobanden aus dem durch ihre Arbeitsgruppe vermessenen, großen Vergleichskollektiv.

Für die statistische Beratung spreche ich Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke, Sostana GmbH, ehemaliger Leiter des Instituts für Biomedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte meinen Dank aus.

Ich bedanke mich auch bei Dr. med. Stefan Wolf, Oberarzt der interdisziplinären Neuro-Intensivstation 1i für die Unterstützung im Programm R-Statistics.

Mein Dank gebührt zudem Dr. med. Florian Bubser für die Bereitstellung der Accessdatenbank und ihre Anpassung an spezifische Fragestellungen.

Den Ärzten und Ärztinnen sowie den Pflegern und Pflegerinnen der teilnehmenden Intensivstationen, die die Dokumentation der Impedanzdaten unterstützten, bekunde ich ebenfalls meinen Dank.

Meiner Schwester danke ich für die Unterstützung bei der grafischen Umsetzung. Großer Dank gebührt auch Philipp, der sich unzählige Male für das Korrekturlesen zur Verfügung gestellt hat und nicht den Glauben an das Gelingen dieser Arbeit verloren hat.

Danke, Bennet Julius für Dein herzerhellendes Lachen.

Ein besonderer Dank geht auch an meine Eltern, ohne die ich mich nicht dort befände, wo es mir heute so gut ergeht.