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

Dissertation

Validierung des Clinical Pulmonary Infection Score bei intensivmedizinischen Patienten mit Pneumonie unter Berücksichtigung von Gender Aspekten

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité–Universitätsmedizin Berlin

von

Stephan Fuchs

aus Brandenburg an der Havel

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis **Seite**

1. Abkürzungsverzeichnis 4-5
2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis 6-8
3. Abstrakt, deutsche Fassung 9
4. Abstract, englische Fassung 10
5. Einleitung
   - 5.1. Beatmungsassoziierte Pneumonien auf Intensivstationen 11
   - 5.2. Definition Clinical Pulmonary Infection Score 11-12
   - 5.3. Deeskalationsprojekt der Charité 13
   - 5.4. Aktuelle Leitlinien zum Thema CPIS 14
   - 5.5. Was ist Gendermedizin 15
   - 5.6. Einfluss des Geschlechts auf kritisch kranke Patienten und Infektionen 15-16
   - 5.7. Ziele dieser Studie 16-17
6. Material und Methoden
   - 6.1. Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum 17
   - 6.2. Ethikvotum 17
   - 6.3. Erhebungszeitraum und Studienlokalisation 17
   - 6.4. Ein- und Ausschlusskriterien
     - 6.4.1. Einschlusskriterien 18
     - 6.4.2. Ausschlusskriterien 18
     - 6.4.3. Patientenkollektiv 18-19
     - 6.4.4. Gruppenvergleich 19
   - 6.5. Datenerfassung
     - 6.5.1. Datenerhebung 19-20
     - 6.5.2. CPIS Berechnung 20-21
   - 6.6. Statistik
     - 6.6.1. Grundlagen der Auswertung 21
     - 6.6.2. Tagesspezifische Auswertung der Pneumonien 21-23
     - 6.6.3. Unterteilung des CPIS 23

7. Ergebnisse
7.1. Patienten- und Basischarakteristika 24-26
7.2. Infektionsverteilung 26-28
7.3. Outcome und Behandlungsergebnis im Geschlechtervergleich 28-29
7.4. Tagesspezifische Klassifikation 29-30
7.5. Tagesspezifische Klassifikation nach Gender 30-31
7.6. VAP in Relation zum erstdokumentierten CPIS 32-33
7.7. Statistische Verteilung der CPIS-Werte nach Gender 34-36
7.8. Gendervergleich zu spezifischen CPIS Fragestellungen (CPIS_score_min/max/last/first/mean und median) 37
7.9. Verlauf des CPIS bei Patienten mit einer Pneumonie 37-46
7.10. Testcharakter des CPIS_max im Geschlechtervergleich 47-48
7.11. Testcharakteristika spezifisch für Patienten mit einer VAP 49-52
7.12. Testcharakteristika spezifisch für Patienten die während des gesamten Überwachungszeitraums keine VAP erlitten 53
8. Diskussion
8.1. Hauptergebnis 53-54
8.2. Basischarakteristika und Infektionsverteilung 54-56
8.3. Outcome und Behandlungsergebnisse 56-57
8.4. Erstdokumentierter CPIS als Hinweis für eine beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP) 57-58
8.5. Der CPIS im Geschlechtervergleich 58-59
8.6. Einfluss der maschinellen Beatmung auf den CPIS 59-61
8.7. Methodenkritik 61-62
9. Zusammenfassung 62-64
10. Schlussfolgerung 64
11. Ausblick 64-65
12. Literaturverzeichnis 66-71
13. Eidesstattliche Versicherung 72
14. Lebenslauf 73-74
15. Danksagung 75

1. Abkürzungsverzeichnis

ARDS	acute respiratory distress syndrome
BSI	bloodstream infection (Bakteriämie)
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
eoHAP	early-onset hospital-acquired pneumonia (noskokomiale Pneumonie innerhalb der ersten 4 Tage nach Krankenhausaufnahme)
HAP	hospital-acquired pneumonia (nosokomiale Pneumonie)
HCAP	health care associated pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie im Zusammenhang mit medizinischen Versorgungseinrichtungen)
HWI	Harnwegsinfekt
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ITS	Intensivtherapiestation
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
loHAP	late-onset hospital-acquired pneumonia (noskokomiale Pneumonie die ab dem 5 Tag nach Krankenhausaufnahme auftritt)
NPV	Negativ Prädikativer Wert
n-VAP	non-ventilator-associated pneumonia (Pneumonien inklusive noskomialer Pneumonien ohne Beatmungstherapie)
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAWP	pulmonary arterial wedge pressure, pulmonal-arterieller Verschlussdruck

PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPV	Positiv Prädikativer Wert
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment score
RKI	Robert Koch Institut
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
sCAP	severe community-acquired pneumonia (schwere ambulant erworbene Pneumonie)
SEN	Sensitivität
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard operating procedures
SPE	Spezifität
STD	Standardabweichung
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System 28
VAP	ventilator-associated pneumonia (Beatmungsassoziierte Pneumonie)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

2. Tabellen, Grafik- und Abbildungsverzeichnis

Seite

Tabellen:

Tabelle 1:	CPIS Score nach Pugin	10
Tabelle 2:	Bewertung der Pneumonie-Tage	20
Tabelle 3:	Beispiel einer Vierfeldertafel (Kontingenztafel) am Bespiel des clinical pulmonary infections score (CPIS) bei Pneumonie	21
Tabelle 4:	Berechnungsformeln der Gütekriterien	21
Tabelle 5:	Basischarakteristika (arithmetischer Mittelwert+/-Standardabweichung sowie Median und Quartile)	23
Tabelle 6:	Basischarakteristika mit Begleiterkrankungen (Gesamtanzahl und prozentualer Wert)	24
Tabelle 7:	Infektionsverteilung nach Gender (Gesamtanzahl und prozentualer Wert)	25-26
Tabelle 8:	Outcome nach Geschlechtern (Gesamtanzahl und prozentualer Wert)	27
Tabelle 9:	Klassifikationsbewertung von CPIS zum Vorliegen einer Pneumonie (jeder Wert zählt einen CPIS pro Tag)	28
Tabelle 10:	Klassifikationsbewertung von CPIS zum Vorliegen einer Pneumonie nur Frauen betreffend (jeder Wert zählt einen CPIS pro Tag)	29
Tabelle 11:	Klassifikationsbewertung von CPIS zum Vorliegen einer Pneumonie nur Männer betreffend (jeder Wert zählt einen CPIS pro Tag)	29
Tabelle 12:	Auswertung nach CPIS-first/last mit Verlaufspneumonie	31

Tabelle 13: Signifikanztestung nach Mann-Whitney für den Gendervergleich der spezifischen Pneumonie-Tage. Asymptomatische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05. 39

Tabelle 14: Beurteilung zur statistischen Güte in der Gesamtpopulation 45

Tabelle 15: Beurteilung zur statistisches Güte in der Gesamtpopulation Geschlechtergetrennt 45

Tabelle 16: Beurteilung zur statistischen Güte bei allen Patienten mit einer VAP 47

Tabelle 17: Beurteilung zur statistischen Güte bei allen beatmeten Patienten ohne VAP-Pat. 51

Tabelle 18: Immunmodulatorische Effekte von Hormonen, überarbeitet nach [39] 57

Abbildungen:

Abbildung 1: Deeskalationsschema der Antibiotikatherapie 11

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienpopulation 17

Abbildung 3: Anzahl der VAP in Abhängigkeit zum erstdokumentierten CPIS 31

Grafiken:

Grafik 1: Häufigkeitsverteilung des CPIS bei Frauen 33

Grafik 2: Häufigkeitsverteilung des CPIS bei Männern 34

Grafik 3: Verlauf des Mittelwerts und Median des CPIS für Männer (m) und Frauen (w) im Verlauf an den definierten Tagen einer Pneumonie 36

Grafik 4: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für Frauen an den definierten Pneumonie-Tagen 37

Grafik 5: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für Männer an den definierten Pneumonie-Tagen 38

Grafik 6: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte sowie Gendergetrennt an den definierten Pneumonie-Tagen 1-2 40

Grafik 7: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte sowie Gendergetrennt an den definierten Pneumonie-Tagen 3-5 41

Grafik 8: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte sowie Gendergetrennt an den definierten Pneumonie-Tagen Last -2 42

Grafik 9: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte an den definierten Pneumonie-Tagen sowie an den Tagen an dem keine Pneumonie vorlag 44

Grafik 10: Geschlechtervergleich der maximalen CPIS-Werte, pro Patient wurde nur der höchste CPIS-Wert betrachtet 46

Grafik 11: maximale CPIS-Werte während einer VAP für die Gesamtkohorte 48

Grafik 12: maximale CPIS-Werte während einer VAP für die weibliche Kohorte 49

Grafik 13: maximale CPIS-Werte während einer VAP für die männliche Kohorte 50

3. Abstrakt

Hintergrund. Pneumonien zählen zu den häufigsten Infektionen bei Patienten auf Intensivstationen. Die beatmungsassoziierte Pneumonie gilt dabei als die häufigste Infektion. Folgen sind längere Beatmungszeiten, Intensivstations-und Krankenhausverweildauer und eine hohe Sterblichkeit. Mit dem Clinical Pulmonary Infection Score steht ein standardisiertes Tool zur Diagnosestellung von nosokomialen Pneumonien zur Verfügung. Aufgrund des großen Interesses an Gendermedizin und gezeigten Unterschieden auch bei Infektionen, stellten wir die Hypothese voran, dass der CPIS nach Geschlechtern differenziert womöglich eine bessere diagnostische Abgrenzung ermöglicht. **Material und Methoden.** In dieser prospektiven, kontrollierten, nicht-interventionellen, klinischen Observationsstudie wurden in einem Zeitraum über 3 Monate Daten von 558 Patienten erfasst und 441 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hieraus ergaben sich 4.216 Behandlungstage, die hinsichtlich des CPIS nach Geschlecht getrennt untersucht wurden. **Ergebnisse.** Für die Gesamtpopulation wurde eine schwache Sensitivität SEN=0,36 und hohe Spezifität SPE=0,93 nachgewiesen. Werden nur Patienten mit einer VAP betrachtet, konnte bei den Männern eine signifikant höhere Sensitivität nachgewiesen werden (SEN=0,8 versus SEN=0,67). Insgesamt wurden 69 Patienten mit einer VAP diagnostiziert. Hiervon konnte der CPIS nur bei 11 Patienten diese VAP richtig diagnostizieren. Im Verlauf einer mit Antibiotika therapierten Pneumonie zeigten sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen stetig abnehmende CPIS-Werte. **Fazit.** Aufgrund der schwachen Sensitivität soll, wie auch die aktuellen Leitlinien empfehlen, der CPIS nicht zu Diagnosestellung hinzugezogen werden. Lediglich bei Patienten mit diagnostizierter Pneumonie scheinen fallende CPIS-Werte unter einer Antibiotikatherapie zur Deeskalationsentscheidung nützlich zu sein.

4. Abstract

Background. Pneumonia is considered to be one of the most frequently infections in intensive care patients. In this context, the ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most common infection. Recent studies provided evidence for longer mechanical ventilation, prolonged length of stay in the hospital and on intensive care unit, and higher mortality. The Clinical Pulmonary Infection Score as diagnostic algorithm is easily available for diagnosing pneumonia. Because of large interest in gender-medicine and showed differences also for infections we hypothesized, whether there are differences in CPIS discrimination considering gender aspects. **Material and Methods.** In this prospective controlled non-interventional clinical observatoy study over a period of 3 months we measured 558 patients whereof 441 patients were included in this study. All over 4216 patient-days were observed for the CPIS and assigned according to gender. **Results.** For the whole population we found low sensitivity (SEN=0.36) and high specificity (SPE=0.93). For patients with VAP we found more significant difference in sensitivity for male-population (SEN=0.8 versus SEN=0.67). In this study we diagnosed 67 patients with VAP. In this regard CPIS diagnosed VAP in only 11 cases. During antibiotic therapy for pneumonia the CPIS declined over the time of therapy both in males and females. **Conclusion.** In accord with current guidelines and based on the poor sensitivity, the CPIS should not be used for diagnosing pneumonia. Declining CPIS could be useful for decisions concerning the de-escalating strategy in antibiotic therapy during course of pneumonia.

5. Einleitung

5.1. Beatmungsassoziierte Pneumonien auf Intensivstationen

Nosokomiale Pneumonien gehören zu den häufigsten Infektionen im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes. Definitionsgemäß handelt es sich bei im Krankenhaus erworbenen Pneumonien (HAP) um Entzündungen des Lungengewebes, die frühestens 48 Stunden nach Hospitalisierung auftreten und sich bei Aufnahme nicht in der Inkubation befanden. Insbesondere die beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP) stellt eine bedrohliche Komplikation während eines Krankenhausaufenthaltes dar. Von einer beatmungsassoziierten Pneumonie wird gesprochen, wenn eine Pneumonie frühestens nach 48 Stunden ab Beginn einer Beatmungstherapie auftritt. Die HAP und im speziellen die VAP gelten als zweithäufigste nosokomiale Infektion überhaupt. Für Intensivstationen beschrieben Kollegen aus Kanada, dass eine HAP/VAP sogar die häufigste nosokomiale Infektion darstellt und zudem die damit assoziiert höchste Mortalitätsrate aufweist [1]. Unumstritten ist die Tatsache, dass das Auftreten einer VAP mit einem verlängerten intensivstationären Aufenthalt, verlängerter Beatmungszeit und höheren Kosten vergesellschaftet ist. Häufigste Erreger einer VAP sind Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella spp., Enterobacter spp. und Escherichia coli [2].

Untersuchungen des Robert Koch Instituts (RKI) mithilfe des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) zeigten eine Inzidenz für eine VAP von 5,4 je 1.000 Beatmungstage, was bei knapp 2,8 Millionen Beatmungstagen circa 15.500 Fälle im Jahr für Deutschland entspricht. Bei nichtinvasiver Beatmung beträgt die Rate an Pneumonien 1,6 auf 1.000 Beatmungstage. Demgegenüber stehen vergleichsweise lediglich 0,6 Pneumonien pro 1.000 Behandlungstage bei Patienten ohne Beatmung [2]. Eine nosokomiale Pneumonie führt, wie bereits erwähnt, zu einer durchschnittlichen Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes von 6-9 Tagen [3]. Die Sterblichkeit wird aktuell mit circa 10-20% ausgewiesen [2]. Welchen Anteil dabei beatmungsassoziierte Pneumonien tragen, ist aufgrund der schweren Diagnosestellung nicht eindeutig geklärt.

5.2. Der Clinical Pulmonary Infection Score

Aufgrund der hohen Pneumonie Raten widmeten sich bereits Pugin und Kollegen Anfang der 90er Jahre nosokomialen Pneumonien und deren Diagnostik. Der Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) ist ein standardisiertes Tool zur klinischen Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie [4]. Um die Diagnostik von nosokomialen Pneumonien zu verbessern, wurden von

der Arbeitsgruppe um Pugin mehrere klinische Komponenten (siehe Tabelle 1) zu einem Score zusammengefasst. Für einen CPIS-Wert von mehr als 6 Punkten (minimale Punktzahl ist 0, maximal möglicher CPIS ist 12) gilt eine Pneumonie als sehr wahrscheinlich. Bereits Flanagan als auch Papazian und Kollegen konnten in ihren Studien eine Sensitivität des CPIS für die Diagnose einer VAP von 72-85% zeigen, die Spezifität wurde mit 85-91% angegeben [5, 6].

Clinical Pulmonary Infection Sore (CPIS)	
Temperatur, (°C)	
≥36,5 und ≤38,4	0 Punkte
≥38,5 und ≤38,9	1 Punkt
≥39 und ≤36	2 Punkte
Leukozyten, (mm^3)≤	
≥4,000 und ≤11,000	0 Punkte
<4,000 und >11,000	1 Punkt
+ unreife >50%	Zusätzlich 1 Punkt
Trachealsekret	
Wenig	0 Punkte
Mäßig und nicht purulent	1 Punkt
Viel und purulent	2 Punkte
Oxygenierung: PaO2/FiO2, mmHg	
>240 oder ARDS*	0 Punkte
≤ 240 und kein ARDS	2 Punkte
Bildgebung	
Kein Infiltrat	0 Punkte
Diffuse oder fleckige Infiltrate	1 Punkt
Lokale Infiltrate	2 Punkte
Erregernachweis aus Trachealkultur	
Wenig Wachstum pathogener Keime	0 Punkte
Mäßiger Wachstum pathogener Keime	1 Punkt
Dieselben pathogene Erreger wie im Gram-Präparat	2 Punkte

Tabelle 1: CPIS Score nach Pugin [4]

*ARDS - Acute respiratory distress syndrome definiert als PaO2/FiO2 ≤ 200, Pulmonal arterieller Verschlussdruck (PAWP) ≤ 18mmHg und akute bilaterale Infiltrate

5.3. Deeskalationsprojekt der Charité

Wie oben bereits angesprochen, stellen Pneumonien, vor allem die beatmungsassoziierten Pneumonien, eine erhebliche Herausforderung auf Intensivstationen dar. Hinzukommen nun vermehrt Antibiotika-Resistenzen nicht nur in Deutschland sondern weltweit. Einer der Gründe hierfür ist die großzügige Antibiotikagabe, die oftmals zu spät oder gar nicht deeskaliert wird [7]. Aber auch innerhalb der Charité kann, anhand von stationseigenen Resistenzdaten der letzten Jahre, diese Zunahme von Resistenzen nachvollzogen werden. Aufgrund dessen wurde innerhalb der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité ein Projekt entwickelt, das sich mit der Implementierung eines Algorithmus beschäftigt, welcher bei Patienten mit Pneumonien (HAP/VAP) auf einer Intensivstation zu einer frühzeitigen Deeskalation der initial breiten Antibiotikatherapie führen soll. Studien konnten zeigen, dass bei einem CPIS <6 eine VAP sehr unwahrscheinlich ist. Unter Zuhilfenahme dessen wurde ein Algorithmus entwickelt, der bei der Entscheidung über eine Deeskalation einer laufenden Antibiotikatherapie helfen soll.

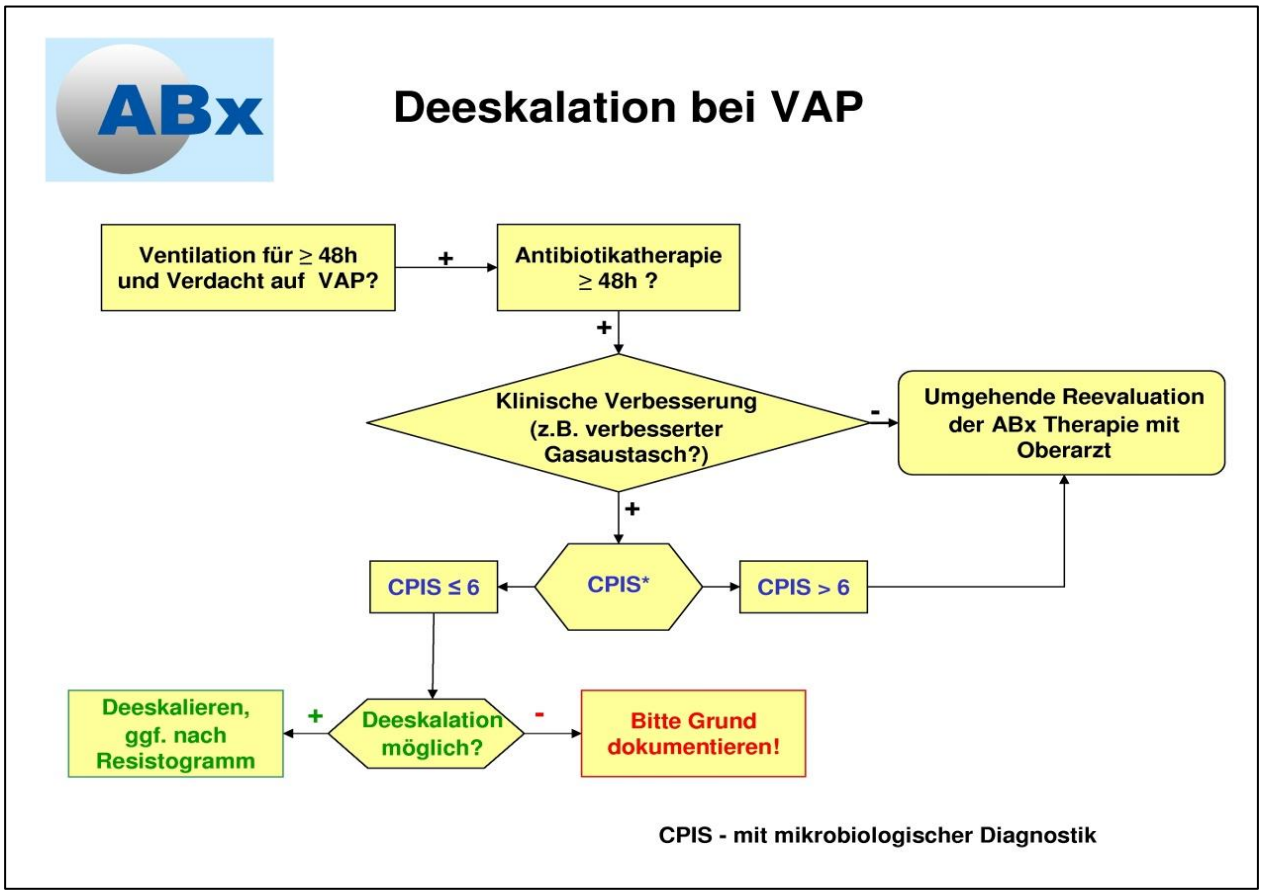


Abbildung 1: Deeskalationsschema der Antibiotikatherapie

5.4. Aktuelle Leitlinien zum Thema CPIS

Aktuelle Pneumonie Leitlinien wie die deutsche S3 Leitlinie und die amerikanische Guideline stehen dem CPIS eher ablehnend gegenüber und empfehlen den Einsatz nicht. Die S3 Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“ hat sich dahingehend positioniert, dass die Verwendung des CPIS zur Diagnosestellung keine Anwendung finden soll. Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie (HAP) sollen primär auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden. Außerhalb der Intensivtherapie sollen hierfür klinische Parameter und der qSOFA Verwendung finden [2]. Laut Aussage der Leitlinie haben Untersuchungen gezeigt, dass der CPIS, im Vergleich zu klinischen Kriterien, bei der Diagnosestellung bei Verdacht auf eine HAP nicht besser und bei Verwendung von Antibiotika sogar noch schlechter abschneidet [2]. Zur gleichen Entscheidung wie die S3 Leitlinie kommen auch die Kollegen in den USA. Auch hier wird in der Guideline der Infectious Disease Society of America (IDSA) von 2016 der CPIS zur Diagnosestellung nicht empfohlen [8]. Den klinischen Komponenten zur Diagnosestellung einer HAP/VAP wird hier ebenfalls der Vorzug gegeben [2, 8]. Aber nicht nur die Diagnosestellung bereitet Probleme, auch die Reevaluation und Therapielimitierung sind im Fokus. In der S3 Leitlinie wird empfohlen ein „stringentes Deeskalationskonzept“ zu verfolgen, um einen unnötigen Antibiotikaverbrauch zu verhindern. Nicht selten werden begonnene Antibiotikatherapien konsequent für 7-10 Tage durchgeführt, auch wenn eine klinische Besserung bereits eingetreten ist. Eine Reevaluierung, wie empfohlen nach 2-3 Tagen, findet dahingehend nicht oder nur unzureichend statt. Da der CPIS wie oben beschrieben nicht empfohlen wird, stellt sich die Frage, ob der CPIS gänzlich für den klinischen Gebrauch ungeeignet ist. Immerhin haben ihn mehrere vorangegangene Studien [4, 23, 27, 35] als geeigneten Score ausgewiesen. Daher wird in dieser Arbeit untersucht, inwieweit Einflüsse wie das Geschlecht zu neuen Aussagen führen können. Eventuell kann doch eine Möglichkeit aufgezeigt werden, wie der CPIS verwendet werden kann.

5.5. Was ist Gendermedizin

Die Gendermedizin betrachtet neben sozialen und psychologischen Unterschieden bei Männern und Frauen auch geschlechtsspezifische Differenzen unter Berücksichtigung der biologischen Unterschiede. In einem Artikel, erschienen im Bundesgesundheitsblatt, wird die Gendermedizin dabei als „Brückenschlag zur personalisierten Medizin“ beschrieben. [9]. In dieser Arbeit wird, wenn im Folgenden von Gendermedizin gesprochen wird, nur der geschlechtsspezifische Unterschied betrachtet.

In vielen Studien zum Thema geschlechtsspezifischer Medizin konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass Männer und Frauen bei vielen Erkrankungen unterschiedliche Symptome aufweisen und Frauen aufgrund der stärkeren Immunantwort auch eine stärkere Entzündungsreaktion ausbilden. Auffällig in diesem Zusammenhang ist, dass Frauen häufiger an Autoimmunerkrankungen leiden als Männer [10]. Die unterschiedlichen genderspezifischen Effekte basieren auf unterschiedlichsten biologischen Faktoren wie z.B. Konzentration von Sexualhormonen, Genexpression oder aber der höhere Anteil an Fettgewebe bei Frauen. Ebenso wichtig erscheinen in der Betrachtung der Geschlechter äußere Lebensumstände, Lebensstil, Suchtverhalten, Gesundheitsbewusstsein aber auch Unterschiede in der Wirksamkeit von Medikamenten [11]. Am besten untersucht, scheinen die Differenzen in der Kardiologie, wo seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts bereits Forschungen mit Genderbezug in den USA stattfanden. Frauen mit Myokardinfarkt werden demnach später diagnostiziert und brauchen länger, um der Therapie zugeführt zu werden. Am plötzlichen Herztod sterben vor allem Männer. Auf der anderen Seite ist das sogenannte „Tako-Tsubo-Syndrom“ überwiegend bei Frauen präsent. Im Alter um die 50 Jahre sind es vor allem Frauen, die eine deutlich erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu den Männern aufweisen. Eine Erklärung hierfür, so die Direktorin des Instituts für Geschlechterforschung in der Medizin an der Charité, sei wahrscheinlich das fehlende Risikobewusstsein für Herzerkrankungen und folglich eine Vernachlässigung der Herz-Kreislauf-Prävention. [12].

5.6. Einfluss des Geschlechts auf kritisch kranke Patienten und Infektionen

In einer großangelegten Studie 2003 in Österreich untersuchten die dortigen Kollegen den Einfluss des Geschlechts unter intensivstationärem Setting. Bei untersuchten 26.000 Patienten konnte kein signifikanter Unterschied: 18,1% bei den Frauen versus 17,2% bei den Männern, in der Mortalität gesehen werden. Es fiel jedoch auf, dass Männer signifikant häufiger von invasiven Maßnahmen (inklusive Katheterverfahren, Beatmungstherapien,

Organersatzverfahren) betroffen waren als Frauen [13]. In einer ähnlichen Studie von Mahmood und Kollegen mit 261.255 Patienten über einen Zeitraum von knapp 4 Jahren zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis. Auch hier war geschlechterspezifisch kein signifikanter Mortalitätsunterschied zu sehen: 7,2% Männer versus 7,9% Frauen. Was den Kollegen jedoch auffiel war, dass Frauen unter 50 Jahren eine geringere Mortalität aufwiesen und erst ab einem Alter ab 50 Jahren eine höhere Mortalität zeigten. Für die Fragestellung nach Infektionen und Sepsis sahen die Kollegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern [14].

In einer zielgerichteten Studie zum Thema Sepsis und Intensivtherapie untersuchten Nachtigall und Kollegen 2011 dieses Thema und konnten zeigen, dass Frauen mit einer Sepsis eine signifikant höhere Sterblichkeit aufweisen als Männer: 23,1% versus 13,7%. Bei den Patienten ohne Sepsis Nachweis konnten vergleichbare Mortalitätswerte wie bei Valentin oder Mahmood et al. gesehen werden. In der Sepsis Gruppe waren Pneumonien die am häufigsten vertretene Infektion, bei der männlichen Kohorte waren dies 62,9% und bei der weiblichen Kohorte 53,8% [15].

5.7. Ziele dieser Studie

Für die Therapie von Ventilator-assoziierten Pneumonien steht mit dem Clinical Pulmonal Infection Score (CPIS) ein mehrfach validierter Parameter zur Anpassung der Therapie zur Verfügung.

- In dieser Studie wird untersucht inwieweit Unterschiede des CPIS bei der Bewertung einer VAP hinsichtlich des Geschlechts bestehen.

Wie bereits in 4.6. aufgeführt, weisen Frauen eine signifikant höhere Sterblichkeit bei Vorliegen einer Sepsis auf [15]. Wenn gezeigt werden kann, dass der CPIS womöglich für Frauen oder Männer eine unterschiedliche Aussagekraft hat, kann der CPIS-Score eventuell gezielter eingesetzt werden und so ein besseres Outcome unterstützen.

Folgende Kernpunkte werden untersucht:

- Primäres Ziel dieser Studie ist es, die Sensitivität und Spezifität des Scores in einer Kohorte, hier im Gendervergleich, intensivmedizinischer Patienten an der Charité-Universitätsmedizin Berlin zu untersuchen.

- Weiterhin wird untersucht, wie sich der CPIS im Verlauf entwickelt. Sprich verringert sich der Scoring-Wert im Verlauf einer diagnostizierten Pneumonie unter der Therapie.
- Und dazu im Vergleich, wie verhält es sich bei Patienten die keine Pneumonie hatten.
- Sekundär untersucht wird, wie sich der CPIS bei VAP gegenüber anderen Pneumonien verhält.

6. Patienten und Methoden

6.1. Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte, nicht-interventionelle, klinische Observationsstudie. Die Datenerhebung fand begleitend zum intensivmedizinischen Aufenthalt der Patienten in einem Zeitraum vom August bis November 2006 statt.

6.2. Ethikvotum

Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Charité unter der Nummer EA1/127/07 genehmigt. Da die Studie keinerlei Intervention beinhaltete und lediglich eine post-hoc Evaluation des klinisch etablierten Score innehatte, entfiel die Notwendigkeit einer informierten Patientenaufklärung. Die Datenerhebung und -speicherung sowie Auswertung wurden durch den behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité genehmigt.

6.3. Erhebungszeitraum und Studienlokalisation

Die Studie wurde auf fünf Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité durchgeführt. Die Daten wurden über einen Zeitraum von 3 Monaten, vom 14.08.2006 bis zum 12.11.2006, erhoben. Dabei wurden zum einen Daten am Campus Virchow Klinikum mit den Intensivstationen 8i, 14i und K1 mit insgesamt 39 Betten und zum anderen am Campus Charité Mitte mit den Intensivstationen 101i und 103i und insgesamt 22 Betten erfasst. Es wurden somit Patientendaten von insgesamt 61 intensivmedizinischen Einheiten erhoben und bearbeitet. Es handelt sich um eine neurologisch/neurochirurgische, eine kardiochirurgische, zwei interdisziplinäre Intensivstationen sowie eine Intermediate Care Station.

Alle Patienten, die sich im Erfassungszeitraum auf einer dieser Stationen befanden, wurden hinsichtlich der Ein-und Ausschlusskriterien überprüft und deren Daten weiterverarbeitet.

6.4. Ein-und Ausschlusskriterien

6.4.1. Einschlusskriterien

In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mindestens 18 Jahre alt waren und auf eine der oben beschriebenen Intensivstation aufgenommen wurden. Eine mindestens 36-stündige intensivstationäre Verweildauer war ebenfalls notwendig, um in die Auswertung eigeschlossen zu werden.

6.4.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme das 18. Lebensjahr nicht vollendet hatten oder eine intensivstationäre Behandlungsdauer von weniger als 36 Stunden aufwiesen.

6.4.3. Patientenkollektiv

Nach Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien wurden von initial 558 Patienten, die während des Observationsintervalls auf einer der fünf oben genannten Intensivstationen behandelt wurden, insgesamt 441 Patienten in die Studie eingeschlossen. Daraus resultierten 4.216 Behandlungstage, die hinsichtlich des Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [4] untersucht wurden und im Anschluss daran, nach Geschlecht getrennt, analysiert wurden.

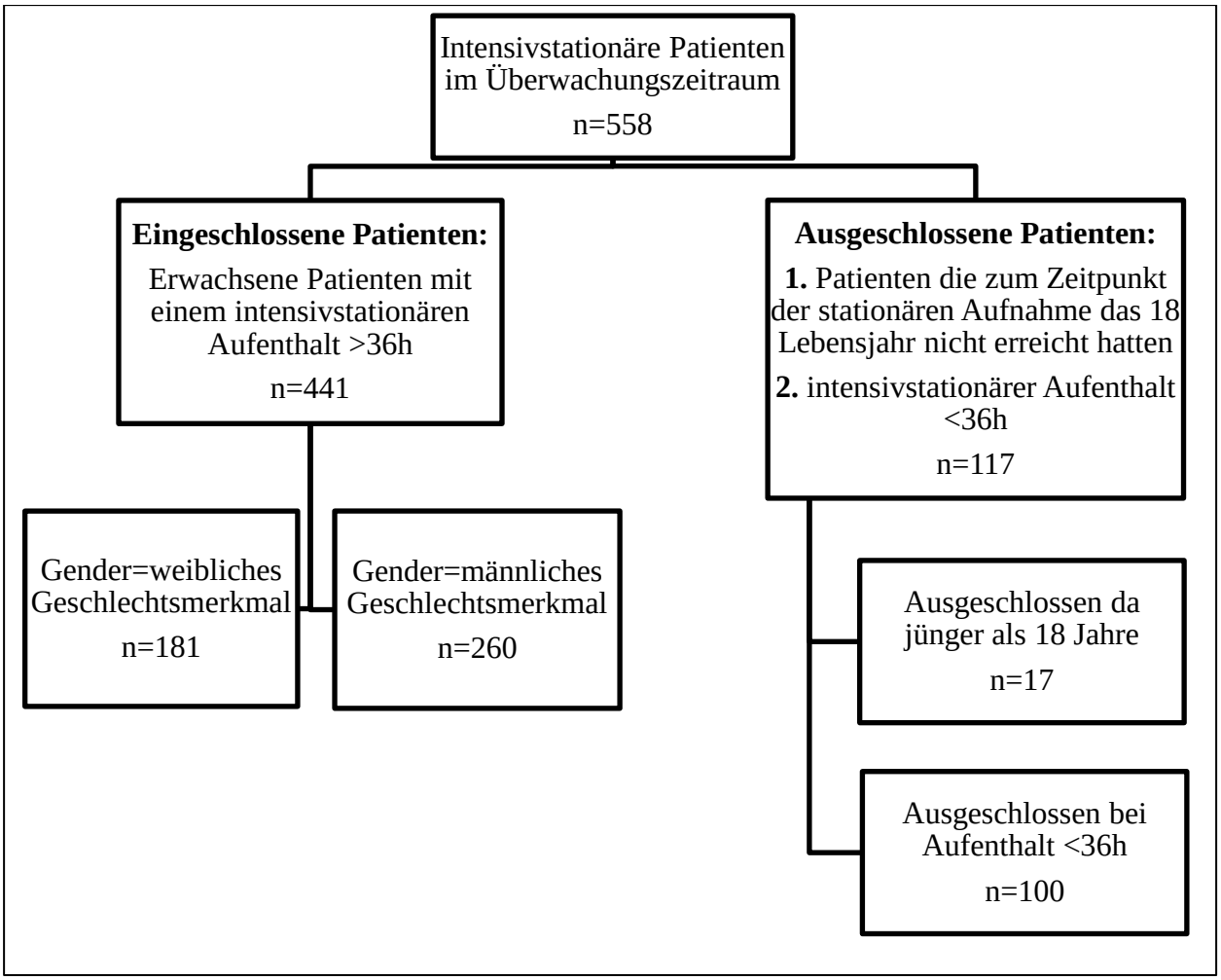


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studienpopulation

6.4.4. Gruppenvergleich

In dieser Untersuchung soll der CPIS unter Berücksichtigung von Gender Aspekten auf seine Validität hin überprüft werden. Da in dieser Untersuchung weder auf typische Merkmale eines Geschlechts noch auf die individuelle Geschlechterwahrnehmung der Patienten Rücksicht genommen werden konnte, wird, wenn vom Gendervergleich gesprochen wird, hier tatsächlich eine Vergleichsstudie hinsichtlich des körperlichen Geschlechtsmerkmals durchgeführt.

6.5. Datenerfassung

6.5.1. Datenerhebung

Unter Zuhilfenahme des stationsinternen Patienten-Daten-Management-System (Computer Organized Patient Report Assistant, COPRA Version 5, COPRA System GmbH, 13189 Berlin, Deutschland), welches auf allen Intensivstationen der Charité Anwendung findet und des zentralen Patientendatensystems (MedVision, Version 3.40.3, MedVision AG, 59423 Unna,

Deutschland) wurde eine Übersichtsdatei erstellt. In dieser Datei verzeichneten wir den gesamten medizinischen Verlauf eines jeden Patienten. Zudem wurden alle Patienten täglich für die vorangegangenen 24 Stunden evaluiert und infektiologische und intensivmedizinische Parameter erhoben.

Inhaltlich orientiert sich die Datensammlung am Kerndatensatz der Intensivmedizin nach den Leitlinien der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Der Kerndatensatz setzt sich dabei aus verschiedenen Kategorien zusammen. Hierzu zählen Strukturdaten der Intensivstation, Patientenstammdaten, Verlaufsdaten (einmal pro Tag) sowie Ergebnisdaten [18]. Zudem wurden umfangreiche Daten zur Patientenüberwachung, Diagnostik und Therapie erhoben, unter anderem die Vitalparameter, Bilanzierung, Diurese, Beatmung, Blutgasanalysen, Laborwerte, mikrobiologische und radiologische Befunde, antimikrobielle Therapien, Katecholamin-, Steroid- und Delirtherapien. Für die Vergleichbarkeit der Patienten wurden Scores wie der SAPS, SOFA und TISS herangezogen. An dieser Untersuchung war im gesamten Datenerfassungszeitraum eine Gruppe von Doktoranden der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin tätig. Um eine möglichst hohe Variabilität verschiedener Parameter sicherzustellen, aber auch um systematische Fehler bei der Datenerhebung zu vermeiden beziehungsweise zu minimieren, rotierten die Doktoranden über die 5 Intensivstationen, so dass jeder Doktorand auf allen Stationen eingesetzt wurde.

6.5.2. CPIS Berechnung

Der CPIS wurde initial bei der Datenerhebung von den Doktoranden erhoben und nach Vorliegen des gesamten Datensatzes stichprobenhaft auf Validität überprüft. Es zeigten sich dabei erhebliche Abweichungen zum manuell nachberechneten CPIS. Aufgrund dieser gehäuften Fehlberechnungen des CPIS fand eine sekundäre Neuberechnung des CPIS im gesamten Datensatz statt. Bei der Berechnung des hier zugrundeliegenden CPIS sind nach Pugin sechs Variablen zu beachten (s. Tabelle 1.). Jeder einzelne intensivstationäre Behandlungstag eines Patienten wurde hinsichtlich dieser sechs Variablen im Rahmen dieser Promotion untersucht und bei Vorliegen aller Parameter der CPIS berechnet und in die Datei eingepflegt. Aufgrund des intermittierenden Fehlens einzelner Parameter entschieden wir uns, um eine große Anzahl an CPIS Werten für einen Vergleich zu haben, dass, wenn ein Röntgen-Thorax vorlag, ein CPIS berechnet wurde, auch wenn eventuell einzelne Werte nicht vorlagen. Falls ein vergleichbares

diagnostisches Mittel aber kein Röntgen-Thorax vorlag (sprich CT oder MRT), wurde dieser Befund als äquivalent einem Röntgen Befund angesehen. Dies geschah ausschließlich in reiner Nachbetrachtung der Daten und wurde dann manuell in die Datei eingepflegt. Um Übertragungsfehler zu vermeiden, beziehungsweise die Fehlerquelle sehr gering zu halten, wurde die CPIS Berechnung und Übertragung von zwei Studenten gleichzeitig und unabhängig voneinander vorgenommen. Am Ende erfolgte dann die Kontrolle der Übereinstimmung der Werte und bei Nichtübereinstimmung eine erneute Nachkontrolle.

6.6. Statistik

6.6.1. Grundlagen der Auswertung

Die statistischen Untersuchungen und Berechnungen dieser Arbeit wurden mit SPSS ® Version 17 (SPSS Inc. Release 2008, Chicago, Illinois 60606, USA) durchgeführt. Alle Berechnungen wurden hinsichtlich des Geschlechtes getrennt ausgewertet und dargestellt. Um bei den Berechnungen, bezogen auf die Merkmale Basischarakteristika, Vorerkrankungen und Infektionen, jeden Patienten nur einmal in der Auswertung zu betrachten, wurde eigens hierfür eine gesonderte Variable („Patienten_Isolator“) in SPSS eingeführt und der Berechnung als Auswahl vorangestellt („Select cases“).

Signifikanzprüfungen wurden zweiseitig mit einem Fehler 1. Art von $\alpha=0{,}05$ durchgeführt. Für die Signifikanzprüfung der Basischarakteristika für den Geschlechtervergleich diente der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test als Homogenitätstest. Berechnungen hierzu wurden mittels nicht-parametrischer Tests erreicht. Signifikanzprüfungen für Vorerkrankungen, Infektionsverteilungen als auch Outcome-Daten wurden in SPSS mittels deskriptiver Statistik und dem Chi-Quadrat-Test (exakter Fischer-Test) berechnet. Berechnungen hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädikativer Wert sowie Negativ Prädikativer Wert wurden manuell mit Hilfe der Vierfeldertafel erarbeitet.

6.6.2 Tagesspezifische Auswertung der Pneumonien

Für die Frage nach der tagesspezifischen Auswertung wurde in der vorliegenden Datei manuell eine Variable eingeführt „Vier_Felder“. Jeder vorhandene CPIS wurde auf das Vorliegen einer Pneumonie bzw. einer nicht vorliegenden Pneumonie bewertet und folglich im Feld „Vier_Felder“ mit einem der vier möglichen Testergebnisse hinterlegt: 1 für Richtig_Positiv, 2 für Falsch_Negativ, 3 für Richtig_Negativ und 4 für Falsch_Positiv. Bei einem CPIS von größer 6 und dem Vorliegen einer Pneumonie wurde dementsprechend eine 1 hinterlegt. Im Folgenden

konnte für jeden Pneumonie-Tag ein Vergleich angestellt werden. Hierfür wurde zunächst die Variable Pneumonie-Tage in die Datei eingearbeitet und für jeden Patienten mit einer Pneumonie eine manuelle Zuordnung der Tage vollzogen.

Die Pneumonie-Tage wurden dafür in 4 verschiedene Möglichkeiten unterteilt: Tag 1-2, Tag 3-5, Tag Last -2 und keine Pneumonie. Für jeden der definierten Pneumonie-Tage wurde ein Wert (1-4) hinterlegt (s. Tabelle 2). Für jeden Patienten mit einer Pneumonie im stationären Verlauf erfolgte nun manuell die Zuordnung dieser Tage zum vorliegenden CPIS. Falls zum Beispiel bei einem Patienten mit Pneumonie am 4. Tag der Pneumonie ein CPIS vorlag, wurde an diesem Patientenverweiltag in die eingefügte Spalte Pneumonie-Tage eine 2 eingefügt. Da im Rahmen dieser Arbeit alle Werte manuell eingetragen wurden, erfolgte zur Verringerung von Übertragungsfehlern oder systematischen Fehlern diese Zuordnung zweimalig. Dafür wurde die Datei zweimal getrennt voneinander bearbeitet. Es wurden nacheinander und zeitlich getrennt beide Versionen der SPSS Datei hinsichtlich der Pneumonie-Tage überprüft und ein Wert (1-4) eingetragen. Beide Versionen wurden nach Abschluss der Bearbeitung verglichen und Abweichungen, wenn vorhanden, überprüft. Stichprobenartig wurde im Anschluss an die Übernahme der Pneumonie-Tage-Werte in die eigentliche SPSS Datei nochmalig die Validität überprüft.

Definierter Tag	**Wert in SPSS**	
Tag 1-2	1	CPIS Werte die am ersten oder zweiten Tag einer Pneumonie erhoben wurden
Tag 3-5	2	CPIS Werte an den Tagen 3-5 einer Pneumonie
Tag Last -2	3	CPIS Werte die 2 Tage vor dem letzten definierten Pneumonie-Tag erhoben wurden
Keine Pneumonie	4	Alle CPIS Werte an Tagen wo keine Pneumonie vorlag

Tabelle 2: Bewertung der Pneumonie-Tage

Wie oben bereits erwähnt, erfolgt auch hier die Auswertung für die Gesamtpopulation sowie nach Gender getrennt. Mit Hilfe von SPSS wurde zunächst über die deskriptive Statistik mittels Kreuztabelle eine Berechnung der notwendigen Werte vollzogen. Die notwendige Kreuztabelle enthielt die Variablen: Vier_Felder und Pneumonie-Tage. Diese Berechnung wurde für die Gesamtpopulation, Männer und Frauen, als auch für alle Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) durchgeführt. Berechnungen zur Vierfeldertafel wurden im Anschluss daran manuell ausgeführt (Formeln siehe Tabelle 4).

Testergebnis	Pneumonie ja (krank)	Pneumonie nein (nicht krank)
Pos. Ergebnis (CPIS>6)	Richtig pos. (A)	Falsch pos. (B)
Neg. Ergebnis (CPIS≤6)	Falsch neg. (C)	Richtig. neg. (D)

Tabelle 3: Beispiel einer Vierfeldertafel (Kontingenztafel) am Bespiel des clinical pulmonary infections score (CPIS) bei Pneumonie

Statistisches Gütekriterium	**Formel**
Sensitivität	SEN=A/ (A+C)
Spezifität	SPE= D/ (B+D)
Pos. Prädikativer Wert	PPV=A/(A+B)
Neg. Prädikativer Wert	NPV=D/(C+D)

Tabelle 4: Berechnungsformeln der Gütekriterien

6.6.3. Unterteilung des CPIS

Um verschiedene Auswertungen hinsichtlich des CPIS und dem zeitlichen Verlauf des CPIS zu ermöglichen, wurden innerhalb der SPSS-Datei weitere spezifische CPIS Variablen hinzugefügt. Eingefügt wurden die Variablen: CPIS_first, _last, _min, _max, _mean und _median. Die notwendigen CPIS-Werte für die einzelnen Variablen wurden mithilfe von SPSS automatisch errechnet und hinzugeschrieben.

7. Ergebnisse

7.1. Patienten und Basischarakteristika

Im Studienzeitraum wurden 441 Patienten auf den 5 betrachteten Intensivstationen in die Studie eingeschossen. Die Basischarakteristika werden in den Tabellen 5 und 6 dargestellt. Der Anteil männlicher Patienten auf den Intensivstationen betrug hierbei 59% mit einem medianen Alter von 63,5 Jahren. Dem gegenüber standen 41% weibliche Patienten mit einem medianen Alter von 67 Jahren. Als Marker für die Schwere der Erkrankung bei Aufnahme auf die Intensivstation und im Verlauf wurden verschiedene Krankheitsschwere-Scores ermittelt und im Gendervergleich bewertet. Die ausgewerteten Punktesysteme TISS, SAPS und SOFA zeigten sich dabei als statistisch nicht voneinander verschieden. Es muss hierbei allerdings erwähnt werden, dass eine hohe Anzahl an fehlenden Werten (Missing) vorlag. Beim SAPS wurden insgesamt 233 (w=89 und m=144), beim SOFA 256 (w=104 und m=152) und beim TISS 48 fehlende Werte (w=23 und m=25) gesehen. Das bedeutet das für den SAPS 52,8% der Patienten keinen dokumentierten Wert aufweisen und beim SOFA sogar 58,0%. Für den TISS ergeben sich 10,9% fehlende Werte.

Bei Begleiterkrankungen wie z.B. Herz-, Leber-, Nierenerkrankungen oder psychiatrischen Vorerkrankungen wurden ebenfalls keine genderspezifisch signifikanten Unterschiede gesehen. Lediglich bei Gefäßerkrankungen zeigte sich eine statistische Signifikanz (p=0,023). Von 260 Männern waren 116 (44,6%) und von den 181 Frauen 61 (33,7%) an nicht näher definierten Gefäßerkrankungen erkrankt (siehe Tabelle 6).

	Frauen **N=181 (41,0)**	**Männer** **N=260 (59,0)**	**p- Wert** 1.000
Alter MW ± SD in Jahren (25/Median/75)	64,8 ± 16,56 54,5/67/76,5	61,07 ± 14,89 52/63,5/71	**0,002**
SCORES			
Initialer SAPS MW ± SD (25/Median/75)	**N=92**	**N=116**	
	36,91 ± 18,26 23/33/49,5	38,81 ± 16,97 27/35/50,75	0,238
Initialer SOFA MW ± SD (25/Median/75)	**N=77**	**N=108**	
	5,97 ± 7,48 2/5/8)	6,59 ± 6,67 3/5/8	0,182
Initialer TISS MW ± SD (25/Median/75)	**N=158**	**N=235**	
	33,44 ± 10,18 25/34/41	35,21 ± 10,94 28/35/43	0,149

Tabelle 5: Basischarakteristika (arithmetischer Mittelwert+/-Standardabweichung sowie Median und Quartile)

Vorerkrankungen N (%)	Frauen N= 181	Männer N= 260	p- Wert
Arterieller Hypertonus	87(48,07)	125(48.1)	1,000
Vaskulär	**61(33,70)**	**116(44,6)**	**0,023**
Pulmonal	26(14,36)	42(16,2)	0,688
Chronische Lebererkrankung	14(7,73)	29(11,2)	0,257
Chronische Niereninsuffizienz	29(16,02)	53(20,4)	0,265
Stoffwechselerkrankungen (inkl. Diabetes mellitus)	68(37,57)	78(30,0)	0,101
Immunsuppression	11 (6,07)	22 (8,5)	0,462
Psychiatrisch	14(7,74)	26(10,0)	0,501
Operierte Patienten	144 (79,56)	209 (80,4)	0,904

Tabelle 6: Basischarakteristika mit Begleiterkrankungen (Gesamtanzahl und prozentualer Wert)

7.2. Infektionsverteilung

Die Verteilung der aufgetretenen Infektionen wird in Tabelle 7 dargestellt. Mit insgesamt 132 Patienten und 29,9% stellten Pneumonien die häufigste Infektion dar. Bei den Frauen waren 40 Patientinnen (22,1%) mit einer Pneumonie auffällig. Bei den Männern waren es 92 Patienten (35,4%). Somit waren signifikant häufiger Männer an einer Pneumonie erkrankt (p=0,003). In der Differenzierung der einzelnen Pneumonien sind die beatmungsassoziierten Pneumonien (VAP) mit 69 erkrankten Patienten (15,6%) am häufigsten diagnostiziert worden. Auch hier zeigte sich im Gendervergleich ein deutlicher Unterschied (p=0,007). Frauen erkrankten mit 9,9% statistisch nur halb so oft wie Männer mit 19,6%. Zweithäufigste Infektionslokalisation waren Wund- und Weichteilinfektionen. Ein Unterschied konnte im Geschlechtervergleich nicht gesehen werden.

Im Vergleich der sonstigen Infektionen konnte lediglich bei den Harnwegsinfekten eine signifikant höhere Anzahl an erkrankten Frauen 10,5% versus 4,2% bei den Männern gesehen werden. Die restlich aufgetretenen Infektionen unterschieden sich den Geschlechtern zugeordnet nicht statistisch signifikant.

Aufgetretene Infektionen*	**Frauen** **N= 181**	**Männer** **N= 260**	**p- Wert**
Pneumonien (%)			
Early onset HAP (%)	4 (2,20)	4 (1,54)	0,722
late onset HAP (%)	15 (8,29)	35 (13,46)	0,096
HCAP (%)	0	1 (0.39)	1,000
SCAP mit u. ohne Risikofaktoren (%)	8 (4,42)	13 (1,92)	0,825
VAP (%)	**18 (9,95)**	**51 (19,62)**	**0,007**
Pat. mit Pneumonien Gesamt (%)	**40 (22.1)**	**92 (35.39)**	**0.003**
Pat. mit multiplen. Pneumonieepisoden	5 (2.76)	11 (4.23)	1.000
Andere Infektionen (%)			
Abdominelle Infektion (%)	31 (17.13)	31 (11.92)	0.128
Urogenitalinfektion (HWI) (%) Oberer Urogenitaltrakt (%)	**19 (10.50)** 3 (1.66)	**11 (4.23)** 6 (2.31)	**0.015** 0.743
Knochen-/ Gelenkinfektion (%)	11 (6.08)	12 (4.62)	0.520

Endokarditis	3 (1.66)	8 (3.08)	0.537
Wund/-Weichteilinfektion (%)	34 (18.78)	45 (17.31)	0.706
Meningitiden (%)	2 (1.11)	3 (1.15)	1.000
Bloodstream Infektion (BSI) (%)	7 (3.87)	21 (8.08)	0.111
Behandelter Fokus unklar (%)	3 (1.66)	5 (1.92)	1.000
Katheterinfektion (%)	2 (1.11)	6 (2.31)	0.480
Pseudomembran. Kolitis (%)	1 (0.55)	2 (0.77)	1.000

Tabelle 7: Infektionsverteilung nach Gender (Gesamtanzahl und prozentualer Wert)

7.3. Outcome und Behandlungsergebnis im Geschlechtervergleich

Die intensivstationäre (ITS) Sterblichkeit betrug auf die Gesamtstudienpopulation gerechnet 13,6% (60 verstorbene Patienten). Bei den Frauen waren es 13,8% (25 Verstorbene) versus 13,5% (35 Verstorbene) bei den Männern. Gesehen auf die behandelten Patientenzahlen liegt hier also kein nennenswerter Unterschied vor. Hinsichtlich der Verweildauer auf einer Intensivstation und der Beatmungsdauer zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede im Geschlechtervergleich. Männer verblieben im Schnitt 3 Tage länger auf einer Intensivstation als Frauen (8,1 Tage versus 11 Tage). Auch bei der Beatmungsdauer war ein signifikanter Unterschied zu sehen. Männer mussten im Durchschnitt doppelt so lange einer Beatmungstherapie unterzogen werden als Frauen, 218,9 Stunden im Mittel bei den Männern versus 129,6 Stunden bei den Frauen. In Tabelle 8 sind die Outcomes nochmal im Gendervergleich dargestellt.

Outcome	Frauen N= 181	Männer N= 260	p- Wert
Verlegungsart/Gesamt			
Verstorben (%)	25(13.81)	35(13.5)	0.916
Verweildauer ITS (Tage ±STD) (25/Median/75)	8,08 (±10,57) 2,0/4,0/9,0	11,03 (±15,63) 2,0/4,0/13,0	0.310
Beatmungsdauer (Stunden ±STD) (25/Median/75)	129,6 (±237,86) 9,0/27,0/138,5	218,9 (±357,8) 16,3/71,5/225,5	**0.003**

Tabelle 8: Outcome nach Geschlechtern (Gesamtanzahl und prozentualer Wert)

7.4. Tagesspezifische Klassifikation

An vorher definierten Tagen erfolgte der Vergleich des CPIS zum Vorliegen einer Pneumonie. Aufgrund dessen, dass die Auswertung auch an vordefinierten Tagen einer Pneumonie stattfand, konnte an den Tagen einer Pneumonie keine Spezifität oder NPV berechnet werden. Auf die Gesamtpopulation (siehe Tabelle 9) gesehen, zeigt sich eine schlechte Sensitivität des CPIS (SEN=0,4 am Tag 1-2 einer Pneumonie). Im Verlauf einer Pneumonie nimmt die Sensitivität für den CPIS weiter ab und zeigt 2 Tage vor dem definierten Ende einer Pneumonie nur noch eine Sensitivität von SEN=0,2. An Tagen, wo keine Pneumonie vorlag, zeigte der Vergleich zum CPIS eine Spezifität von 0,92.

		Vier_Felder				Total
		Richtig_ Positiv	Falsch_ Negativ	Richtig_ Negativ	Falsch_Positiv	
Pneumonie-TAGE	Tag 1-2	50	75	0	0	125
	Tag 3-5	28	94	0	0	122
	Letzter Tag -2 (Tag Last -2)	16	63	0	0	79
	keine Pneumonie	0	0	1003	90	1093
Total		94	232	1003	90	1419

Tabelle 9: Klassifikationsbewertung von CPIS zum Vorliegen einer Pneumonie (jeder Wert zählt einen CPIS pro Tag)

7.5. Tagesspezifische Klassifikation nach Gender

In den Tabellen 10 und 11 sind die Klassifikationsbewertungen nach Gender getrennt dargestellt. Aufgrund dieser Bewertung wurden die Berechnungen (Formeln siehe Tabelle 4 unter Punkt 6.6.2.) hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV durchgeführt. Hinsichtlich des Geschlechtervergleichs kann kein signifikanter Unterschied in der Sensitivität gesehen werden. Die Sensitivität am Tag 1 und 2 einer Pneumonie erbrachte eine SEN=0,43 bei den Frauen versus SEN=0,39 bei den Männern. Im Verlauf der Pneumonie konnte eine weitere Abnahme der Sensitivität gesehen werden. Auch hier konnte kein Unterschied im Vergleich der Geschlechter gesehen werden. Am Tag 3-5 beträgt die SEN=0,189 bei den Frauen gegenüber SEN=0,25 bei den Männern. 2 Tage vor definiertem Ende einer Pneumonie dokumentierte sich eine Sensitivität von SEN=0,25 bei den Frauen versus SEN=0,18 bei den Männern. Hinsichtlich der Spezifität bewahrheitete sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Geschlechter, SPE=0,94 bei den Frauen gegenüber SPE=0,91 bei den Männern.

		Pneumonie_TAGE				Total
		Tag 1-2	Tag 3-5	Letzter Tag (Tag Last -2)	keine Pneumonie	
Vier_Felder	Richtig_Positiv	16	7	6	0	29
	Falsch_Negativ	21	30	18	0	69
	Richtig_Negativ	0	0	0	397	397
	Falsch_Positiv	0	0	0	27	27
Total		37	37	24	424	522

Tabelle 10: Klassifikationsbewertung von CPIS zum Vorliegen einer Pneumonie nur Frauen betreffend (jeder Wert zählt einen CPIS pro Tag)

		Pneumonie_TAGE				Total
		Tag 1-2	Tag 3-5	Letzter Tag (Tag Last -2)	keine Pneumonie	
Vier_Felder	Richtig_Positiv	34	21	10	0	65
	Falsch_Negativ	54	64	45	0	163
	Richtig_Negativ	0	0	0	606	606
	Falsch_Positiv	0	0	0	63	63
Total		88	85	55	669	897

Tabelle 11: Klassifikationsbewertung von CPIS zum Vorliegen einer Pneumonie nur Männer betreffend (jeder Wert zählt einen CPIS pro Tag)

7.6. VAP in Relation zum erstdokumentierten CPIS

Insgesamt konnten bei 441 Patienten 391 „CPIS-first“ Werte dokumentiert werden. Bei jedem Patienten wurde nur einmalig ein CPIS-first Wert dokumentiert. Bei 50 Patienten konnte kein CPIS-first Wert erhoben werden. Von den 391 dokumentierten CPIS-first Werten waren 21 CPIS mit einem Wert größer 6 erfasst worden. 370 CPIS-Werte waren kleiner/gleich 6. In der Gruppe der CPIS-Werte größer als 6 zeigten 38,1% der Patienten (n=8) im Verlauf ihres intensivstationären Aufenthaltes eine VAP. Weitere 10 Patienten (47,6%) hatten oder entwickelten eine nichtbeatmungsassoziierte Pneumonie (n-VAP). Zusammengenommen zeigt sich also, dass bei den 21 Patienten mit einem primär erhöhten CPIS 18 Patienten (85,7%) eine Pneumonie bekamen (VAP+n-VAP). Bei der Gruppe mit CPIS-Werten kleiner/gleich 6 wurde zum Vergleich zum CPIS-first nochmals der letztmalig dokumentierte CPIS herangezogen, im Weiteren „CPIS-last“ genannt. Auch dieser Wert wurde für jeden Patienten nur einmalig erhoben. Beim CPIS-last konnten 22 Patienten mit einem CPIS-Wert von größer 6 lokalisiert werden. Von diesen hatten wiederum 50% (n=11) der Patienten während des ITS-Aufenthalts eine VAP. Ferner waren unter diesen 22 Patienten weitere 10 Patienten mit einer Pneumonie (n-VAP). Insgesamt wurden bei den 22 „CPIS_last größer 6“ 21 Patienten (95,45%) gesehen. Bei der Gruppe mit einem CPIS-last von kleiner/gleich 6 konnten 348 Patienten aufgezeigt werden. In dieser Gruppe hatten nachweislich 14,4% (n=50) im Verlauf eine VAP. Insgesamt waren hier 110 Patienten (38,61%) mit einer Pneumonie zu verzeichnen (VAP+n-VAP). Tabelle 12 zeigt die Auswertung der CPIS-Werte mit den erworbenen Pneumonien im intensivstationären Verlauf. Abbildung 3 zeigt die eingeschlossenen Patienten mit Verlaufsentwicklung einer VAP in Abhängigkeit zum erstdokumentierten CPIS.

CPIS_first>6 n=21	**CPIS_first<=6** n=370	
	CPIS_last <=6: n=348	**CPIS_last >6:** n=22
Pneumonien:	Pneumonien:	Pneumonien:
sCAP=5	sCAP=14	sCAP=2
eoHAP=1	eoHAP=4	eoHAP=3
loHAP=4	loHAP=41	loHAP=5
VAP=8	VAP=50	VAP=11
HCAP=0	HCAP=1	HCAP=0

Tabelle 12: Auswertung nach CPIS-first/last mit Verlaufspneumonie (sCAP=severe community aquired pneumonia, eoHAP/loHAP= early onset or late onset hospital aquired pneumonia, VAP=ventilator aquired pneumonia, HCAP=healthcare-associated pneumonia)

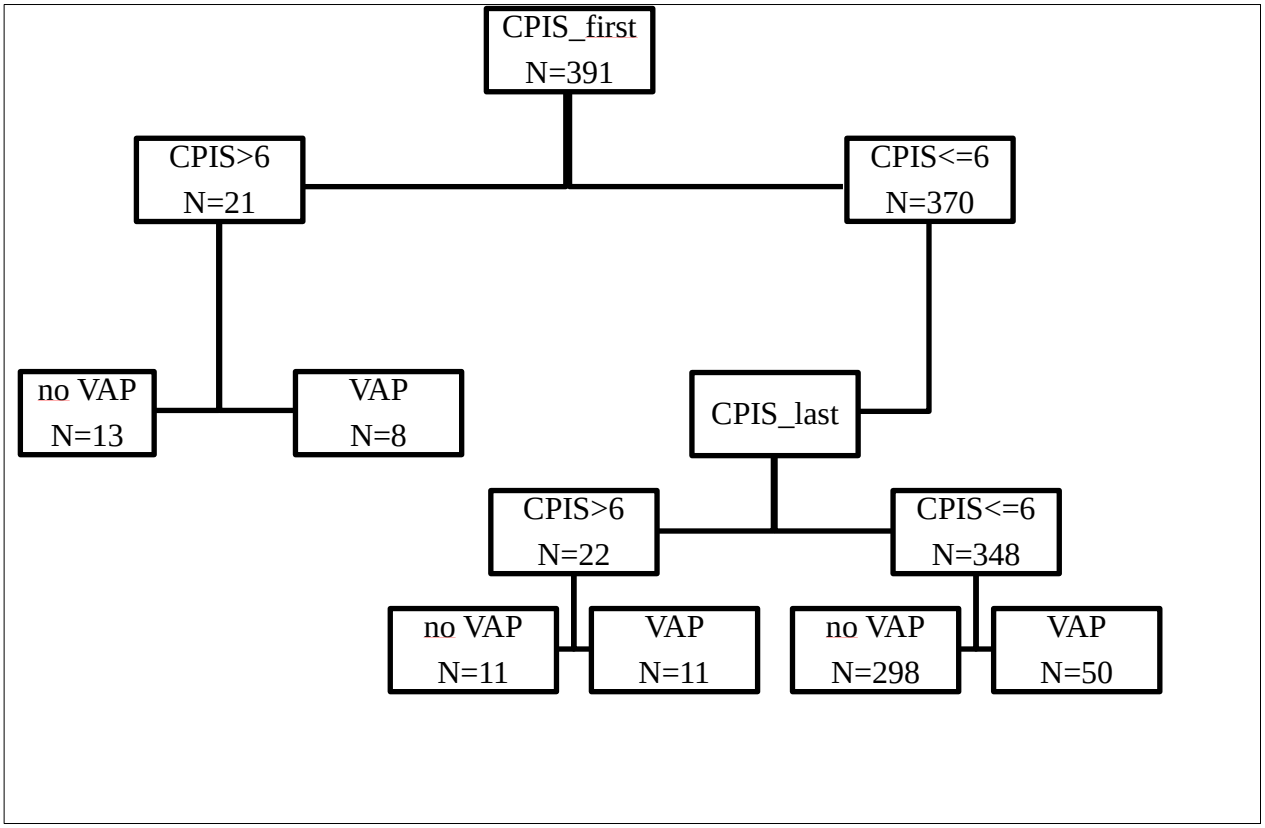
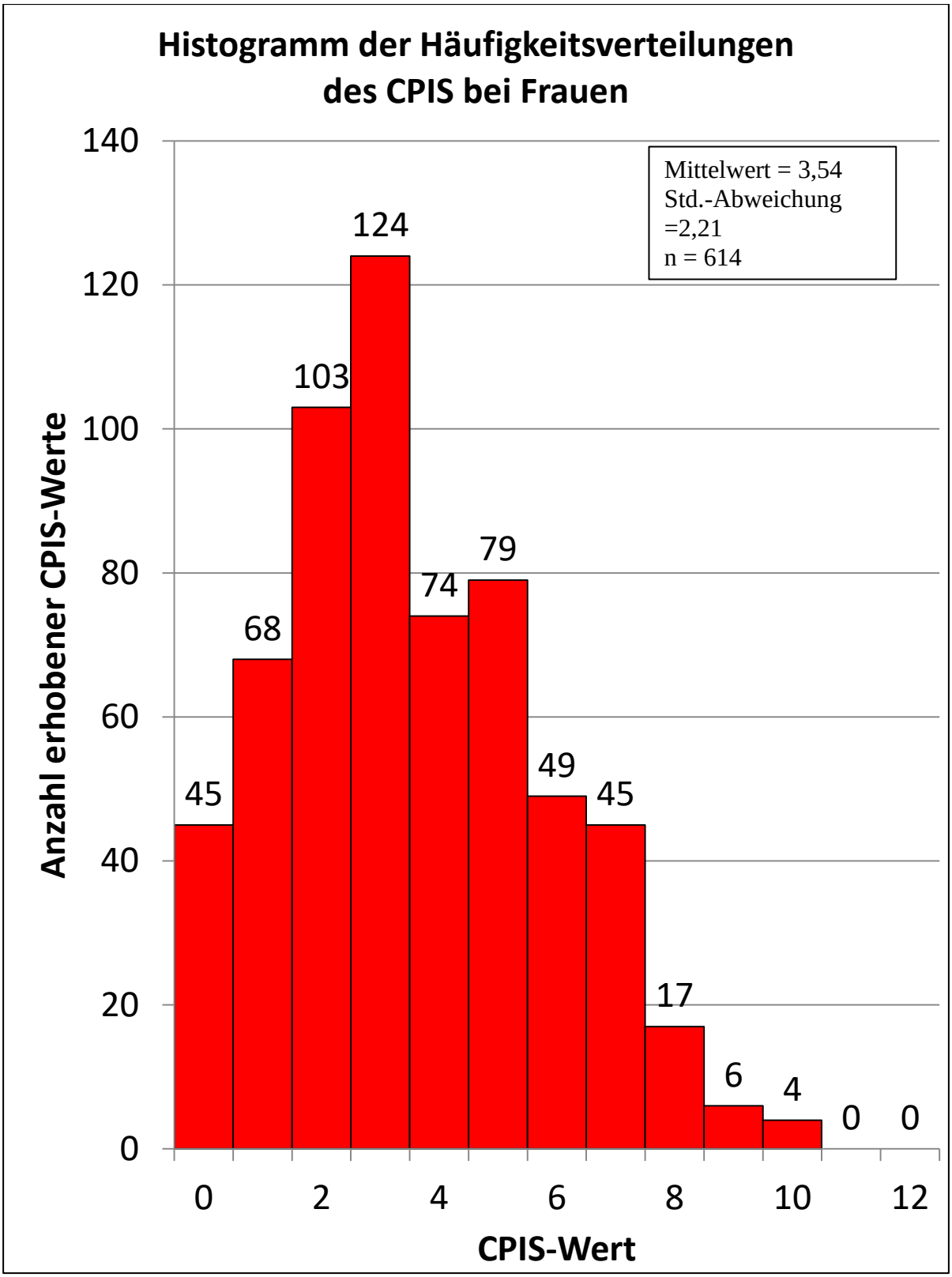


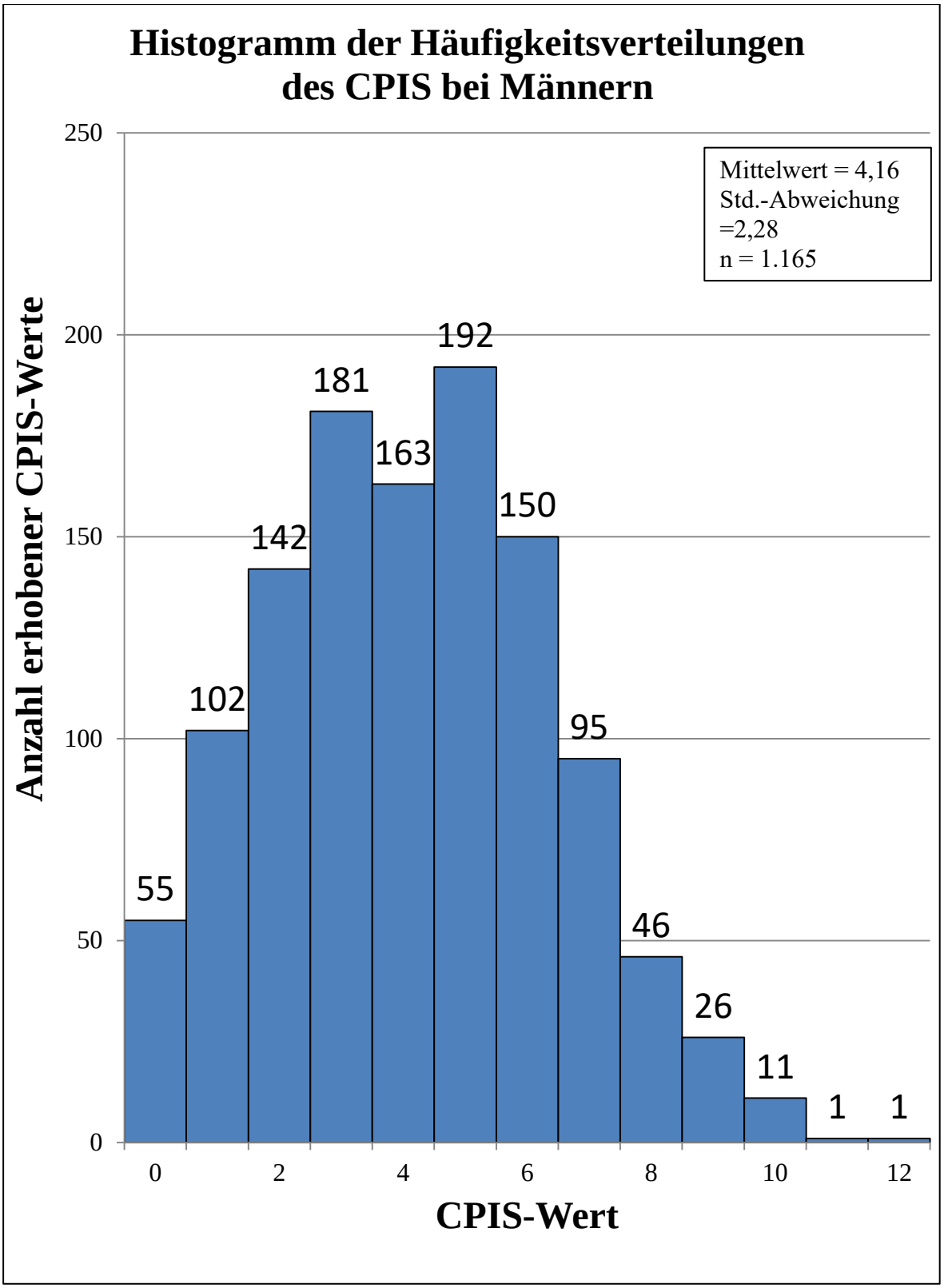
Abbildung 3: Anzahl der VAP in Abhängigkeit zum erstdokumentierten CPIS

7.7. Statistische Verteilung der CPIS-Werte nach Gender

Insgesamt konnten im ganzen Untersuchungszeitraum 1.779 CPIS-Werte erhoben werden. Davon 614 CPIS-Werte für Frauen und 1.165 CPIS-Werte für Männer. Bei der Berechnung der statistischen Verteilung der CPIS Werte zeigen sich im Mittel höhere CPIS-Werte für Männer (Mittelwert 4,16 ±2,28) gegenüber den Frauen (Mittelwert 3,54±2,21). Bei den Frauen errechneten sich für den CPIS Maximalwerte von CPIS=10, wohingegen bei den Männern durchaus CPIS Werte von CPIS=12 erzielt wurden. In den Grafiken 1 und 2 sind die nummerischen Verteilungen der CPIS nach Geschlecht getrennt dargestellt.



Grafik 1: Häufigkeitsverteilung des CPIS bei Frauen



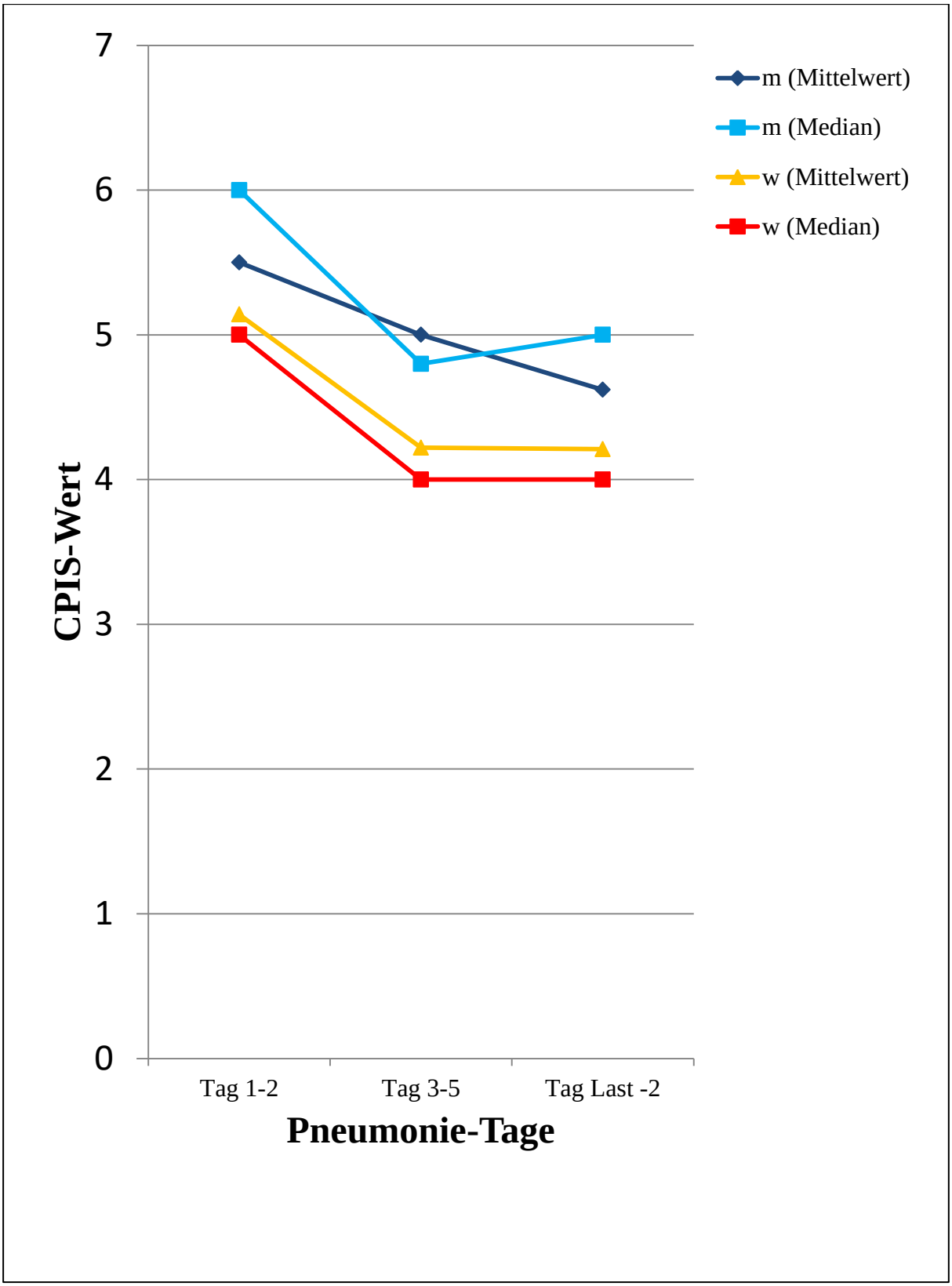
Grafik 2: Häufigkeitsverteilung des CPIS bei Männern

7.8. Gendervergleich zu spezifischen CPIS Fragestellungen (CPIS_score_min/max/last/first/mean und median)

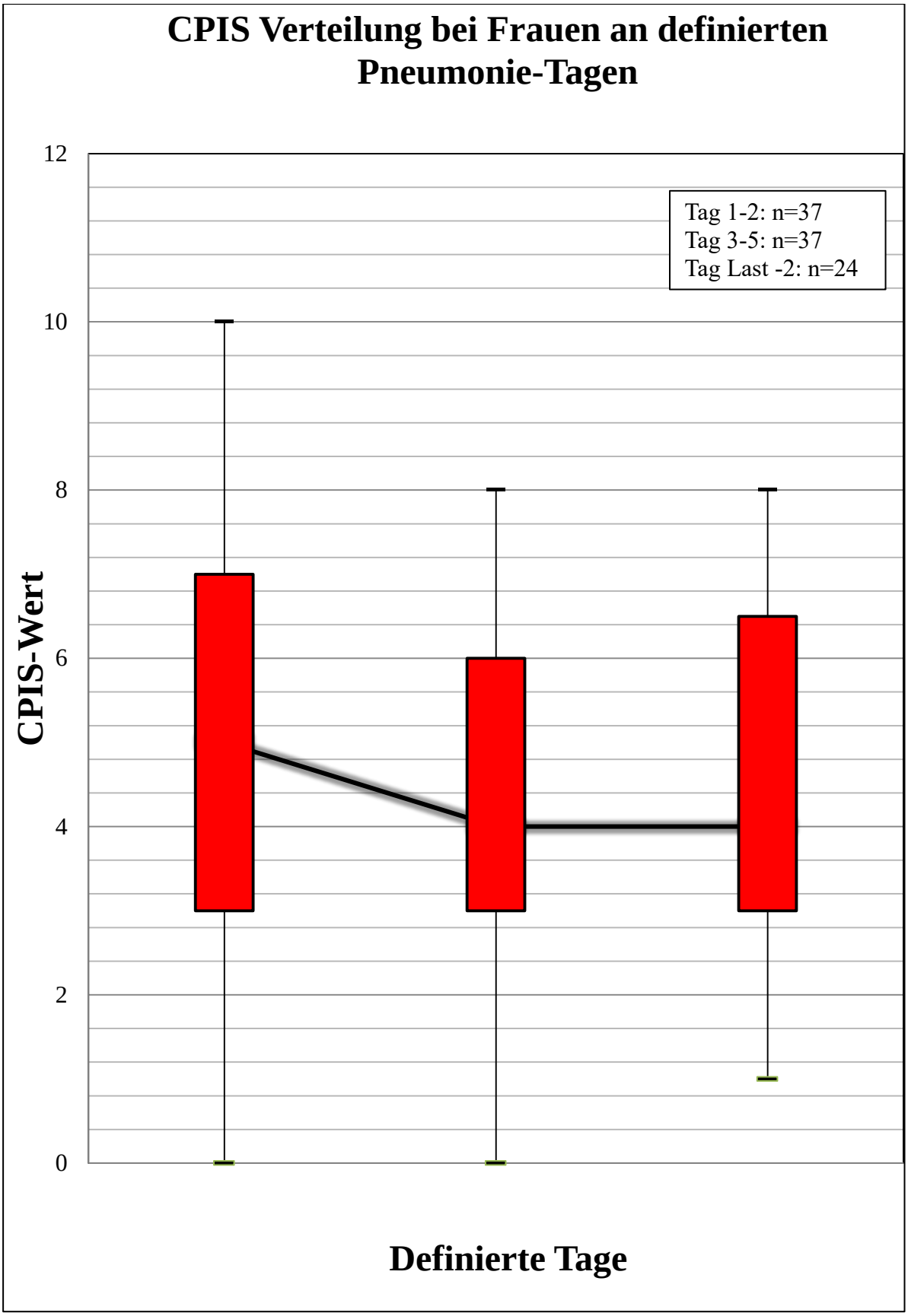
Hinsichtlich der Hypothesentestung kann ein signifikant geschlechtsspezifischer Unterschied im Hinblick auf die Unterscheidung von CPIS_max (p-Wert=0,015) und CPIS_mean (p-Wert=0,033) aufgezeigt werden. Wie schon in Abschnitt 7.7. dargelegt, haben Männer im Vergleich zu den Frauen im Schnitt einen höheren CPIS (MW: 4,16±2,28 vs. 3,54±2,21). Ebenso sind bei den Frauen keine CPIS Werte von größer als CPIS=10 beschrieben, bei den Männern hingegen sind Werte bis CPIS=12 dokumentiert worden.

7.9. Verlauf des CPIS bei Patienten mit einer Pneumonie

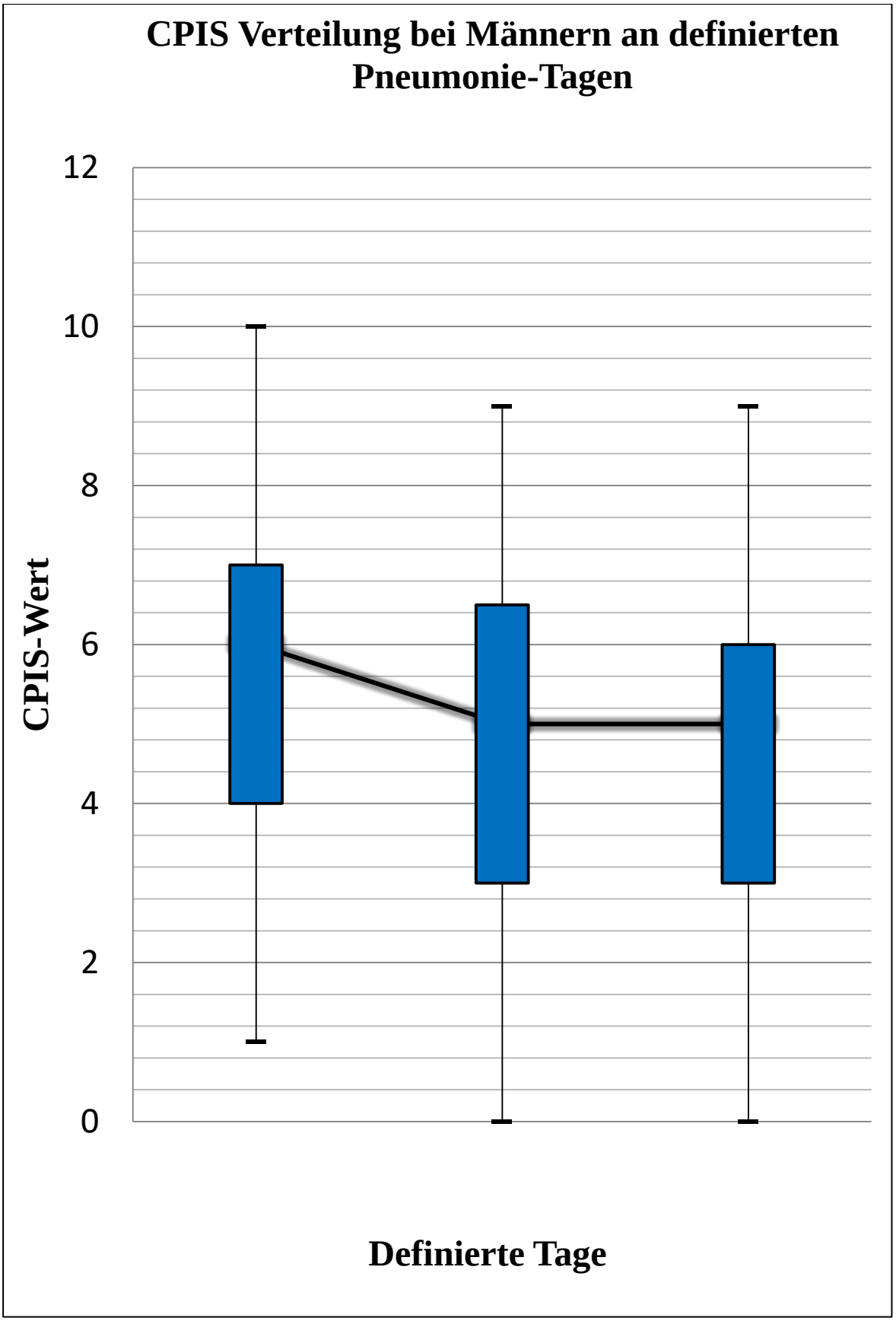
Eine vorliegende Pneumonie wurde vorab in vier definierte Zeitabschnitte eingeteilt: Tag 1-2, Tag 3-5, letzter Tag einer Pneumonie -2 Tage (im weiteren Verlauf Tag Last -2 genannt) und fehlend bzw. keine Pneumonie. Unabhängig war hier die Art der Pneumonie, wobei jede Pneumonie sowohl VAP als auch HAP in diese 4 Zeitabschnitte unterteilt wurde. Der Mittelwert sowie der Median der vorliegenden CPIS-Werte an den definierten Tagen wurde berechnet und in den folgenden Grafiken nach Geschlecht getrennt dargestellt. In der Grafik 3 zeigt sich ein im Verlauf der Pneumonie abnehmender CPIS-Wert. Männer zeigen hierbei in beiden Vergleichen, sowohl in der Auswertung beim Mittelwert als auch beim Median, über den gesamten Verlauf einer Pneumonie höhere CPIS Werte als Frauen. Es zeigt sich, dass an den drei definierten Pneumonie-Tagen (Tag 1-2, Tag 3-5 und Tag Last-2) jeweils bei der männlichen Kohorte höhere CPIS Werte zu sehen waren. Am Tag 1-2 war bei der männlichen Gruppe ein CPIS-Mittelwert von 5,56 (STD±2,1) versus 5,14 (STD ±2,7) zu sehen. Tag 3-5 zeigt 4,8 (STD ±2,1) versus 4,22 (STD ±2,1). Am Tag Last-2 waren Mittelwerte von 4,62 (STD ±2,2) versus 4,21 (STD ±2,1) zu verzeichnen. Männer haben in Bezug auf eine vorliegende Pneumonie im Mittel höhere CPIS-Werte als Frauen. Siehe Grafik Boxplot 6-8.



Grafik 3: Verlauf des Mittelwerts und Median des CPIS für Männer (m) und Frauen (w) im Verlauf an den definierten Tagen einer Pneumonie



Grafik 4: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für Frauen an den definierten Pneumonie-Tagen

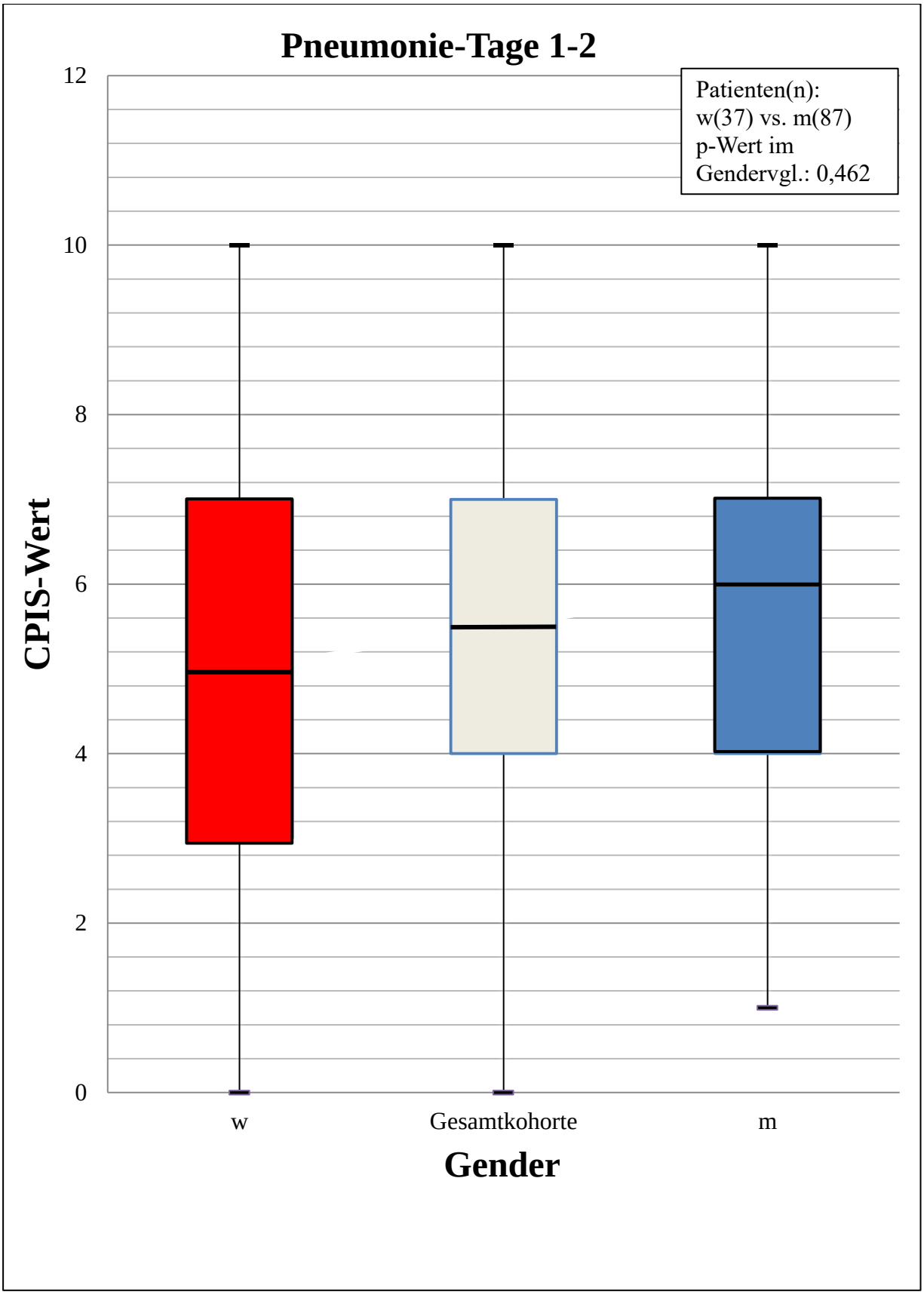


Grafik 5: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für Männer an den definierten Pneumonie-Tagen

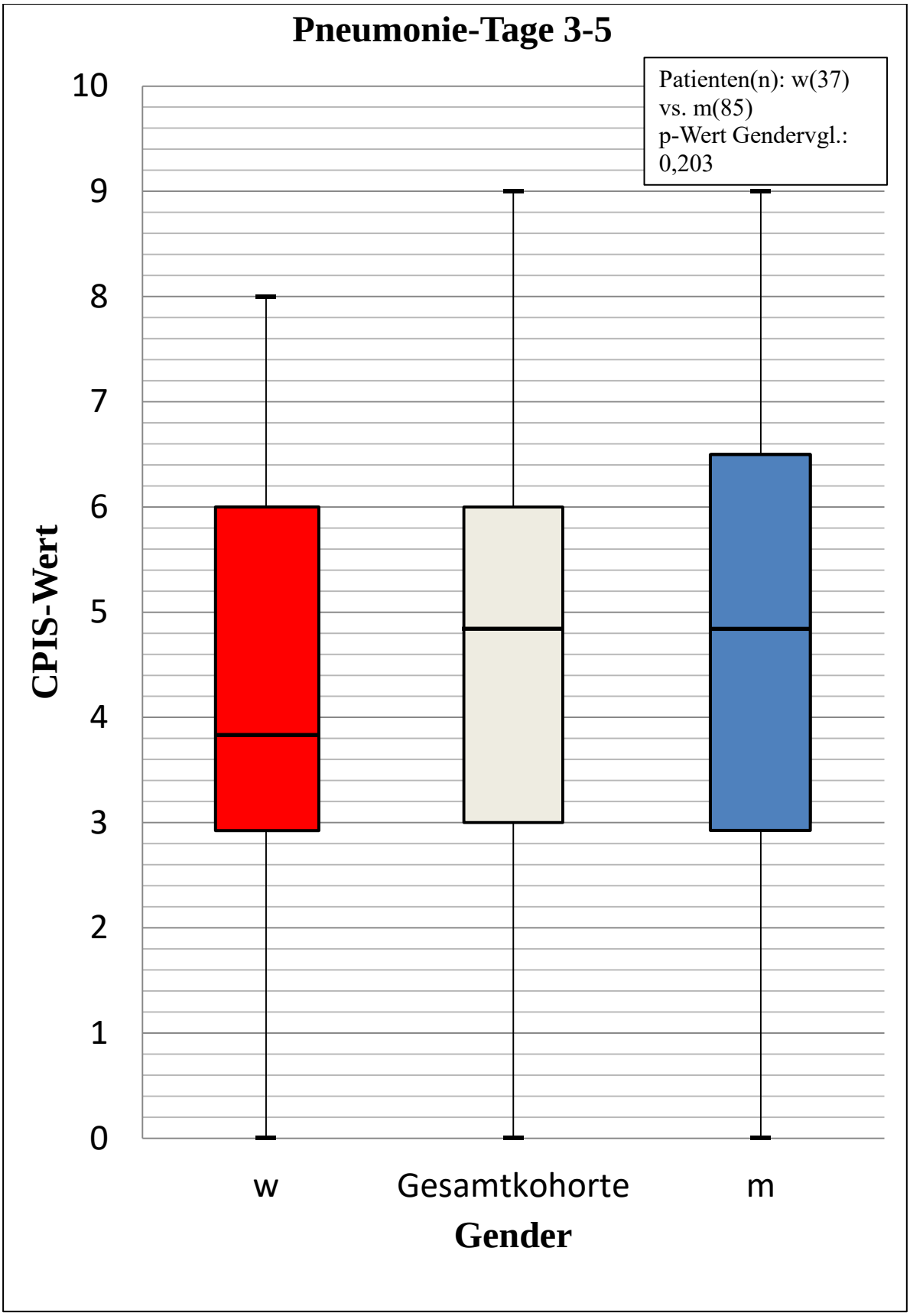
Unter Berücksichtigung der definierten Pneumonie-Tage erfolgte bei Annahme der Nullhypothese die Signifikanztestung. An allen definierten Tagen einer Pneumonie zeigte sich zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied. Siehe dazu Tabelle 13 unten.

Pneumonie-Tag	**p-Wert**
Fehlend/keine Pneumonie	0,573
Tag 1-2	0,462
Tag 3-5	0,203
Last -2	0,360

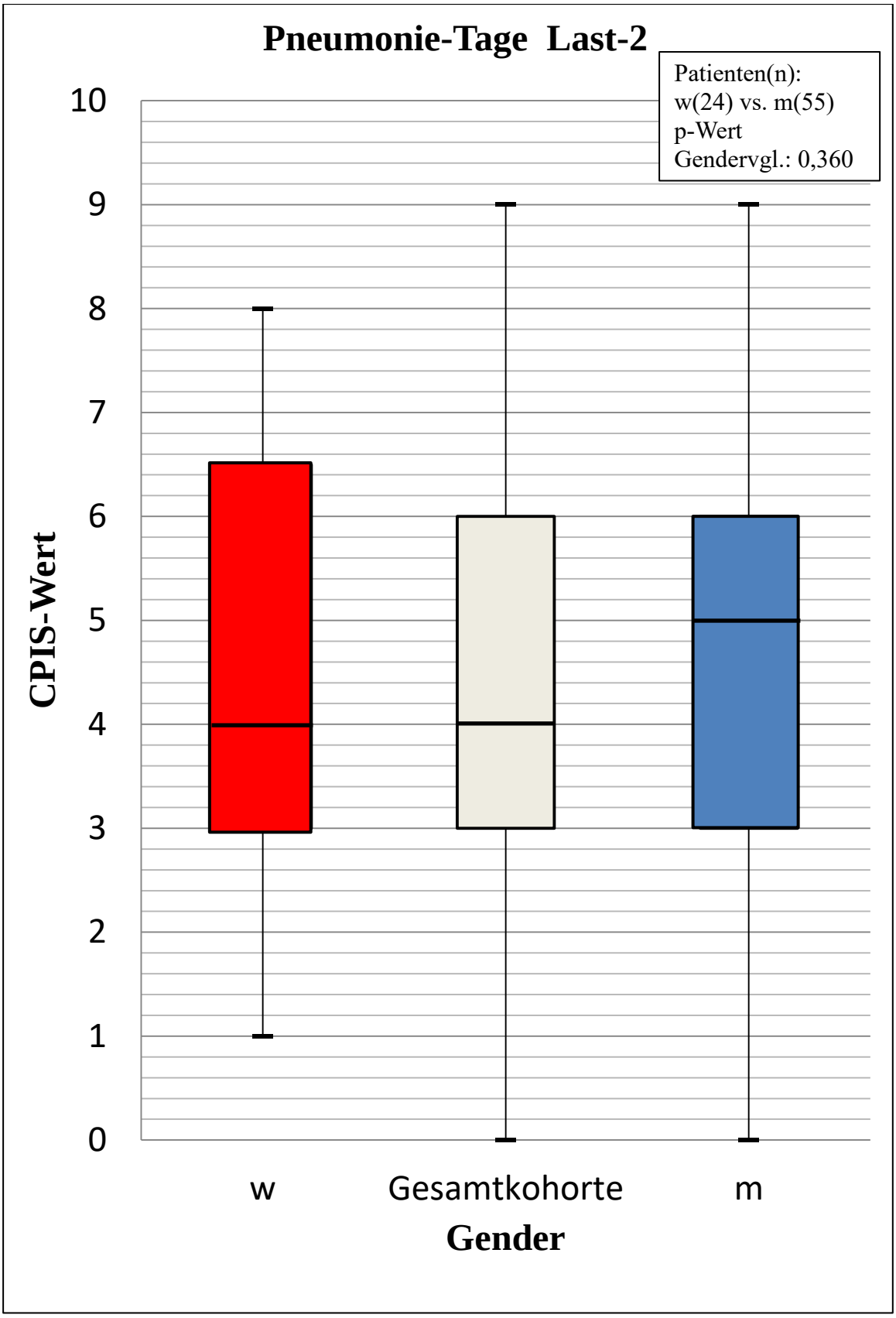
Tabelle 13: Signifikanztestung nach Mann-Whitney für den Gendervergleich der spezifischen Pneumonie-Tage. Asymptomatische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,05.



Grafik 6: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte sowie Gendergetrennt an den definierten Pneumonie-Tagen 1-2

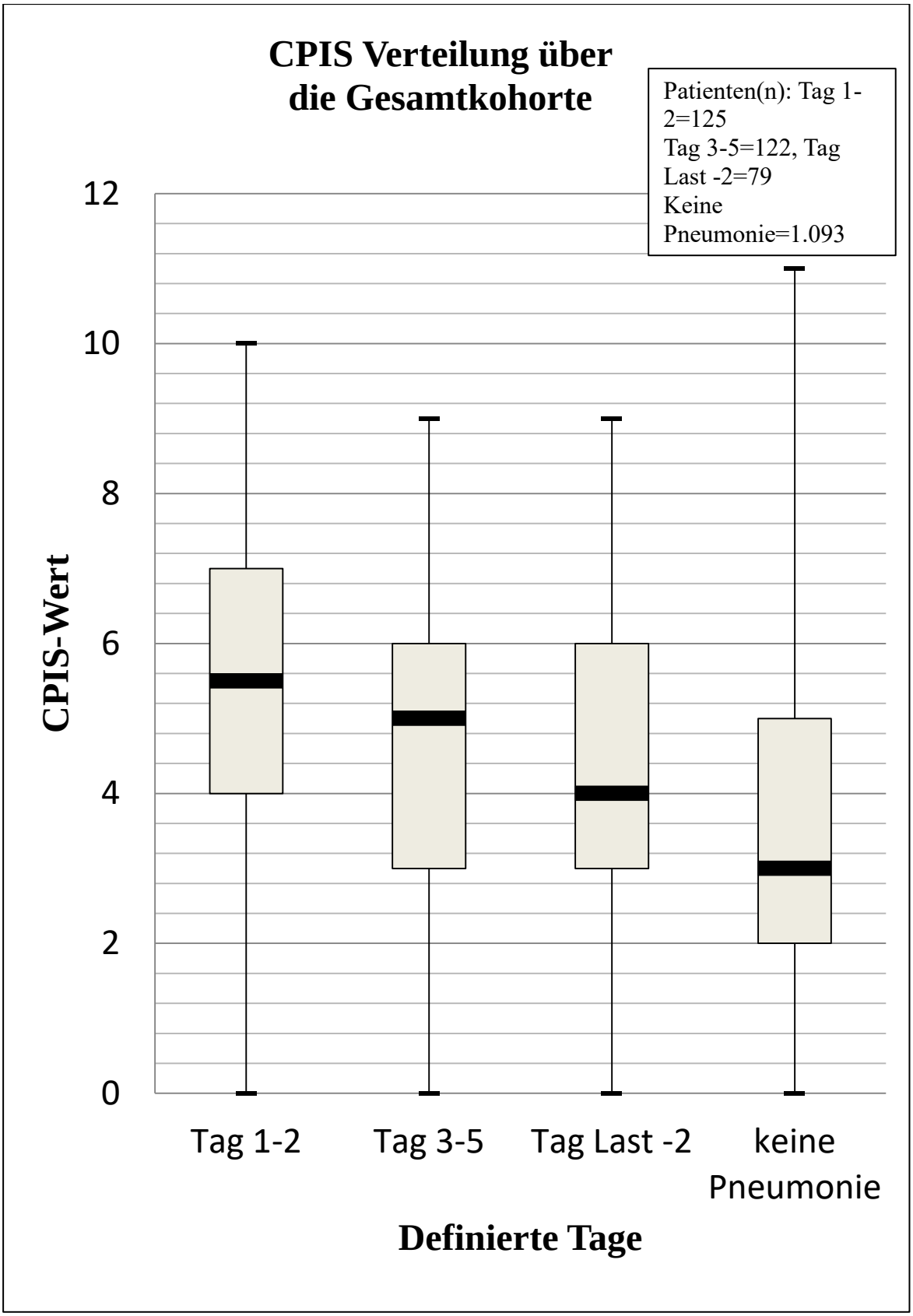


Grafik 7: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte sowie Gendergetrennt an den definierten Pneumonie-Tagen 3-5



Grafik 8: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte sowie Gendergetrennt an den definierten Pneumonie-Tagen Last -2

Zusammenfassend zeigt sich über die Zeit bezogen auf die Gesamtpopulation ein Negativtrend des CPIS während einer Pneumonie (siehe Grafik 9). Während am Tag 1-2 einer Pneumonie noch ein Mittelwert von 5,44 (STD ± 2,28) gesehen wurde, verringerte sich der Mittelwert im Verlauf einer Pneumonie über 4,62 (STD ± 2,1) am Tag 3-5 bis hin zu 4,49 (STD ± 2,15). An Tagen wo keine Pneumonie vorlag, waren dazu im Vergleich Mittelwerte von 3,37 (STD ± 2,14) zu verzeichnen.



Grafik 9: Boxplot Darstellung der CPIS Verteilung für die Gesamtkohorte an den definierten Pneumonie-Tagen sowie an den Tagen an dem keine Pneumonie vorlag

7.10. Testcharakter des CPIS_max im Geschlechtervergleich

Bei 391 Patienten wurden im gesamten Studienzeitraum CPIS-Werte erhoben, bei 50 Patienten fehlen CPIS-Werte, da diese aufgrund fehlender klinischer Komponenten nicht erhoben werden konnten. Es ergeben sich für die weibliche Kohorte 159 Patienten und für die männliche Kohorte 232 Patienten. Im Vergleich der Geschlechter bilden Männer häufiger höhere CPIS-Werte als Frauen. In der Grafik 10 wird für jeden CPIS-Wert die erhobene Patientenanzahl Gendergetrennt dargestellt. Es wird ersichtlich, dass für jeden CPIS-Wert ein höherer CPIS für die männliche Kohorte vorliegt. Im Bereich von hohen CPIS-Werten (CPIS von 11 und 12) zeigt sich, dass Frauen diese hohen Werte gar nicht erreichen.

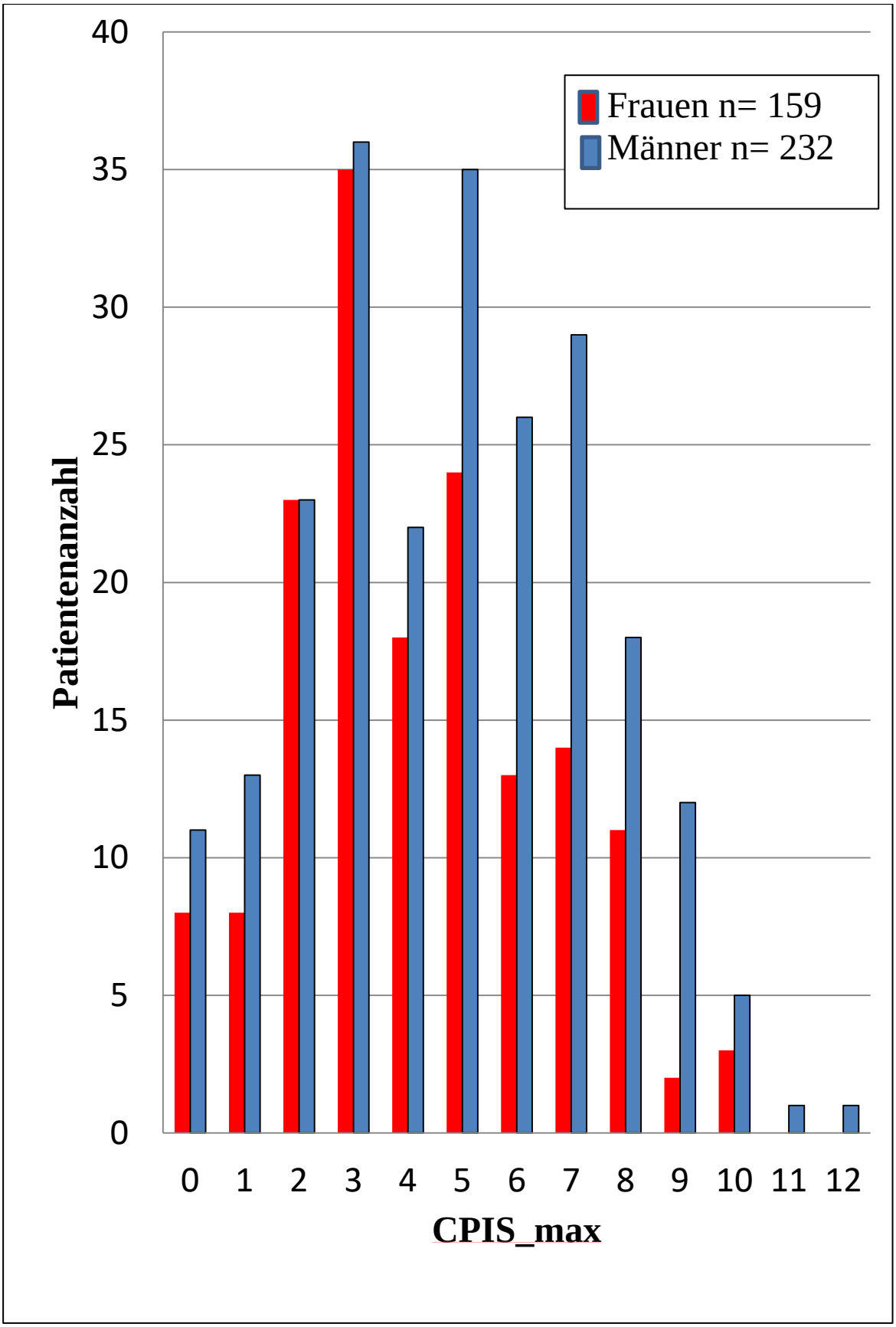
Hinsichtlich der statistischen Gütekriterien zeigt sich für die Gesamtpopulation eine nur schwache Sensitivität von SEN=0,36. Auch im Vergleich der Geschlechter ist dahingehend kein großer Unterschied, Männer mit SEN=0,34 versus Frauen SEN=0,4. Demgegenüber steht eine hohe Spezifität SPE=0,93 (Männer SPE=0,94 und Frauen 0,92). Folglich zeigen sich auch der PPV und der NPV. Für die Gesamtpopulation ergibt sich ein PPV=0,71 und ein NPV=0,75. Im Vergleich zwischen Männern und Frauen ist eine umgekehrte Verteilung erkennbar. Frauen haben im Vergleich zum männlichen Geschlecht einen niedrigeren PPV (Frauen PPV=0,63 versus Männer PPV=0,77) dem gegenüber aber einen höheren NPV (Frauen NPV=0,83 versus Männer NPV=0,69).

Sensitivität: SEN=A/ (A+C)	SEN= 45/ (45+80) =0,36
Spezifität= SPE= D/ (B+D)	SPE= 241/ (18+241) = 0,93
Pos. Prädikative Wert: PPV=A/ (A+B)	PPV= 45/ (45+18) = 0,71
Neg. Prädikative Wert: NPV=D/ (C+D)	NPV= 241/ (80+241) = 0,75

Tabelle 14: Beurteilung zur statistischen Güte in der Gesamtpopulation

Frauen	**Männer**
SEN=15/ (15+22) = 0,405	SEN=30/ (30+58) = 0,341
SPE=110/ (9+110) = 0,924	SPE=131/ (9+131) = 0,936
PPV=15/ (15+9) = 0,625	PPV=30/ (30+9) = 0,769
NPV=110/ (22+110) = 0,833	NPV=131/ (58+131) = 0,693

Tabelle 15: Beurteilung zur statistisches Güte in der Gesamtpopulation Geschlechtergetrennt



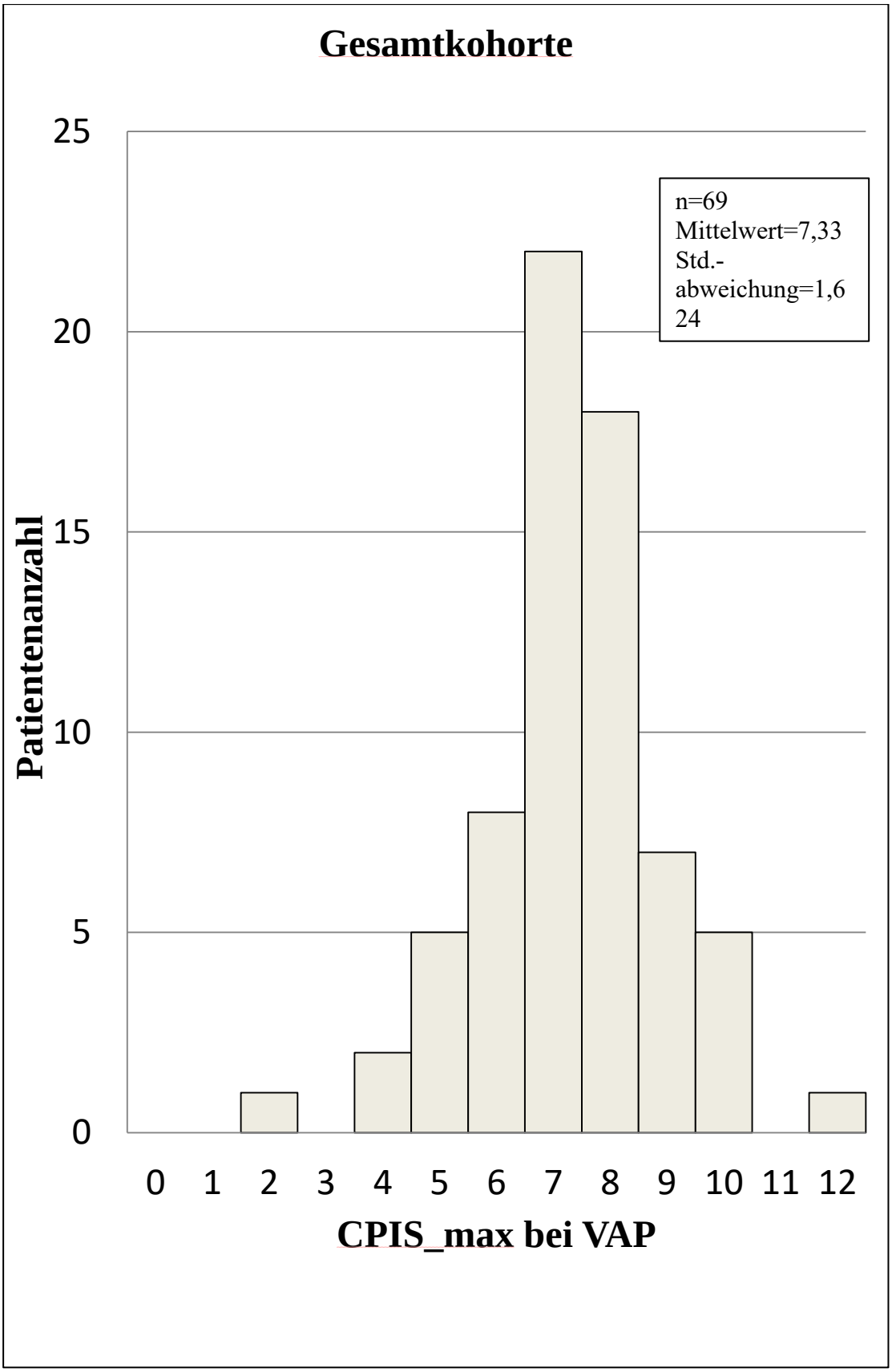
Grafik 10: Geschlechtervergleich der maximalen CPIS-Werte, pro Patient wurde nur der höchste CPIS-Wert betrachtet

7.11. Testcharakteristika spezifisch für Patienten mit einer VAP

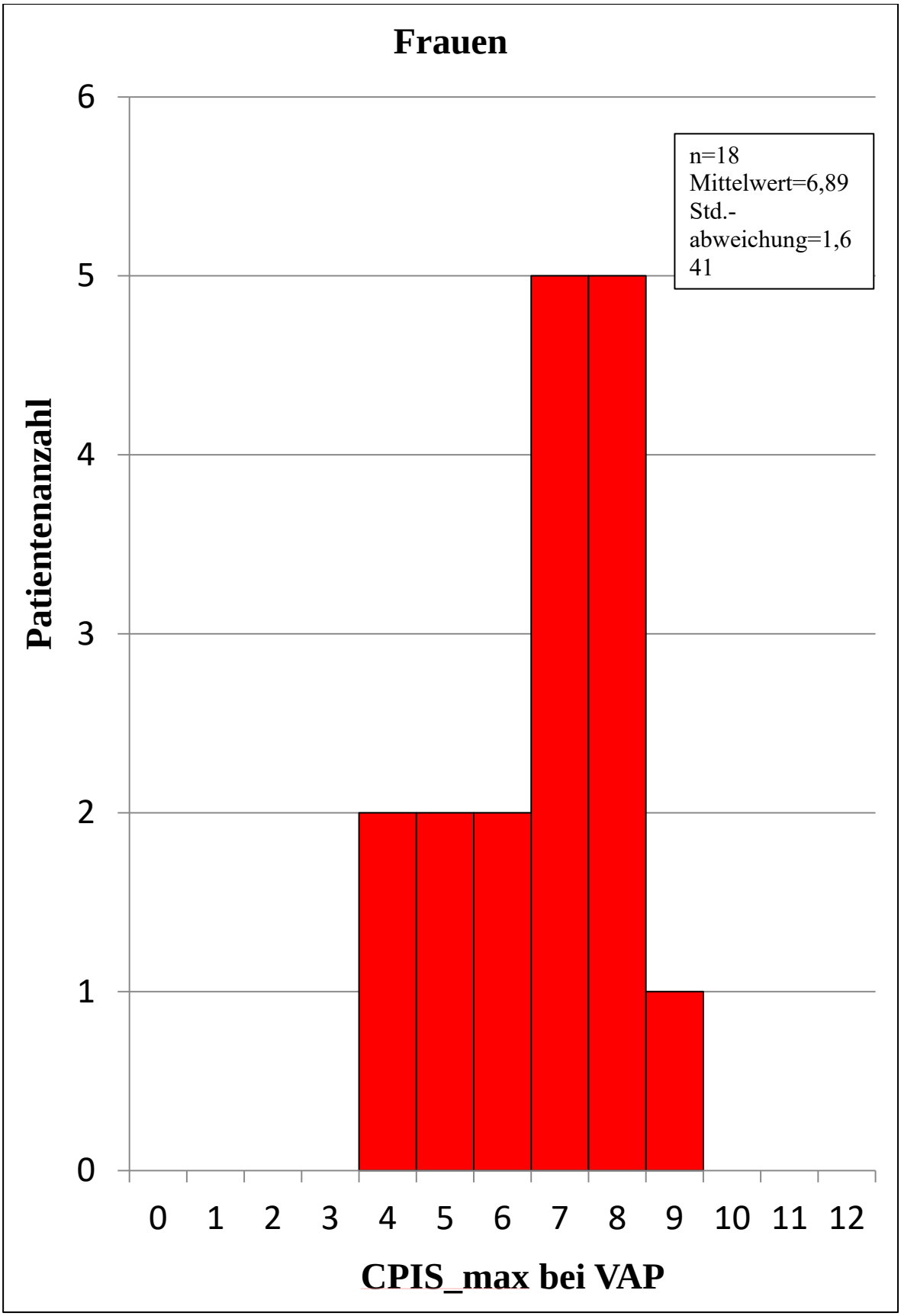
Im Erfassungszeitraum wurden 69 Patienten eingeschlossen, die während des stationären Aufenthaltes an einer VAP erkrankten. Zu diesen 69 Patienten wurden die jeweils maximalen CPIS-Werte erhoben und ausgewertet. Für die 69 Patienten ergibt sich ein Mittelwert ±Stunden von 7,33 ±1,6. Für die weibliche Kohorte wurden 18 VAP-Patienten dokumentiert mit einem Mittelwert von 6,89 ±1,6. Bei den Männern waren 51 Patienten mit einer VAP während des ITS-Aufenthaltes zu sehen, mit einem Mittelwert von 7,49 ±1,6 (Siehe Grafik 11-13). Hinsichtlich der Sensitivität für die Gesamtpopulation errechnete sich eine Sensitivität von SEN=0,77. Da nur Patienten mit einer Pneumonie (hier VAP) in diese Berechnungen eingingen, ist der PPV folglich PPV=1,0. NPV und Spezifität konnten nicht berechnet werden. Hinsichtlich der Berechnungen im Geschlechtervergleich konnte ein doch erheblicher Unterschied der Sensitivität gesehen werden. Für Männer mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie wurde eine Sensitivität von SEN=0,8, hingegen bei den Frauen lediglich eine Sensitivität von SEN=0,67 errechnet.

Sensitivität: SEN=A/ (A+C)	SEN= 53/ (53+16) = 0,768
Spezifität= SPE= D/ (B+D)	SPE= n.v./ (n.v.+n.v.) = 0
Pos. Prädikative Wert: PPV=A/ (A+B)	PPV= 53/ (53+0) = 1,0
Neg. Prädikative Wert: NPV=D/ (C+D)	NPV= n.v./ (16+n.v.) = 0

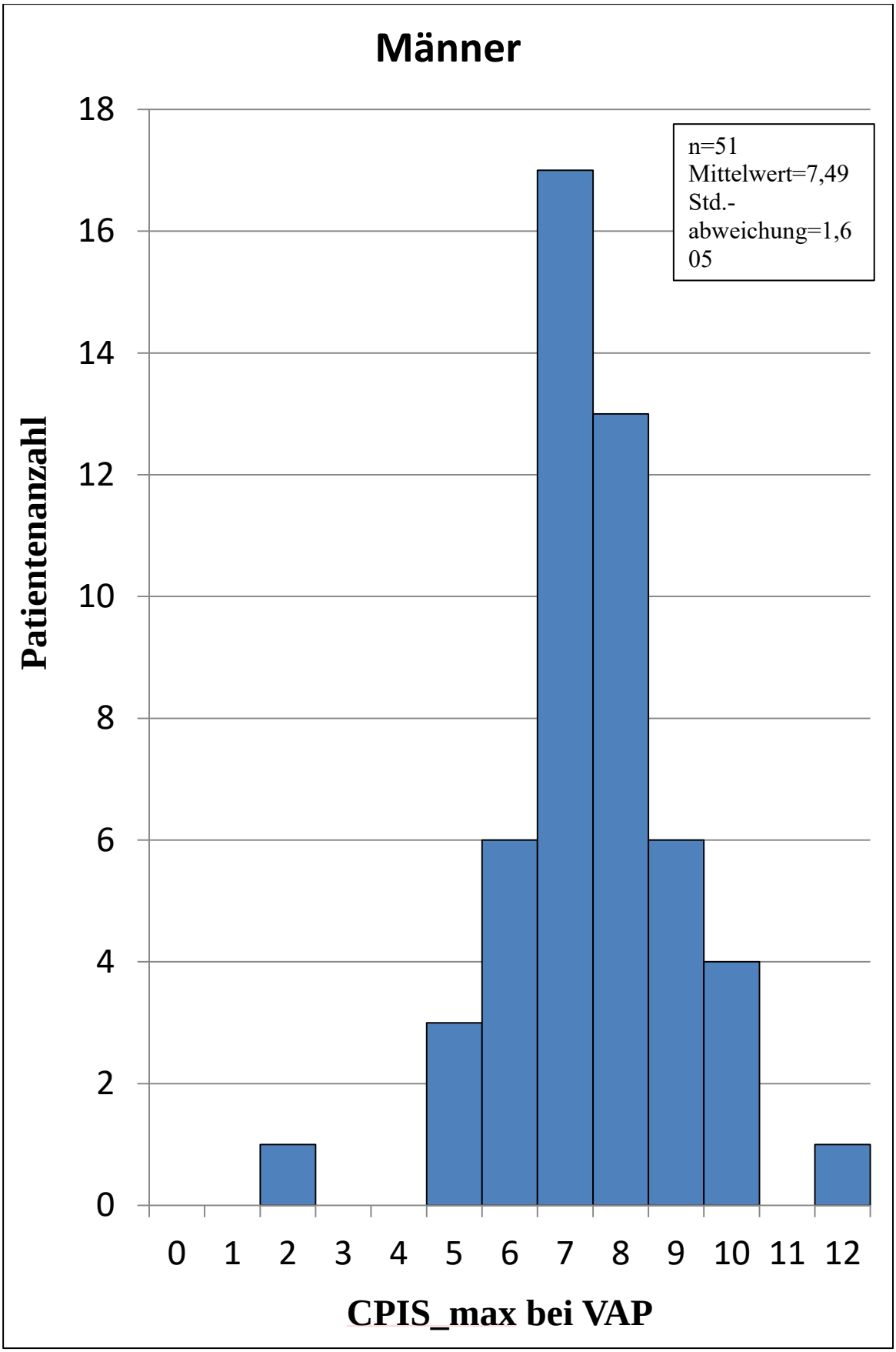
Tabelle 16: Beurteilung zur statistischen Güte bei allen Patienten mit einer VAP



Grafik 11: maximale CPIS-Werte während einer VAP für die Gesamtkohorte



Grafik 12: maximale CPIS-Werte während einer VAP für die weibliche Kohorte



Grafik 13: maximale CPIS-Werte während einer VAP für die männliche Kohorte

7.12. Testcharakteristika spezifisch für Patienten die während des gesamten Überwachungszeitraums keine VAP erlitten

Es wurden 191 beatmete Patienten ohne Pneumonie mit einem CPIS Mittelwert von 3,82 eingeschlossen. Auch hier erfolgte im Vergleich zu Punkt 7.10. die Bewertung in Bezug auf den CPIS-max. Unterteilt werden konnte auch hier in Frauen und Männer. Für die Frauen zeigt sich bei einer Gesamtanzahl von n=85 ein CPIS-Mean von 3,8 ±2,0. Für die Männer n=106 wurde ein CPIS-Mean von 3,83 ±1,9 gesehen. Hinsichtlich des Testergebnisses=Pneumonie erfolgte nun die Beurteilung hinsichtlich der statistischen Gütekriterien. Patienten, die eine Pneumonie während ihres Aufenthaltes erlitten, welche jedoch keine VAP war, wurden in diese Beurteilung eingeschlossen. Berechnungen hierzu siehe Tabelle 17 unten. Trotz Inklusion sonstiger Pneumonie ohne VAP zeigt sich eine Sensitivität von nur SEN=0,387.

Sensitivität: SEN=A/ (A+C)	SEN= 24/ (24+38) = 0,387
Spezifität= SPE= D/ (B+D)	SPE= 174/ (17+174) = 0,91
Pos. Prädikative Wert: PPV=A/ (A+B)	PPV= 24/ (24+17) = 0,585
Neg. Prädikative Wert: NPV=D/ (C+D)	NPV= 174/ (38+174) = 0,820

Tabelle 17: Beurteilung zur statistischen Güte bei allen beatmeten Patienten ohne VAP-Pat.

8. Diskussion

8.1. Hauptergebnis

In der zentralen Fragestellung nach dem Vergleich zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf den CPIS zeigt sich, dass der CPIS für Intensivpatienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie eine signifikant höhere Aussagekraft für Männer hat (SEN=0,8 vs. SEN=0,67 bei den Frauen). Insgesamt konnte für den CPIS eine Sensitivität von SEN=0,77 für die Population aller Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie errechnet werden. Bezogen auf die Gesamtpopulation innerhalb dieser Studie zeigte sich eine schwache Sensitivität von SEN=0,36 und eine hohe Spezifität von SPE=0,93. In der vorliegenden Studienarbeit zeigt sich also wie bereits in weiteren Veröffentlichungen zum Thema CPIS [4, 5, 28, 54] eine vergleichbare statistische Güte.

Im zeitlichen Verlauf einer Pneumonie konnte sowohl für die weibliche als auch für die männliche Kohorte gezeigt werden, dass sich der CPIS an den vordefinierten Tagen erwartungsgemäß mit fallenden Werten darstellt. Bei den Männern war initial ein

durchschnittlicher CPIS von 5,56 gesehen worden und am letzten Tag einer Pneumonie ein CPIS von 4,62 Punkten. Bei den Frauen zeigt sich ein ähnliches Bild. Der initiale mittlere CPIS lag hier bei 5,14 und am Ende einer Pneumonie bei 4,21 Punkten. Durch die adäquate und gezielte Antibiotikatherapie bei einer Pneumonie, kam es im Verlauf der Infektion zu einem Auskurieren der Erkrankung. CPIS Werte, die am Ende dieser Therapieepisode erhoben wurden, waren Werte einer „auskurierten“ Pneumonie und zeigten daher niedrigere Werte als zu Beginn der Pneumonie.

In der ersten Publikation zum Thema CPIS von Pugin et al. [4] wies die Sensitivität Werte von 93% und 73% aus. 93% betrug die Sensitivität des CPIS zur Diagnosestellung der VAP im Bezug zum Befund einer bronchoalveolären Lavage (BAL) und 73% im Bezug zum mikrobiologischen Befund bei bronchoalveolären Blind-Proben. Unklar ist, ob die erhobenen CPIS-Werte durchgängig erfasst wurden oder nur an den Tagen und bei den Patienten, bei denen eine BAL durchgeführt wurde, bei womöglich bereits bestehendem Verdacht auf eine pulmonale Infektion. Letzteres würde erklären, warum Pugin und Kollegen eine Sensitivität von 93% erreichen konnten.

8.2. Basischarakteristika und Infektionsverteilung

In der vorliegenden Studienpopulation bestand hinsichtlich untersuchter Nebenfaktoren wie Vorerkrankungen eine recht homogene Verteilung. Lediglich bei den Gefäßerkrankungen waren in der männlichen Kohorte mit 44,6% deutlich mehr Vorerkrankte als in der weiblichen Kohorte mit 33,7%. In der aktuellen Leitlinie zum Thema periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wird ab einem Alter von 70 Jahren eine Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von 15-20% angegeben. Frauen zeigten bei Vorliegen einer pAVK zusätzliche Erkrankungen wie Diabetes oder Adipositas, Männer hingegen waren häufiger Raucher [19]. Ein Nikotinabusus scheint vielfältig an Erkrankungen beteiligt zu sein. Joosten und Kollegen aus Boston bezeichnen das Rauchen als eines der vier Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen als auch für die pAVK [20]. Ob das Rauchen einen Einfluss auf die Entwicklung von pulmonalen Infektionen hat, konnte in einer Studie aus dem Jahr 2017 von Lugg und seinen Kollegen untermauert werden. Raucher hatten im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikant (22% versus 2%, p=0.004) höhere Rate für postoperative pulmonale Komplikationen [21].

Signifikant unterschiedlich zeigte sich auch das Alter der Vergleichsgruppen, bei den Frauen konnte ein Mittelwert von 64.8 ±16.56 Jahren und bei den Männern 61.07 ±14.89 gesehen werden. Zum Vergleich waren in der Studie von Pugin deutlich jüngere Vergleichsgruppen

untersucht worden mit einem Mittelwert von 51 ±18 und 44 ±21 [4]. Ebenfalls bedeutsam jüngere Patienten untersuchten Fábregas und Kollegen in ihrer Studie. Hier war der Mittelwert der Vergleichsgruppen mit 52 Jahren und 57 Jahren angegeben worden [22]. Bei den Kollegen Singh et al. hingegen war, wie in dieser Arbeit, das Durchschnittsalter der Vergleichsgruppen deutlich höher 69 ±1.4 und 64.5 ±1.7 [23]. Im Hinblick auf die initiale Krankheitsschwere der untersuchten Population wurden validierte Punktsummensysteme wie SAPS, SOFA und TISS verwendet. Auch hier war im Geschlechtervergleich eine vergleichbare Krankheitsschwere zu verzeichnen.

Bei der Analyse der Infektionen stellen Pneumonien die häufigste Infektionslokalisation dar, gefolgt von Wundinfektionen und abdominellen Infektionen.

Zum gleichen Ergebnis kamen auch Nachtigall et al. in einer Studie aus dem Jahr 2014. Auch hier waren Pneumonien (35,7%) die häufigste Infektion, gefolgt von Wundinfektionen (27,4%) und abdominellen Infektionen (13,4%) [24]. In der vorliegenden Untersuchung gilt es zu bedenken, dass es sich bei den eingeschlossenen Stationen um Intensivstationen mit operativem Schwerpunkt handelt, was die Häufigkeit der postoperativen Infektionen miterklärt. Ebenso ist eine Schwerpunktstation in der Behandlung von ARDS in die Studie eingeflossen, was zu beachten ist. Im Hinblick auf die Infektionslokalisation zeigt sich, ohne Pneumonien zu berücksichtigen, eine ebenfalls homogene Verteilung. Nur bei den Urogenitalinfektionen ist ein signifikanter Unterschied zu sehen. Frauen (10,5%) sind hier weitaus häufiger betroffen als Männer (4,2%). Laut Lutters besteht bei den 60-jährigen Frauen eine Prävalenz für Urogenitalinfektionen von ca. 6-8%. Als wesentlichen Risikofaktor für Urogenitalinfektionen bezeichnet er das Vorhandensein eines Dauerkatheters und sieht dadurch bedingt, bei längerer Verweildauer, eine Infektionsrate von fast 100% [25]. Erst im hohen Lebensalter ab 60 Jahren steigt auch bei Männern die Infektionsrate durch zunehmende Harnwegseinengungen. Ursache hierfür ist häufig eine gutartige Vergrößerung der Prostata. Bei schlechteren oder gar unvollständigen Harnblasenentleerungen können Bakterien schlechter aus dem Urogenitaltrakt ausgewaschen werden. Dies bedingt eine erhöhte Infektanfälligkeit [26].

Bei den Pneumonien waren insgesamt 132 erkrankte Patienten (29,9%) identifiziert worden. Die beatmungsassoziierten Pneumonien mit 52,3% stellen, wie in vielen Studien [27, 28, 29], auch in dieser Arbeit die häufigste spezifische Pneumonie dar. Auffällig war, dass mit 35,4% aller Pneumonien hier Männer signifikant häufiger erkrankten als Frauen mit 22,1%. Auch hinsichtlich der beatmungsassoziierten Pneumonien waren Männer mit 19,6% im Vergleich zu

10% bei Frauen signifikant häufiger erkrankt. Woher diese Dysbalance kommt, ist unklar. Wie bereits erwähnt, zeigten sich beide Studienpopulationen homogen verteilt.

In einer 2011 veröffentlichten Arbeit von Nachtigall et al. [15] konnten ähnliche Unterschiede in Bezug auf die Infektionsverteilungen gesehen werden. Wie auch in dieser Studie dargestellt, zeigte sich eine auffällige Differenz bei den Pneumonien und den Harnwegsinfekten bei sonstiger Gleichverteilung. Bei den Pneumonien konnten Nachtigall et al. sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Vergleichsgruppe (Sepsis Patienten) eine signifikant höhere Infektionsrate bei der männlichen Kohorte vorweisen. Es zeigt sich eine um fast 10% höhere Rate an Pneumonien als bei der weiblichen Kohorte. In der Gesamtpopulation konnte bei 33,8% (n=135) der Männer gegenüber 24,3% (n=75) bei den Frauen eine Pneumonie nachgewiesen werden. In der Vergleichsgruppe war dieser Vergleich zwischen Männern und Frauen bei 62,9% (n=124) vs. 53,8% (n=70). Gleichermaßen muss erwähnt werden, dass bei der männlichen Kohorte deutlich häufiger Gebrauch von Alkohol, Drogen und Nikotin gemacht wurde. Allein beim Nikotinabusus sind Männer mit 14% vs. 4,9% nahezu dreimal so häufig betroffen wie Frauen und dadurch anfälliger für Atemwegserkrankungen und Pneumonien [30].

Was in der Studie von Nachtigall et al. vergleichend zu dieser Arbeit auffällt, ist die signifikant höhere Infektionsrate von Harnwegsinfekten bei Frauen im Vergleich zu Männern. In der Gesamtpopulation waren Frauen mit 11,0% vs. 3,3% mehr als dreimal so häufig betroffen. In der Vergleichsgruppe zeigte sich sogar eine mehr als vierfache Häufung mit 23,1% vs. 5,6%. Das Frauen häufiger an Harnwegsinfekten erkranken, konnte bereits mehrfach in urologischen Publikationen wie z.B. Combes et al. [31] oder von Croce et al. [32] gezeigt werden.

8.3. Outcome und Behandlungsergebnisse

Die intensivstationäre Mortalität mit 13,6% (60 Patienten) zeigt im Vergleich zu ähnlichen Studien wie Moerer et al. [33] und Morales et al. [34] keinen signifikanten Unterschied. Die leicht höhere Mortalität, wie beispielsweise gegenüber den berechneten 12,1% in der Studie von Moerer [33], kann wahrscheinlich auch damit begründet werden, dass, wie bereits oben erwähnt, eine Station mit Spezialisierung auf ARDS-Patienten in die Studie eingeflossen ist, was mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Eine hohe Mortalität wie sie noch 1991 von Pugin et al. beschrieben wurde, zeigt sich heutzutage nicht. Pugin beschrieb eine Mortalitätsrate von 33% in der Gruppe von Patienten ohne Pneumonie und sogar 54% in der Gruppe der Patienten mit Pneumonie. Diese hohe Mortalität liegt wahrscheinlich an der doch zu kleinen Population mit nur 28 Patienten und dem hohen Anteil von 39,3% an polytraumatisierten Patienten (n=11).

Im Vergleich hierzu führten Singh et al [35] 1998 eine Studie auf einer rein chirurgischen Intensivstation durch. Von insgesamt 1.148 Patienten konnten in ihrer Studie 129 Patienten mit pulmonalen Infiltraten erfasst werden. Hiervon waren wiederum 30% (39/129) auf eine Pneumonie zurückzuführen. Es wurde eine Mortalität von ca. 30% bei den Patienten mit einer Pneumonie nachgewiesen. Im Hinblick auf den CPIS zeigte sich bei 19 Patienten mit einer Pneumonie ein Wert von CPIS>6 (ca. 50%). Hingegen konnten Singh und Kollegen bezüglich anderer Ursachen von pulmonalen Infiltraten zeigen, dass dort mit keinem erhöhten CPIS zu rechnen sei. Für Patienten mit Lungenödem oder Atelektasen wurden jeweils nur in knapp 6% der Patienten ein CPIS>6 gesehen, für Lungentraumata oder Kontusionen sogar 0%. Singh und Kollegen kamen daher zu der Aussage, dass ein CPIS > 6 Lungenödeme, Atelektasen, Kontusionen und Lungentraumata als Ursache für ein Infiltrat nahezu ausschließt.

Wie bereits im Punkt 7.2. aufgeführt, zeigt sich bei den Pneumonien ein doch deutlicher Verteilungsunterschied bezüglich der beatmungsassoziierten Pneumonien. Männer sind hier doppelt so häufig erkrankt wie Frauen. Dies spiegelt sich dann auch bei der Beatmungsdauer und der intensivstationären Verweildauer wieder [28]. Bei der Verweildauer zeigten Männer mit knapp 11 Tagen eine um etwa 3 Tage längere Verweildauer auf als Frauen mit knapp 7 Tagen. Bei der Beatmungsdauer zeigt sich eine über doppelt so lange durchschnittliche Beatmungsdauer bei den Männern mit 71,5 Stunden gegenüber 27 Stunden bei den Frauen. Dies ist im großen Maße darauf zurückzuführen, dass Männer, wie bereits oben beschrieben, deutlich häufiger an Pneumonien erkranken und sogar doppelt so häufig von einer beatmungsassoziierten Pneumonie betroffen sind. Das diese vermehrte pulmonale Infektsituation zu einer verlängerten Beatmungsdauer führt, ist daher nicht verwunderlich.

8.4. Erstdokumentierter CPIS als Hinweis für eine beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP)

Von insgesamt 441 Patienten konnte ein erstdokumentierter CPIS erfasst werden. Hiervon war bei 21 Patienten ein CPIS von größer 6 erfasst worden, was laut Pugin [4] als Hinweis für eine beatmungsassoziierte Pneumonie gilt. Im Verlauf konnte jedoch bei nur 8 Patienten, was 38,1% der Patienten mit erstdokumentiertem CPIS > 6 entspricht, eine beatmungsassoziierte Pneumonie diagnostiziert werden.

Bei 370 Patienten der erstdokumentierte CPIS < 6. Von diesen Patienten entwickelten im weiteren stationären Verlauf 61 Patienten (16,5%) eine beatmungsassoziierte Pneumonie. Aufgrund dessen wurde der letzte dokumentierte CPIS von jedem Patienten hinzugezogen. Bei

22 Patienten konnte ein letztdokumentierter CPIS (CPIS_Last) >6 gesehen werden. Hiervon hatten 11 Patienten eine beatmungsassoziierte Pneumonie.

Insgesamt war in dieser Studie bei 69 Patienten eine VAP diagnostiziert worden. Allein bei 11 Patienten konnte der erstdokumentierte CPIS hier die VAP richtig vorhersagen, dies entspricht gerade einmal 16%. Der Vergleich von CPIS_Last und VAP brachte ebenfalls bei nur 16% ein positives Ergebnis. Schlussfolgernd kann gesagt werden, dass weder der initiale CPIS noch der CPIS am Ende eine valide Aussage bezüglich einer beatmungsassoziierten Pneumonie treffen kann.

8.5. Der CPIS im Geschlechtervergleich

Insgesamt konnten 1.779 CPIS Werte erhoben werden. Bei der Verteilung hinsichtlich des Geschlechtes konnte ein signifikanter Unterschied beim Mittelwert für Männer von 4,16 und für Frauen von 3,54 Punkten gesehen werden (p-Wert=0,033). Auch im Verlauf einer Pneumonie konnten jeweils zu definierten Tagen einer Pneumonie stets höhere CPIS Werte bei der männlichen Kohorte berechnet werden. Eine Signifikanztestung hinsichtlich der zu unterscheidenden definierten Pneumonie-Tage zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es bleibt ein bisher unklar höherer CPIS bei Männern im Vergleich zu Frauen. Dies betrifft jeden Zeitpunkt innerhalb des in der Studie dokumentierten zeitlichen Verlaufs. Warum Männer stets einen höheren CPIS aufweisen, kann bei sonst homogener Verteilung von Nebenfaktoren oder Nebenerkrankungen nicht hinreichend erklärt werden. Um hier eine mögliche Erklärung zu finden, muss man sich die einzelnen Parameter des CPIS ansehen und schauen, ob innerhalb dieser Parameter Geschlechtsunterschiede vorhanden sind.

Im Jahre 2005 wurde hierzu von Bouman und Kollegen vom Universitätsklinikum Groningen eine Untersuchung durchgeführt, welche sich mit der Immunantwort von Männern und Frauen beschäftigte [36]. Sie untersuchten den Einfluss von Hormonen wie Östrogen, Progesteron und Testosteron auf die Immunantwort in Bezug auf Gender. Frauen zeigten hier im Allgemeinen höhere Werte an Leukozyten/Lymphozyten sowie eine gesteigerte Produktion der für die spezifische Immunantwort verantwortlichen Zytokine (TNFα, IL).

Resultierend daraus konnte bei Frauen eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit gesehen werden an einer Infektion (bakteriell, viral und parasitär) zu erkranken. Andererseits waren Frauen jedoch weitaus häufiger von Autoimmunerkrankungen (Bsp. SLE, APS, Sjögren Syndrom, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis) betroffen [37, 38]. Vor allem Östrogene

scheinen für den Großteil der Effekte auf das Immunsystem verantwortlich zu sein. Progesteron und Testosteron scheinen hingegen nur wenige Effekte auf das Immunsystem zu haben [39]. Verschiedene Studien der letzten Jahre zeigten für Östrogen eine Erhöhung von B- und T-Lymphozyten, eine gesteigerte Antigenpräsentation sowie Zytokinausschüttung [37, 38, 39]. In der unten gezeigten Tabelle aus der Studie von Oertel-Prigione et al. zeigen sich die hormonellen Effekte von Östrogen, Progesteron und Testosteron auf verschiedene Zellen.

Geschlechtsunterschiede – hormonelle Effekte auf das Immunsystem				
Zell Typ	Effekt	Untersuchte Hormone		
		Östrogene	Progesteron	Testosteron
T Lymphozyten	IFN-γ Sekretion IL-2 Sekretion TNF-α Sekretion IL-4 Sekretion IL-10 Sekretion	+/0/variiert mit der Konz. -/0/variiert mit der Konz. + (niedrige Konz.) - (hohe Konz.) 0 0	0	
Monozyten	TNF-α Sekretion IL-1 Sekretion IL-6 Sekretion IL-12 Sekretion	-/+ (bei Stimulation) +/- - -	-	
B-Lymphozyten	IgG/IgM Produktion Antikörperklassenwechsel	+ +		-
Granulozyten	Chemotaxis Produktion freier Radikale Keine Synthese	- +/-/0 +	+	0
NK-Zellen	Aktivität	-/0 (bei niedrigen Konz.)	-	
Dendritische Zellen	IL-6 Produktion IL-8 Produktion	+ +		
Abkürzungen: Zunahme (+), Abnahme (-), keine Änderung (0), Konzentration (Konz.)				

Tabelle 18: Immunmodulatorische Effekte von Hormonen, überarbeitet nach [39]

8.6. Einfluss der maschinellen Beatmung auf den CPIS

Eine Beatmungstherapie bleibt, auch wenn mittlerweile eine „lungenprotektive Beatmung“ auf Intensivstationen durchgeführt wird, eine invasive Therapie und kann selber Schäden an der Lunge induzieren [40]. Bei diesen Schäden wird mittlerweile von vier Mechanismen der

Schädigung ausgegangen. Zu nennen wären das Volumentrauma - durch Überdehnung der Alveolarwand, das Barotrauma mit Schädigung - durch zu hohe Beatmungsdrücke, das Atelektrauma - durch wiederholtes Eröffnen und Schließen von kollabierten Lungenbereichen und seit Neuem ein Biotrauma - durch Hervorrufen einer systemischen Entzündungsreaktion [41]. Insbesondere hohe Beatmungsdrücke im Zusammenhang mit hohen Tidalvolumina sind für die ventilatorassoziierten Lungenschäden verantwortlich [42].

In einer Studie von 2002 untersuchten Plötz und Kollegen [43] die Hypothese, dass eine mechanische Beatmung zu einem Anstieg von Zytokinen führt ohne das zuvor eine Lungenschädigung vorlag. Im untersuchten Trachealsekret konnten Plötz und Kollegen einen Anstieg der TNF-α und IL-6 Konzentration nachweisen. IL6 und TNF-α wiederum führen im Hypothalamus zu einem Anstieg der Körperkerntemperatur [44]. Da Fieber als Parameter für den CPIS dient, kann hier eine Beeinflussung nicht abgestritten werden.

Ebenso kann es sich mit einer Leukozytose verhalten. 1998 wurde durch Baum und Liesen [45] ein Zusammenhang zwischen körperlicher Belastung und einem Anstieg von Zytokinen, Akute-Phase-Proteinen und der Leukozytenzahl beschrieben. Allein die sportliche Betätigung von dreimal 15 Minuten bis zur Erschöpfung führte zum Anstieg der Leukozytenzahl im Schnitt von circa 5000/µl auf knapp 10000/µl.

2004 beschrieb J. Scharhag unter starker körperlicher Ausdauerbelastung sogar Leukozytenanstiege auf Werte von 20000/µl oder mehr [46].

Die Beatmungstherapie selbst stellt eine Belastung für den Körper dar und führt wie eben schon erwähnt zu pulmonalen Schäden. Über eine Aktivierung von Akute-Phase-Proteinen erklärt sich, warum auch ohne Infekt bei Patienten unter Beatmungstherapie eine Leukozytose auftreten kann. Wird ein sich ausbildendes/beginnendes alveoläres Lungenödem nun fälschlicherweise als Infiltrat im Röntgenbild diagnostiziert, könnte dies ebenfalls dazu beitragen, bei der Erhebung des CPIS einen hohen Wert zu erzielen.

Um eine maschinelle Beatmung als Störfaktor für den CPIS bewerten zu können, erfolgte in unserer Untersuchung bei allen beatmeten Patienten, die im gesamten intensivstationären Verlauf keine Pneumonie diagnostiziert bekommen haben, eine Zuordnung zum CPIS. Bei insgesamt 191 beatmeten Patienten konnte ein CPIS Mittelwert von 3,82±1,95 gesehen werden. Sowohl für Männer als auch für Frauen waren nahezu identische Werte erzielt worden (3,83 versus 3,80). Im Vergleich dazu wurde bei Patienten mit einer Pneumonie, beatmete als auch nicht invasiv

beatmete Patienten, CPIS-Mittelwerte von im Durchschnitt 5,56 (bei Männern am Tag 1-2 einer Pneumonie) bis hin zu 4,21 (bei Frauen am Tag Last -2) gesehen. Dies zeigt, dass zwar auch bei Patienten mit einer Beatmungstherapie ein CPIS erhoben werden kann, dennoch ist bei Patienten mit einer nachgewiesenen Pneumonie ein doch signifikant höherer CPIS zu sehen. Dies verdeutlicht auch den Grund dafür, wieso der CPIS Cut Off bei Werten von > 6 ist und niedrigere Werte als nicht aussagekräftig gelten.

8.7. Methodenkritik

Da die hier vorliegende Arbeit als Teilarbeit innerhalb des „ABx Projekts“ zum webbasierten Programm Leitlinien-konformer Antibiotikatherapie [47] entstanden ist, wurden alle Parameter die in dieser Arbeit Verwendung fanden, nicht spezifisch für die Fragestellung des CPIS ausgearbeitet. Lediglich Parameter, die für die Fragestellung dieser Arbeit für wichtig erachtet wurden, sind für die Auswertung in diese Studie eingeflossen. Die Gefahr hier ist, dass Parameter nicht in die Betrachtung gezogen wurden, die womöglich doch Einfluss auf den CPIS oder deren Entwicklung hatten.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Patienten, welches mithilfe von Scoring-Systemen (TISS, SAPS, SOFA) realisiert wird, muss leider eine hohe Quote an nicht erhobenen Werten festgestellt werden. Da diese manuell berechnet werden mussten, sind wie oben bereits erwähnt für SAPS und SOFA mehr als 50% Fehlwerte vorhanden. Es kann also nur vermutet werden, da die Signifikanztestung für circa 50% keine Unterschiede aufzeigte, dass die Patienten im Vergleich auch für die komplette Kohorte keinen signifikanten Unterschied aufweist. Dennoch ist dies eine vermeidbare Fehlerquelle.

Da die primär vorhandenen CPIS Werte nur teilweise vorhanden waren und die vorliegenden CPIS eine erhebliche Differenz zu den nachbetrachteten CPIS bei der Validitätsprüfung zeigten, musste eine Nachberechnung stattfinden. Es verbleiben trotz sorgfältiger Handhabung bei der Berechnung und Übertragung der Daten Fehlerquellen hinsichtlich der CPIS Berechnung oder bei der manuellen Übertragung der CPIS Werte. Da dies jedoch von zwei Doktoranden gleichzeitig aber unabhängig voneinander vorgenommen wurde und die berechneten Werte erst im Anschluss verglichen wurden, kann von einer doch guten Verwertbarkeit der CPIS Werte ausgegangen werden. Eine Aussagekraft, wie beispielweise eine prospektive, doppelblind-randomisierte Studie zeigen würde, kann so leider nicht erreicht werden. Jedoch war dies aus ethischen und logistischen Gründen nicht durchführbar.

Weiterhin zeigen die betrachteten Intensivstationen innerhalb dieser Studie eine hohe Spezialisierung. Schwerpunkte der intensivstationären Versorgung waren unter anderem Patienten nach kardiochirurgischer Intervention oder Patienten mit ARDS. Dies ergibt ein homogenes Patientenkollektiv und schließt auch ein spezielles Patientenkollektiv wie kardiochirurgische Patienten mit ein. Dennoch handelt es sich bei dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv vermehrt um Patienten nach chirurgischer Intervention. Patienten mit speziellen internistischen Grunderkrankungen wurden hier nicht gezielt betrachtet. In der Studie von Pugin [1] aus dem Jahr 1991 wurden ebenfalls vorrangig Patienten einer chirurgischen Intensivstation betrachtet.

Bereits 2010 diskutierten Zilberberg und Kollegen [27] den Einfluss von Traumata oder anderen akuten Lungenschädigungen auf den CPIS. In verschiedensten Studien konnten sie zeigen, dass der CPIS doch fehlerbehaftet ist. Sie bezogen sich dabei z.B. auf eine Studie von Croce et al. [48] aus dem Jahr 2006, in der vor allem polytraumatisierte Patienten betrachtet wurden. In dieser Studie mit 158 Patienten war auffällig, dass bei Patienten mit einem niedrigen CPIS oftmals eine VAP bestand und umgekehrt. Sie bezogen sich dabei auf die Ergebnisse von Kulturen aus BAL. So wurde hier eine Sensitivität von nur 61% errechnet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei Lungentraumata der CPIS nicht geeignet ist, um sicher eine VAP zu diagnostizieren. Ähnlich schlecht wurde der CPIS 2007 von Pham und Kollegen [49] hinsichtlich Patienten mit Verbrennungen bewertet. Auch hier zeigte sich eine schlechte Sensitivität von lediglich 30%. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der CPIS insgesamt einer doch erheblichen Beeinträchtigung externer Einflussfaktoren unterliegen kann.

9. Zusammenfassung

Nosokomiale Pneumonien gehören zu den häufigsten Infektionen im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes. Mit ungefähr 50% aller Infektionen sind beatmungsassoziierte Pneumonien dabei die häufigste Infektion auf Intensivstationen und haben damit großen Einfluss auf Mortalität, Morbidität und Hospitalisierungskosten. Mit dem CPIS steht ein, seit längerer Zeit, mehrfach validierter Score zur Verfügung, um eine beatmungsassoziierte Pneumonie zu erkennen und eine Therapieanpassung vorzunehmen. In den aktuellen Leitlinien, sowohl in der deutschen S3 Leitlinie als auch in der amerikanischen Leitlinie der IDSA, wird die Verwendung des CPIS zur Diagnosestellung jedoch nicht empfohlen. In dieser Arbeit wurde nun untersucht inwieweit Unterschiede des CPIS bei der Bewertung einer VAP hinsichtlich des Geschlechts bestehen. Im Untersuchungszeitraum vom 14.08.2006 bis zum 12.11.2006 wurden auf 61

intensivmedizinischen Einheiten der Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin des CVK und CCM insgesamt 441 Patienten mit 4.216 Behandlungstagen begutachtet. Auch in dieser Arbeit stellen beatmungsassoziierte Pneumonien mit 52,3% die häufigste spezifische Pneumonie dar. In dieser Arbeit fiel auf, dass Männer im Vergleich zu Frauen signifikant häufiger sowohl an Pneumonien im allgemeinen (35,4% versus 22,1%) als auch an beatmungsassoziierten Pneumonien (19,6% versus 10%) erkrankten. In der Gesamtpopulation ergibt sich bei der Berechnung für den CPIS eine Sensitivität von SEN=0,40. Bei der männlichen Kohorte errechnete sich eine Sensitivität von SEN=0,39 und bei der weiblichen Kohorte SEN=0,43. Bei der Betrachtung von Patienten mit einer diagnostizierten VAP konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass der CPIS im Geschlechtervergleich für Männer eine signifikant höhere Sensitivität SEN=0,8 versus SEN=0,67 als bei Frauen aufweist. Woher diese Dysbalance kommt, konnte leider nicht abschließend geklärt werden. Insgesamt konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der initiale CPIS bezüglich einer beatmungsassoziierten Pneumonie keine valide Aussage treffen kann. Gerade einmal bei 11 von 69 Patienten mit einer dokumentierten VAP konnte der CPIS diese VAP richtig diagnostizieren. Im Vergleich der Geschlechter konnten insgesamt 1.779 CPIS-Werte untersucht werden. Zu jedem Zeitpunkt innerhalb des in dieser Arbeit untersuchten zeitlichen Verlaufs konnten stets höhere CPIS-Werte in der männlichen Kohorte erhoben werden, im Mittel 4,16 versus 3,54 Punkte. Warum Männer im Vergleich häufiger erkranken und stets höhere CPIS-Werte zeigten, lässt sich leider nicht abschließend klären. Ein Erklärungsversuch hierzu wurde im Jahr 2005 von Balloun und Kollegen veröffentlicht. Sie beschäftigten sich mit der Immunantwort von Männern und Frauen und untersuchten den Einfluss von Hormonen auf die Immunantwort. Sie konnten zeigen, dass Frauen höhere Werte von Leukozyten/Lymphozyten sowie eine gesteigerte Produktion von spezifischen Zytokinen (TNFα, IL) aufweisen. Daraus resultierend zeigte sich eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit für Frauen, an einer Infektion zu erkranken. In Bezug auf die Spezifität (Gesamtpopulation SPE=0,92) konnte sowohl für die weibliche als auch für die männliche Kohorte eine hohe Spezifität nachgewiesen werden (0,94 versus 0,91). Ein signifikanter Unterschied bestand hier nicht. In Zusammenschau mit der bereits oben beschriebenen niedrigen Sensitivität muss festgestellt werden, dass auch bei niedrigen CPIS-Werten eine Pneumonie nicht ausgeschlossen werden kann. Es zeigen sich 1235 CPIS-Werte die kleiner als 6 sind. Davon sind allerdings 232 Werte die als falsch negativ bewertet wurden. Das heißt, dass trotz hoher Spezifität betrachtet auf das Gesamtergebnis bei 18,8%, dennoch eine Pneumonie vorlag.

Hinsichtlich der Fragestellung, wie sich der CPIS unter Therapie verhält, konnte wie in 5.9. gezeigt, eine stetige Abnahme des CPIS im Verlauf einer behandelten Pneumonie gezeigt werden. Hier konnte für beide Kohorten eine Abnahme des CPIS gesehen werden. Vergleichsweise wurden bereits am 3-5 Tag einer Pneumonie unter Therapie deutlich geringere CPIS-Werte als an den ersten beiden Tagen einer diagnostizierten Pneumonie aufgezeichnet (5,56 versus 4,8 bei der männlichen Kohorte und 5,14 versus 4,22 bei der weiblichen Kohorte). Es zeigt sich also unter Therapie eine zügige Reduzierung des CPIS.

Bei der Betrachtung der Patienten, die im gesamten Verlauf keine Pneumonie erlitten, wurden CPIS-Werte kleiner 4 aufgezeichnet. Männer im Mittel mit 3,83±1,9 und Frauen 3,8±2,0. Im Vergleich zu den Patienten, die eine Pneumonie erlitten, zeigt dies signifikant niedrigere Werte. Dennoch haben auch diese Patienten CPIS-Werte, die nahe an den Werten liegen, die Patienten mit einer Pneumonie unter Therapie ab dem 3 Tag erzielten.

10. Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte eine auf die Gesamtpopulation schwache Sensitivität für den CPIS gesehen werden. Wie schon in der S3 Leitlinie und der IDSA aufgeführt, kann der CPIS zur Diagnosestellung einer VAP nicht empfohlen werden. Wenn nur Patienten mit einer diagnostizierten VAP begutachtet werden, kann ein signifikanter Unterschied zugunsten der männlichen Kohorte zwischen den CPIS gezeigt werden (SEN=0,8 vs. SEN=0,67). Da der CPIS zur Diagnosestellung allerdings nicht signifikant beitragen kann, findet er klinisch aktuell keine Beachtung. Wie in der Zusammenfassung beschrieben, konnte jedoch eine Abnahme des CPIS unter Therapie aufgezeigt werden. Dies kann, auch wenn zur Diagnosefindung der CPIS aktuell ungeeignet scheint, zur Abschätzung herangezogen werden, ob eine eventuell vorliegende Pneumonie durch die Therapie erfasst wird. Eine Verwendung des CPIS zur Deeskalation einer bestehenden antimikrobiellen Therapie kann also durchaus sinnvoll sein. Nicht ohne Grund zeigt der CPIS auch in dieser Arbeit eine sehr hohe Spezifität und legt nahe, dass bei niedrigen Werten eine Pneumonie unwahrscheinlich ist. Ein abnehmender CPIS unter der Therapie kann daher bei Entscheidungen zur Deeskalation mit Antibiotika beitragen.

11. Ausblick

Ziel und zentrales Thema im Umgang mit Infektionen auf Intensivstation muss heißen: Die Ausbreitung und Selektion von multiresistenten Erregern einzudämmen und den Antibiotikaeinsatz gezielt und nicht übermäßig zu gestalten. Wie auch in der S3 Leitlinie

beschrieben, werden dazu in vielen Kliniken Antibiotic-Stewardship-Programme initiiert. Sowohl in der deutschen S3 Leitlinie als auch in der amerikanischen Leitlinie der IDSA wurde darauf eingegangen, dass Scores zur Diagnose einer Pneumonie nicht zielführend sind und hauptsächlich anhand klinischer Parameter entschieden werden soll. Das Scores nicht gänzlich aus der klinischen Routine wegzudenken sind, zeigt der Umgang in anderen Fachgebieten wie Kardiologie, Neurologie oder Traumatologie. Die Frage könnte lauten, kann durch Studien eventuell ein Score etabliert oder der CPIS nochmals modifiziert werden, um eine höhere Sensitivität bei intensivmedizinischen Patienten zu erlangen? Da in dieser Arbeit und anderen Studien gezeigt werden konnte, dass es zwischen den Geschlechtern große Unterschiede gibt, ist es vielleicht sinnvoll, diesen Aspekt in zukünftige Untersuchungen mit einzubeziehen. Sind für die unterschiedlichen Geschlechter gegebenenfalls andere Referenzwerte sinnvoll und ergeben sich so andere Werte innerhalb des Scores? Da der CPIS in dieser Untersuchung bei Männern mit erlittener Pneumonie eine Sensitivität von SEN=0,8 gezeigt hat, kann es womöglich primär sinnvoll sein, bei nur Betrachtung männlicher Patienten eine Weiterentwicklung oder Modifizierung des CPIS zu erreichen.

12. Literaturverzeichnis

1. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. Pneumologie 2016; 70: 151-200.
2. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Heußel CP, Höffken G, Kolditz M, Kramme E, Kühl H, Lange C, Mayer K, Nachtigall I, Panning M, Pletz M, Rath PM, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schreiter D, Schütte H, Seifert H, Spies C. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonien – Update 2017. Pneumologie 2018; 72: 15-63.
3. Geffers C, Gastmeier P, Rüden H. Nosokomiale Infektionen Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 8 Berlin: Verlag Robert Koch Institut, 2002.
4. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens J-P, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis. 1991 May; 143(5 Pt 1):1121-9.
5. Flanagan PG, Findlay GP, Magee JT, Ionescu A, Barnes RA, Smithies M. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages. Intensive Care Med 2000; 26(1):20-30.
6. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirio X, Charrel J, Bollet C, Fuentes P, Gouin F. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152(6 Pt 1):1982-91.
7. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015-Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives intelligence, Rheinbach, 2016.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O´Grady NP, Bartlett JG, Carratalá J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of adults with hospital-aquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clinical Infectious Diseases. Volume 63, Issue 5, 1 September 2016, Pages e61-e111.

9. Kautzky-Willer A. Gender medicine. Sex- and gender-specific aspects of clinical medicine. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz. 2014 Sep; 57(9): 1022-30.
10. Ruggieri A, Anticoli S, D´Ambrosio A, Giordani L, Viora M. The influence of sex and gender on immunity, infection and vaccination. Ann Ist Super Sanitá 2016; Vol. 52, No. 2: 198-204.
11. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. Science Society Series on Sex and Science. EMBO Rep. 2012; 13(7): 596-603.
12. Regitz-Zakrosek V. Gender and cardiovascular diseases: Why we need gender medicine. Internist (Berl). 2017 Apr; 58(4): 336-343.
13. Valentin A, Jordan B, Lang T, Hiesmayr M, Metnitz PG. Gender-related differences in intensive care: a multiple-center cohort study of therapeutic interventions and outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2003 Jul; 31(7): 1901-7.
14. Mahmood K, Eldeirawi K, Wahidi MM. Association of gender with outcomes in critically ill patients. Crit Care Med 2012; 16: R92.
15. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke KD, Spies C. Gender-related outcome differences is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. Crit Care 2011; 15: R151.
16. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Minerva Anestesiol 2002;68: 261-5.
17. Luyt C, Chastre J, Fagon J-Y. Value oft the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2004; 30: 844-852.
18. Martin J, Schleppers A, Fischer K, Junger A, Klöss Th, Schwilk B, Pützhofen G, Bauer M, Krieter H, Reihart K, Brause H, Kuhlen R, Heinrichs W, Buchardi H, Waydhas C. Der Kerndatensatz der Intensivmedizin: Mindestinhalte der Dokumentation im Bereich der Intensivmedizin. Anästh Intensivmed 2004; 45: 207-216.
19. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Rümenapf G. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Vascular Disease. Dtsch Arztebl Int. 2016 Oct 28; 113(43): 729-736.
20. Joosten MM, Pai JK, Bertoai ML, Rimm EB, Spiegleman D, Mittleman MA, Mukamal KJ. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. JAMA 2012 Oct 24; 308(16): 1660-7.

21. Lugg St, Tikka T, Agostini PJ, Kerr A, Adams K, Kalkat MS, Steyn RS, Rajesh PB, Bishay E, Thickett DR, Naidu B. Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. J Cardiothorac Surg 2017 Jun 19; 12(1): 52.
22. Fábregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Puig de la Bellacasa J, Bauer T, Cabello H. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisted: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999; 54: 867-873.
23. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 505-511.
24. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L, Wernecke KD, Spies C. Long-Term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in criticalla ill patients: a prospective `before/after` cohort study. BMJ Open 2014 Dec. 22; 4(12).
25. Lutters M. Harnwegsinfekte im Alter. Pharma-Kritik 2003; Jahrgang 25 Nr. 7. (unter: https://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=77, abgerufen am 25.01.2019).
26. Vahlensieck W. Patienteninformation Nieren- und Harnwegsinfektionen. (unter: http://www.infektliga.de/fileadmin/res/pdf/empfehlungen/hwi_patientenbroschuere.pdf, abgerufen am 26.01.2019).
27. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome. Clinical Infectious Deseases 2010; 51(S1): S131-S135.
28. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. Respiratory Care 2011; 56(8): 1087-1094.
29. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. Critical Care 2014; 18: 208.
30. Deutsches Krebsforschungszentrum. Rauchen und bakterielle Infektionen Teil I. Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg, 2009. (unter https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/FzR/FzR_Bakterielle_Infektionen_I.pdf, abgerufen am 26.01.2019).
31. Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. Crit Care Med 2009 Sep; 37(9): 2506-11.

32. Croce MA, Fabian TC, Malhotra AK, Bee TK, Miller PR. Does gender difference influence outcome?. J Trauma 2002 Nov; 53(5): 889-94.
33. Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Buchardi H. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. Crit Care Med 2007; 11(3): R69.
34. Morales IJ, Peters SG, Afessa B. Hospital mortality rate and length of stay in patients admitted at night to intensive care unit. Crit Care Med 2003 Mar; 31(3): 858-863.
35. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, Reed MJ, Pularski J, Norris R, Yu VL. Pulmonary Infiltrates in the Surgical ICU. Prospective Assesment of Predictors of Etiology and Mortality. CHEST 1998 Oct; 114(4): 1129-36.
36. Bouman A, Heineman MJ, Faas NM. Sex hormones and the immune response in humans. HumReprod Update 2005 Jul-Aug; 11(4): 411-23.
37. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The role of gender and organ specific autoimmunity. Autoimmunity Reviews 2012; 11: 377-385.
38. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. Journal of Autoimmunity 2012; 38: 282-291.
39. Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender the immune response. Autoimmunity Reviews 2012; 11: 479-485.
40. Güldner A, Spieth PM, Gama de Abreu M. Differenzierte Beatmung und kinetische Therapie bei ARDS-Möglichkeiten und Grenzen. Refresher Course Aktuelles Wissen für Anästhesisten. 2015 Mai; 41: 91-98.
41. Uhlig S, Ranieri M, Slutzky AS. Biotrauma Hypothesis of Ventilator-induced Lung Injury. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2004; 169: 314-315.
42. Huschak G, Busch T. Welcher PEEP für wen? Refresher Course Aktuelles Wissen für Anästhesisten 2010 Juni; 36: 209-216.
43. Plötz FB, Vreugdenhil HA, Slutzky AS, Zijlstra J, Heijnen CJ, Van Vught H. Mechanical ventilation afters the immune response in children without lung pathology. Intensive Care Medicine April 2002; 28: 486-492.
44. Sundgren-Andersson AK, Östlund P, Bartfai T. IL-6 is essential in TNF-α-induced fever. American Physiological Society 1998; R2028-R2034.
45. Baum M, Liesen H. Sport und Immunsystem. Deutsches Ärzteblatt März 1998; 49: 538-541.
46. Scharhag J. Die Belastungsleukozytose. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2004; 2: 57-58.

47. Tafelski S, Nachtigall I, Trefzer T, Halle E, Mende H, Briedigkeit L, Martin J, Welte T, Quintel M, Bause H, Geldner G, Schleppers A, Spies C. Evidenzbasiertes Antiinfektiva-Programm „ABx“ – Neue Möglichkeiten durch lokale Anpassung. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009; 44: 500-501.
48. Croce MA, Swanson JM, Magnotti LJ, Claridge JA, Weinberg JA, Wood GC, Boucher BA, Fabian TC. The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients. J Trauma 2006 Mar; 60(3): 523-527.
49. Pham TN, Neff MJ, Simmons JM, Gibran NS, Heimbach DM, Klein MB. The clinical pulmonary infection score poorly predicts pneumonia in patients with burns. J Burn Care Res 2007 Jan-Feb; 28(1): 76-79.
50. Safdar N, O´Horo JC, Mak R, Medow J. Agreement between the clinical pulmonary infection score and NHSN criteria for surveillance of ventilator associated pneumonia. International Journal of Infection Control 2013; v9: i1.
51. Harde Y, Manimala Rao S, Bharuka A, Swetha B, Saritha P. Detection of ventilator associated pneumonia, using clinical pulmonary infection score (CPIS) in critically ill neurological patients. Journal of Anesthesiology and Clinical Science 2013; 2:20.
52. Fartoukh M, Maître B, Honoré St, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing Pneumonia during Mechanical Ventilation. The Clinical Pulmonary Infection Score Revisited. Am J Respir Crit Care Med. Vol. 168. pp 173-179, 2003.
53. Schurink C, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HCA, Buskens E, Hoepelman AIM, Bonton MJM. Clinical pulmonary infection scroe for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. Intensive Care Med 2004; 30:217.224.
54. Jung B, Embracio N, Roux F, Forel JM, Demory D, Allardet-Servent J, Jaber S, La Scola B, Papazien L. Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy oft he clinical pulmonary infection score. Intensive Care Med 2010; 36:790-798.
55. Sachdev A, Chugh K, Sethi M, Gupta D, Wattal C, Menon G. Clinical Pulmonary Infection Score to Diagnose Ventilator-associated Pneumonia in Children. Indian Pediatrics 2011; 48: 949-954.
56. Mohamed EE, Abd Alla AEIDA. Clinical pulmonary infection scroe and C-reactive protein in the prediction of early ventilator associated pneumonia. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2013; 62: 453-458.

57. Porfyridis I, Georgiadis G, Vogazianos P, MItis G, Georgiou A. C-reactive protein, procalcitonin, clinical pulmonary infection score, and pneumonia severity scores in nursing home acquired pneumonia. Respiratory Care April 2014; 59: 574-581.
58. Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, NI SS. A comparison of APACHE II and CPIS scores fort he prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. International Journal of Infectious Diseases. 2015; 30: 144-147.
59. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. Intensive Care Med 2015; 41: 34-48.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Stephan Fuchs, versichere an Eides statt durch meine eigenständige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Validierung des Clinical Pulmonary Infection Score bei intensivmedizinischen Patienten mit Pneumonie unter Berücksichtigung von Gender Aspekten“ 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 Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum Unterschrift

14. Lebenslauf

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

15. Danksagung

Nach Beendigung dieser Studie und Promotionsarbeit freue ich mich ganz herzlich, mich bei folgenden Personen zu bedanken.

Zu allererst danke ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Charité Virchow-Klinikum, für die Möglichkeit diese Promotion im Rahmen der Studiengruppe zu beginnen. In den Doktorandenbesprechungen konnte ich viele nützliche Hinweise und Verbesserungsvorschläge sammeln und in diese Arbeit einfließen lassen.

Mein herzlichster Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Irit Nachtigall für die Überlassung des vorliegenden Themas. Zudem danke ich Ihr für ihre fachlichen Ratschläge und Hinweise bei der Erstellung dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. med. Andrey Tamarkin und Herrn Priv. Doz. Dr. med. Sascha Tafelski möchte ich mich im besonderen Maße für die unermüdliche und stets sehr hilfreiche Betreuung während der gesamten Studie bedanken. Ihre Betreuung und Unterstützung bei der Auswertung und Erstellung dieser Arbeit waren der Grundstein für die Vollendung dieser Dissertation.

Zudem bedanke ich mich bei allen Patienten und Patientinnen, die sich in der intensivmedizinischen Betreuung befanden, ohne die keine klinische Forschung zustande käme.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Intensivstationen im CVK (8i, 14i sowie K1) und im CCM (101i und 103i) für ihre Unterstützung und kooperative Arbeit.

Bei meiner Familie, meiner Frau und meinen Kindern für die liebevolle Unterstützung und stetige Motivation.