

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Bernhard Zwißler

**Metabolische, endokrinologische und immunologische
Veränderungen beim chronisch-kritisch kranken Patienten mit
und ohne Infektion**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Yannic Volz

aus

Erlangen

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Josef Briegel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Wolfgang Hartl
	Priv.-Doz. Dr. Bruno C. Huber
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	10.12.2020

1	Einleitung	1
1.1	Chronisch-kritisch kranke Patienten	1
1.2	Überblick über endokrinologische Störungen in der Intensivmedizin und bei chronisch kritisch Kranken	4
1.2.1	Stress-bedingte Hyperglykämie	4
1.2.2	Critical-illness-related-Cortisol-insufficiency (CIRCI)	7
1.2.3	Low-T3-Syndrom – „Non-thyroidal-illness-syndrom“	9
1.3	Infektionen beim chronisch-kritisch kranken Patienten	11
2	Zielsetzung und Fragestellung	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Patientenkollektiv	16
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	16
3.3	Datenerhebung	19
3.4	Erfasste Parameter	20
3.4.1	Liegedauer	20
3.4.2	Alter	20
3.4.3	Hauptdiagnose	21
3.4.4	Tod und Todesursache	21
3.4.5	Natrium und Kalium	21
3.4.6	Entzündungsparameter	22
3.4.7	Glucose	22
3.4.8	Cortisol	22
3.4.9	Schilddrüsenhormone	22
3.4.10	Intensiv-Scores SAPS 2 und TISS-10	23
3.5	Erstellen von Patientengruppen	25
3.5.1	Patienten ohne Infektion versus mögliche Infektion	26
3.5.2	Low T3-Gruppe	27
3.5.3	Stress-Hyperglykämie-Gruppe	27
3.5.4	CIRCI-Gruppe	27
3.5.5	Gruppe Tod / Überleben auf ITS	27
3.6	Zeitpunkte für Auswertung	28
3.7	Fehlende Werte	28
3.8	Software und Statistik	29
3.8.1	Software	29
3.8.2	Statistik	29
4	Ergebnisse	31
4.1	Deskriptive Statistik	31
4.1.1	SAPS2 Score	34
4.1.2	TISS10-Score	35
4.1.3	Gesamt-Score	36
4.1.4	C-reaktives Protein	37
4.1.5	Interleukin-6	38
4.1.6	TSH	39
4.1.7	Freies Trijodthyronin (fT3)	41
4.1.8	Freies Thyroxin (fT4)	42
4.1.9	Cortisol	43
4.1.10	Glucose	45
4.1.11	Elektrolyte – Natrium und Kalium	46
4.1.12	Liegedauer	48
4.1.13	Einfluss der Infektion auf endokrinologische Störungen	49

Einleitung

4.1.14	Zusammenhang zwischen endokrinologische Störungen bzw. Infektionsstatus und dem Versterben auf Intensivstation	50
4.1.15	Zusammenhang zwischen einer endokrinologischen Störung und einer anderen endokrinologischen Störung	52
5	Diskussion	53
5.1	Patientenkollektiv	53
5.2	Ergebnisdiskussion	53
5.2.1	Einfluss einer Infektion auf die Scores SAPS2, TISS10 und Gesamt-Scores	53
5.2.2	Einfluss einer Infektion auf Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Interleukin-6)	54
5.2.3	Einfluss einer Infektion auf die Schilddrüsenfunktion beim chronisch-kritisch Kranken	56
5.2.4	Einfluss der Infektion auf das Cortisol im Serum bei chronisch-kritisch Kranken	58
5.2.5	Einfluss der Infektion auf Glucose und Elektrolyte bei chronisch-kritisch Kranken	60
5.2.6	Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen	61
5.1.6	Einfluss der Entwicklung einer endokrinologischen Störung oder Infektion auf die Sterberate ..	63
5.1.7	Einfluss der endokrinologischen Störungen untereinander	65
5.3	Stärken und Einschränkungen dieser Arbeit	66
6	Zusammenfassung	69
7	Abstract / Summary	71
8	Literaturverzeichnis	73
9	Tabellenverzeichnis	84
10	Abbildungsverzeichnis	84
11	Abkürzungsverzeichnis	85
12	Anhang	85
13	Danksagung	87
14	Eidesstattliche Versicherung	88

1 Einleitung

1.1 Chronisch-kritisch kranke Patienten

Die erste Definition des „chronisch-kritisch kranken Patienten“ wurde von *Girard and Raffin* im Jahr 1995 veröffentlicht. Sie beschrieben dabei Patienten, welche auch nach ihrer akuten kritischen Erkrankung nach wie vor auf einer Intensivstation behandelt werden mussten [1]. Der ursprüngliche Gedanke einer Intensivstation war derjenige, die wichtigen Vitalfunktionen eines Patienten aufrecht zu erhalten oder gegebenenfalls auch zu ersetzen, während der Körper sich von einer schweren Akuterkrankung erholen konnte [2]. Jedoch kann dies auch dazu führen, dass Patienten zwar die akute Phase ihrer Erkrankung überleben, dann aber lange eine Unterstützung der Vitalfunktionen brauchen und somit eine neue Gruppe von Erkrankten bilden – Patienten mit chronisch kritischer Erkrankung (chronic critical illness / CCI) [2]. Diese Patienten können wach oder komatös sein, benötigen oft mechanische Beatmung und eine Reihe anderer intensivmedizinischer Maßnahmen wie den Einsatz von Vasopressoren, inotroper Medikamente, Antibiotika, aber auch Tracheostomata oder Magensonden [3-5]. Schwer ist es auch, den Zeitpunkt festzustellen, an dem aus einer akuten kritischen Erkrankung eine CCI wird. Es gibt keinen klaren Startpunkt, der dies markiert [6]. Daher ist es noch nicht abschließend gelungen, eine allgemein gültige Definition für einen chronisch-kritisch kranken Patienten zu finden.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Ansätze zur Definition. *Kahn et al.* beschreiben eine Liegedauer von über 8 Tagen auf einer Intensivstation mit zusätzlich entweder maschineller Beatmung, Tracheostomie, einem Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Sepsis oder sonstiger schwerer Verletzung, um einen chronisch kritisch Erkrankten zu definieren [7]. Eine weitere Studie definierte die CCI nur über die Liegedauer von mindestens 7 oder mehr Tagen auf einer Intensivstation [8]. Schlussendlich findet sich in der Literatur auch die Definition, einer Liegedauer von mindestens 14 Tagen auf einer Intensivstation und zusätzlich mindestens einer

Einleitung

begleitenden Organdysfunktion [9].

Über die genaue Anzahl der chronisch kritisch kranken Patienten gibt es ebenfalls unterschiedliche Angaben. Im Jahr 1997 schätzen *Carson et al.*, dass es ungefähr 88.000 Patienten in den USA betrifft [10]. Eine andere Studie schätzt die Patientenzahlen in den USA 2004 auf 302.173 Patienten und im Jahr 2009 bereits mit 380.001 Patienten ein, weiter beschreibt diese eine Prävalenz von 34,4 pro 100.000 Menschen [7]. Zwischen 5% und 10% der Patienten in den USA, welche mechanische Beatmung in der akuten Phase benötigen, entwickeln im Verlauf eine CCI [11]. Eine weitere Studie in der Schweiz beschreibt, dass etwa 12% bis 18% der Intensivpatienten eine CCI entwickeln [12]. Allerdings ist nicht nur die Anzahl der Patienten zu beachten, sondern auch, dass einige Wissenschaftler von einem Wachstum dieser Patientengruppe zwischen 50% und 100% in jedem kommenden Jahrzehnt ausgehen [13, 14]

Die Mortalität der CCI auf der Intensivstation liegt in der Literatur zwischen 15% und 50% [7, 12, 15-17]. Weiter zeigt sich eine 1-Jahres-Mortalität von 48% bis 68% und einige Studien schätzen, dass ein Großteil der Patienten innerhalb eines Jahres keine volle Funktionalität im Alltag wiedererlangt bzw. in der häuslichen Umgebung selbstständig leben kann [2, 3, 18-23].

Hinzukommt eine unverhältnismäßige Inanspruchnahme aller Ressourcen einer Intensivstation, welche in einigen Studien bis zu 52% beträgt [12, 24]. Dies führt auch zu einer enormen finanziellen Belastung des Gesundheitssystems. *Cox et al.* schätzte 2007 die finanzielle Belastung in den USA mit etwa 20 Milliarden US\$ ein und *Kahn et al.* schätzte die Kosten 2009 bereits aus 26 Milliarden US\$ [7, 25].¹ Pro Tag betragen die Kosten durchschnittlich 2.121,00 US\$ bei einem chronisch kritisch kranken Patienten, verglichen mit 1.347,00 US\$ eines kritisch kranken Patienten [26].

¹ Aufgrund unzureichender Literatur zur aktuellen Lage in Deutschland werden hier Beispiele aus den USA aufgeführt

Einleitung

Wie ist die Pathophysiologie hinter der CCI und welche klinischen Auffälligkeiten gibt es? Dazu gibt es aktuell nur wenige Studien und es gibt noch keine vollständige Erklärung, wieso manche Patienten sich von einer ähnlich schweren akuten Erkrankung schnell und gut erholen, während andere Patienten chronisch kritisch krank bleiben [2]. Mehrere Studien konnten hohes Alter, eine hohe Anzahl an Komorbiditäten, Übergewicht oder frühes Organversagen als Risikofaktoren definieren. Weiter wurden invasive Überwachung, Katecholaminpflichtigkeit und vor allem auch Sepsis und ARDS mit einem höherem Risiko für die Entwicklung einer CCI in Verbindung gebracht [2, 7, 17, 24, 26-29].

Pathophysiologisch spielt unter anderem eine persistierende systemische Entzündung und auch ein immunologisches Versagen eine große Rolle im Fortschreiten von akuter zu chronisch kritischer Erkrankung [3, 27, 30]. Außerdem zeigt sich in der CCI ein veränderter Glukose-Stoffwechsel, sowie veränderte zelluläre Energieversorgung [31]. Schlussendlich spielen auch Ärzte eine große Rolle, da ohne die moderne Medizin viele Patienten keine CCI entwickeln würden, sondern sich von der akuten Erkrankung erholen oder davon versterben würden [16].

Die CCI hat keine festen pathognomonischen Manifestationen, sondern kann ein klinisch sehr variables Krankheitsbild zeigen [32]. Es kann zu endokrinologischen Störungen kommen, vor allem das Wachstumshormon betreffend, die Nebennierenhormone und Schilddrüsenhormone und Geschlechtshormone [29, 33, 34]. Außerdem kann es zu progressivem Muskelschwund und Kachexie kommen. Jeden Tag kann so zwei bis vier Prozent der Muskelmasse verloren gehen [12, 35]. Beobachtet wurden ebenso Hyperglykämien, Knochenschwund, sowie Vitamin-D-Insuffizienz und Anasarka [30, 36]. Hinzu kommt die mögliche Entwicklung der Neuromyopathien „critical illness myopathy“ und „critical illness polyneuropathy“, welche eine Prävalenz von bis zu 50% zeigt [37]. Es kommt auch zu neuro-kognitiven Beeinträchtigungen. Vorherrschend ist hier vor allem das Delir zu nennen, welches in etwa 70% der Patienten mit einer CCI vorkommen kann [38]. Diese kognitiven Beeinträchtigungen,

Einleitung

sowie beispielsweise Depression können gegebenenfalls über den Krankenhausaufenthalt hinausgehen und lange persistieren [39, 40].

Es verbleibt also die Frage der Therapie und auch Prävention der CCI. Aktuell gibt es keine spezifische Behandlung für diese Erkrankung [2]. In der Literatur finden sich jedoch viele Ansätze, die der Behandlung, aber auch möglicherweise der Prävention dienen. Einige Studien haben gezeigt, dass unter anderem die Ernährung sehr wichtig für den weiteren Verlauf ist, da die CCI den Körper in einen hyperkatabolischen Status versetzt [32, 41, 42]. Generell zeigt sich jedoch, dass ein holistischer Ansatz nötig ist, der frühe Mobilisierung, Hygienemaßnahmen, Entfernung potentieller Infektionsquellen, menschlichen Kontakt sowie den überlegten Einsatz von Medikamenten einschließt [16, 32, 41, 43].

1.2 Überblick über endokrinologische Störungen in der Intensivmedizin und bei chronisch kritisch Kranken

Akute Erkrankungen haben weitreichende Auswirkungen auf den menschlichen Körper und führen oft zu komplexen endokrinologischen Veränderungen und Störungen. Darüber hinaus können in der Intensivmedizin regelmäßig verwendete Medikamente endokrinologische und metabolische Störungen hervorrufen [44]. Hinzu kommt, dass standardisierte endokrinologische Tests für Patienten auf der Intensivstation häufig nicht nutzbar sind, da Normwerte üblicherweise am ungestressten Probanden evaluiert wurden [45]. Im Folgenden werden einige der bereits bekannten endokrinologischen Störungen vorgestellt und der aktuelle Stand der Forschung dargelegt.

1.2.1 Stress-bedingte Hyperglykämie

Der Terminus stress-bedingte Hyperglykämie (SH) bezeichnet eine vorübergehende Hyperglykämie, welche während einer akuten Erkrankung auftritt und nicht durch einen

Einleitung

vorbestehenden Diabetes mellitus verursacht ist [45]. Auch können Patienten mit einem bekannten Diabetes eine SH entwickeln, jedoch gibt es hierfür keinen genauen Cut-off-Wert. Bei einem kontrollierten HbA_{1c} von unter 7% mit erhöhten Werten in einer Blutzuckerkontrolle sollte bei schwerer akuter Erkrankung an eine SH gedacht werden [45]. Zu beachten ist hier jedoch, dass einige Patienten möglicherweise nicht wissen, dass sie an Diabetes erkrankt sind. Diese Zahl lag in Deutschland zwischen den Jahren 2008 bis 2011 beispielsweise bei etwa 21.7%, in den USA sogar bei 30% [45, 46].

Die SH tritt bei kritisch kranken Patienten häufig auf, eine Inzidenz von 56% bis 86% wurde von *Van den Berghe et al.* beschrieben [47]. Die Pathophysiologie von Diabetes mellitus und SH unterscheiden sich grundlegend. Während Diabetes mellitus durch eine Insulinresistenz und/oder durch eine verringerte Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas charakterisiert ist, wirken bei SH auch Hormone wie Katecholamine, Wachstumshormone, Cortisol und Zytokine blutzuckererhöhend [48-50]. Außerdem spielt neben der Prädisposition des Patienten auch die Therapie mit Vasopressoren, Glukokortikoiden sowie parenteraler bzw. enteraler Ernährung eine Rolle in der Pathogenese [51].

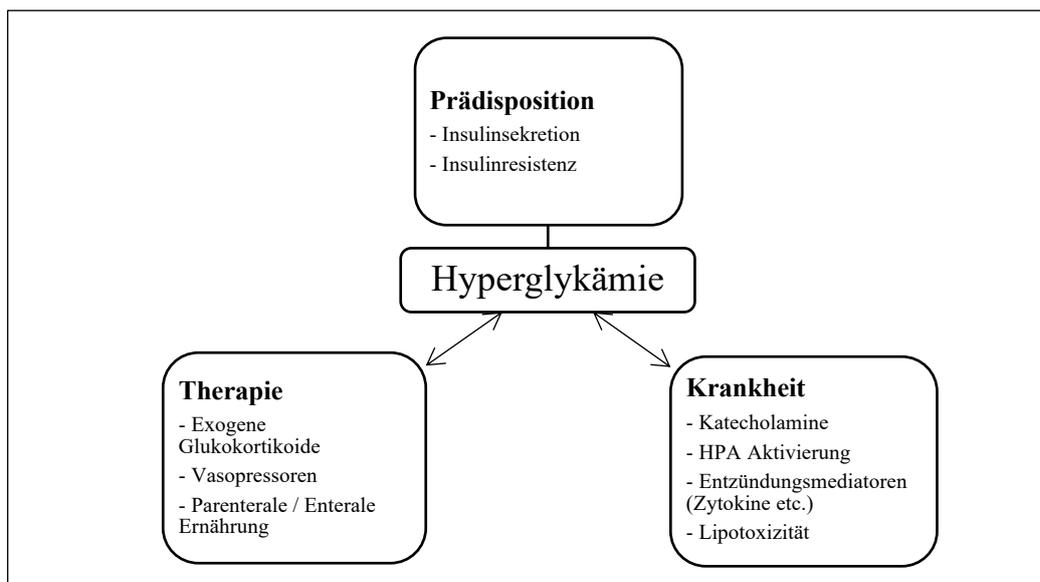


Abbildung 1 Einflussfaktoren der SH übernommen von Dungan et al.[45]

Einleitung

Grundsätzlich gibt es zwei Mechanismen, welche hauptsächlich zum Bild der SH beitragen – die überschießende Glucose-Synthese in der Leber und die periphere Insulinresistenz [49, 50]. Da jedoch die Hyperglykämie an sich ebenfalls einen Einfluss auf die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Zytokine sowie oxidativen Stress hat, kommt es zu einem fortlaufenden Teufelskreis [52-54]. Dies spiegelt sich auch im Zusammenhang zwischen Abnahme der Hyperglykämie und Abnahme der Entzündungsantwort des Körpers wider [54]. Weiter konnte ein direkter Zusammenhang von Insulinresistenz und Krankheitsschwere gezeigt werden [55]. Zwei Untersuchungen konnten allerdings darauf hinweisen, dass die Insulinresistenz eine gewisse Schutzfunktion hatte, um ausreichend Glucose für Organe, die keine anderen Energiesubstrate verwenden können, bereitzustellen [56, 57].

In der Vergangenheit ging man außerdem davon aus, dass der erhöhte Blutzuckerwert einen Vorteil für den Patienten während der schweren Erkrankung hatte und behandelte eine Hyperglykämie erst dementsprechend spät [44]. Jedoch konnten neuere Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit einer extremen stressbedingten Hyperglykämie ein schlechteres Outcome hatten [58].

Die Behandlung der stressbedingten Hyperglykämie erfolgt mit Insulin. Es gibt unterschiedliche Auffassungen über den therapeutischen Zielbereich. *Van den Berghe et al.* konnten in einer Studie zeigen, dass eine intensivierete Insulintherapie die Mortalität und Morbidität bei chirurgischen Patienten reduziert [59, 60]. Sie verglichen dabei die intensivierete Therapie, die Blutzuckerspiegel von 80 bis 110 mg/dl anstrebte, mit einer konventionellen Therapie, bei der eine Insulin-Gabe erst bei einem Blutzuckerspiegel von über 215 mg/dl gestartet wurde. Schlussendlich zeigte die NICE-SUGAR-Studie, dass die intensivierete Therapie sogar zu einer erhöhten Sterblichkeit führen kann [61]. Heutzutage empfiehlt sich daher ein Konzept, welches die zugeführte Ernährung berücksichtigt und einen Zielwert zwischen 140 mg/dl und 180 mg/dl anstrebt. [44, 62]. Die Dosierung des Insulins soll über

Einleitung

einen klinisch validierten Algorithmus erfolgen [62].

Gibt es Folgeerkrankungen einer stress-bedingten Hyperglykämie? Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass Patienten ein höheres Risiko hatten, einen Diabetes oder einen Prädiabetes zu entwickeln [63, 64]. Eine Metaanalyse von *Ali Abdelhamid et al.* beschreibt ein erhöhtes Risiko (OR 3,48; 95% CI 2,02 – 5,98; $I^2 = 36,5\%$) nach SH an Diabetes mellitus zu erkranken, vergleichbar dem Risiko nach einem Gestationsdiabetes an Diabetes mellitus zu erkranken [65]. Weitere Folgen und Auswirkungen von erhöhten Glucosewerten, aber auch von Insulin sind in Abschnitt 1.4.3. beschrieben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die stressbedingte Hyperglykämie eine Erkrankung ist, welche einen Großteil der Patienten einer Intensivstation betreffen kann und eine gut durchdachte Therapie und Nachsorge notwendig macht.

1.2.2 Critical-illness-related-Cortisol-insufficiency (CIRCI)

Die erste Definition der “Critical-illness-related Cortisol insufficiency (CIRCI) – der Kortikoidsteroidinsuffizienz bei kritisch kranken Patienten – wurde 2008 von einem internationalen Expertenteam beschrieben [66]. Man geht davon aus, dass diese Störung in ungefähr 10% bis 20% der kritisch kranken Patienten auftritt und sogar bei bis zu 60% der Patienten mit septischem Schock [66]. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen umfassen zum einen eine reduzierte Synthese des Cortisols selbst oder der stimulierenden Hormone CRH und ACTH, zum anderen einen veränderten Metabolismus des Cortisols sowie eine Resistenz des Zielgewebes auf Gluko- und Mineralokortikoide [67]. Dies bedeutet unter anderem eine unzureichende Aktivität des Glukokortikoid-Rezeptors α (GR- α) trotz normwertiger Cortisol-Level im Blut. Mehrere Studien beschrieben die Glukokortikoid-Resistenz als Folge von kritischen Erkrankungen wie ARDS und Sepsis [68, 69]. Weiter ist die GR- α Anzahl, die Transkription und auch die Bindungsaffinität während kritischer Erkrankung verringert [70,

Einleitung

71]. Dies betrifft vor allem Zellen im Blut, Lungengewebe, Leber, Muskeln, aber auch Lymphknoten und Milz [72, 73]. Zudem lässt sich sagen, dass die Kortikoid-Resistenz im Zusammenhang mit der Krankheitsschwere und Mortalität der Erkrankung steht [67, 69, 74].

Klinisch manifestiert sich die CIRCI vor allem durch arterielle Hypotension mit Katecholaminpflichtigkeit trotz adäquater Volumengabe, aber auch ein akutes Lungenversagen können klinisch auf eine CIRCI hinweisen [71]. Weitere Symptome sind auch in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 Klinische Symptome der CIRCI übernommen von Annane et al.[75]

Allgemein	Fieber, Asthenie
Neurologisch	Verwirrtheit, Delir, Coma
Kardiovaskuläres System	Refraktäre Hypotension, Reduzierte Katecholamin Sensitivität
Gastrointestinal-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Intoleranz von enteraler Ernährung
Respiratorisches System	Persistierende Hypoxie
Laborchemisch	Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Metabolische Azidose, Hypereosinophilie
Bildgebung	Blutung / Nekrose im Hypothalamus, Hypophyse oder Nebenniere

Die Diagnose gestaltet sich aktuell noch schwierig, da es keine verlässlichen Empfehlungen gibt.

Einleitung

Ebenso gibt es zur Therapie des CIRCI eine Kontroverse. Einige Studien haben eine niedrig dosierte Hydrokortisontherapie bei Patienten mit septischem Schock untersucht [75-77]. Diese Studien beschrieben konsistent eine schnellere Besserung der Schocksymptomatik mit einer reduzierten Katecholaminpflichtigkeit, jedoch unterschiedliche Effekte auf die Sterblichkeit. Eine Metaanalyse von *Marik et al.* konnte keine Reduktion der 28-Tage-Mortalität aufzeigen [66]. Die Expertengruppe kam daher 2017 zu folgenden Empfehlungen für die Therapie der CIRCI. Nur bei Patienten mit septischem Schock (und ohne Ansprechen auf Volumen- und Katecholamintherapie) sollte Hydrokortison in einer Dosierung von unter 400 mg/d für mindestens drei Tage gegeben werden [78]. Weiter gilt die Empfehlung ebenfalls für Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ und < 14 Tage nach Krankheitsbeginn), nicht jedoch bei Patienten mit Polytrauma [78].

Aktuell gibt es weitere Studien, welche die Therapie mit Kortikosteroiden bei Patienten mit schwerer Pneumonie, vasodilatatorischem Schock, Leberzirrhose und Sepsis untersuchen. Bisherige Daten deuten auf ein besseres Outcome hin [44, 79, 80]. Auch andere Patientengruppen wie beispielsweise Patienten mit Polytrauma, Schädel-Hirn-Trauma, Pankreatitis und akuten Verbrennungen werden untersucht [44] und weitere Erkenntnisse werden die Therapie der CIRCI zusätzlich voranbringen.

1.2.3 Low-T3-Syndrom – „Non-thyroidal-illness-syndrome“

Die Situation, dass chronisch kritisch kranke Patienten Veränderungen der Schilddrüsenhormone zeigen, wird in der Literatur mit unterschiedlichen Namen bezeichnet – „low T3 Syndrome, non-thyroidal illness syndrome oder sick euthyroid syndrome“ [81, 82]. All diese Bezeichnungen stehen für eine besondere Schilddrüsenhormonsituation, welche sich vor allem durch erniedrigte Serumwerte von Trijodthyronin (T3), erniedrigte bis normale Serumwerte von Thyroxin (T4), erhöhte Serumwerte für das metabolisch inaktive reverse Trijodthyroxin (rT3) und einem meist normalen Thyrotropin (TSH) auszeichnet [82, 83]. Bis

Einleitung

heute ist sich die Literatur darüber nicht einig, ob es sich um einen adaptiven Mechanismus oder um eine endokrinologische Störung handelt [84]. Für einen positiven adaptiven Mechanismus spricht, dass auch bei gesunden Probanden ein ähnliches Bild zustande kommt, wenn diese fasten [85]. Ein Vorteil ist ein reduzierter Energieverbrauch des Körpers und somit auch eine Vorbeugung gegen eine katabole Stoffwechsellage [86]. Dagegen spricht, dass in der Literatur ein Zusammenhang zwischen Mortalität und Schilddrüsen-hormonveränderungen im Serum beschrieben wurde [87]. Außerdem könnten Symptome, die bei chronisch kritischer Erkrankung auftreten können, wie beispielsweise verminderte Vigilanz, Hypothermie, Schwäche, Hautatrophie oder Haarausfall, zumindest theoretisch auch durch eine verminderte Schilddrüsenfunktion bedingt sein [83, 88].

Generell zeigt sich während einer akuten Erkrankung, Operationen oder ähnlichem eine verminderte Schilddrüsenfunktion, gekennzeichnet durch einen Abfall von Trijodthyronin (T3) [83]. Mehrere Untersuchungen konnten zeigen, dass das Ausmaß des T3-Abfalls innerhalb der ersten 24 Stunden mit der Schwere der Erkrankung und der Mortalität zusammenhängt [89, 90]. Neben niedrigem T3 im Serum kann es auch zu einem Abfallen des Thyroxins (T4), sowie auch des Thyrotropins (TSH) kommen und damit sogar eine Form von zentralem Hypothyreoidismus annehmen [91]. Dass jedoch bei normalem TSH meistens nur das T3 abfällt, spricht für eine Störung in der Feedback-Regulation der gesamten Schilddrüsenhormonachse [92].

Die Auswirkungen des „Low T3 Syndroms“ sind weitreichend. Sie beziehen sich auf verschiedene Organe und Gewebe, wie beispielsweise Muskeln, aber auch Zellen wie Granulozyten oder Makrophagen [93, 94].

Die Diagnose des „Low T3 Syndroms“ gestaltet sich ebenfalls schwierig. Vor allem ist es schwer einen möglicherweise bereits bestehenden primären Hypothyreoidismus von dem „Low T3 Syndrom“ zu unterscheiden. Lediglich ein normwertiges TSH gibt einen Hinweis, dass es sich um ein „Low T3 Syndrom“ handelt, da das TSH bei einem primären Hypothyreoidismus erhöht wäre [84].

Ein weiterer kontrovers diskutierter Punkt ist die Behandlung des „Low T3 Syndroms“, hier vor allem, ob eine Substitution von Hormonen nötig ist. Dies wurde in mehreren kleinen Studien unterschiedlichster Populationen getestet, wie beispielsweise bei Patienten mit Nierenversagen, Verbrennungen oder nach herzchirurgischen Eingriffen [95-97]. Weiter wurde sowohl die Substitution von Thyroxin (T4), Trijodthyronin (T3) und sogar TRH untersucht [83, 84, 98-100]. Die Ergebnisse aller Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Frage, ob es von Vorteil ist, die Schilddrüsenhormone zu ersetzen. Daher ist eine Substitution aktuell nicht empfohlen [44]. Lediglich Patienten, welche bereits vor der Aufnahme mit Schilddrüsenhormonen behandelt werden mussten und jetzt Zeichen einer Unterfunktion zeigen, sollten eine Substitution der Hormone erhalten [44, 100].

1.3 Infektionen beim chronisch-kritisch kranken Patienten

Tritt eine Infektion während einer Behandlung auf einer Intensivstation auf, führt dies oft zu verlängerten Intensivaufenthalten, einem höheren Verbrauch von Ressourcen, vor allem aber zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität [101, 102]. Der chronisch kritisch kranke Patient hat generell ein erhöhtes Risiko, im Behandlungsverlauf eine Infektion zu entwickeln [16, 103]. Hierfür gibt es mehrere Gründe. Beispielsweise haben diese Patienten ein erhöhtes Risiko, weil sie sich im Krankenhaus auf einer Intensivstation befinden. Das wiederum

Einleitung

bedeutet, dass sie möglicherweise mit invasiven Verfahren behandelt werden, wie künstlicher Beatmung über Tracheostomata, zentralvenösen Zugängen, Urin-Kathetern oder Ähnlichem [16].

Nosokomiale Infektionen treten vermehrt im Setting einer Intensivstation auf. Die Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen kommen beim Patienten mit CCI häufig vor und beinhalten Beatmung über einen langen Zeitraum, Infusionen und parenterale Ernährung über Zentralvenenkatheter, Harnableitung über Blasenkatheeter, antibiotische Therapie bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation, und Vigilanzstörungen mit fehlenden Schutzreflexen und [104-110]. Die beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator associated pneumonia, VAP) ist die zweithäufigste nosokomiale Infektion auf einer Intensivstation [103]. Weiter besteht ein erhöhtes Risiko von Blasenkatheeter-assoziierten Infektionen und Clostridium difficile Infektionen [103]. Hinzu kommen andere Eintrittspforten verursacht durch Haut- und Schleimhautabbau und, dass die Patienten sich in einer Umgebung befinden, in der multiresistente Keime vorkommen können [103]. Zu diesen Keimen gehören zum Beispiel Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) [111], der methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) [112], multiresistente Gram negative Bakterien [113] oder Clostridium difficile [114].

Zum anderen kommt es beim chronisch kritisch kranken Patienten vor allem nach einer Sepsis zu einer Dysregulation des Immunsystems bis hin zu einer immunsuppressiven Phase [115]. Nachdem es zuvor zu einem vermehrten Ausschütten von Zytokinen kommt, zeichnet sich diese Phase vor allem durch Apoptose und Zelluntergang aus [116]. Dies betrifft unter anderem die Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems, wie unter anderem CD4- oder CD8-T-Zellen, B-Zellen und dendritischen Zellen [116]. Sepsis kann auch die Produktion von Antikörpern vermindern und die Antigen-Präsentation der Immunzellen verändern [116]. Außerdem gibt es neben der pro-inflammatorischen Antwort auch eine anti-inflammatorische

Einleitung

Antwort des Körpers, welche darauf gerichtet ist, eine gewisse Balance zu erhalten. Hier kann die Ausschüttung von anti-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-4 und Interleukin-10 überwiegen [117]. Wenn dieses Verhältnis aus der Balance gerät und die anti-inflammatorische Antwort überwiegt, kommt es zu einer Schwächung des Immunsystems und damit zu einer verminderten Möglichkeit gegen Infektionen anzukämpfen [41]. Die Erschöpfung der Immunzellen, das vermehrte Zellsterben, aber auch die Reprogrammierung von Leukozyten tragen möglicherweise ebenfalls dazu bei [116, 118, 119]. Des Weiteren findet sich in der Literatur auch der Ansatz einer erworbenen Immunstörung, bei der Leukozyten durch epigenetische Reprogrammierung nicht ihren Glukosestoffwechsel verändern können, um eine potente Immunantwort zu starten [120, 121].

Als Bestandteil einer chronisch-kritischen Erkrankung kann auch eine Hyperglykämie möglicherweise Einfluss auf das Immunsystem nehmen. [122]. Hohe Blutzuckerlevel können das angeborene Immunsystem negativ beeinflussen und zu einer veränderten Glykosylierung von Proteinen und Immunoglobulinen führen, was wiederum einen Einfluss auf das adaptive Immunsystem hat [123, 124]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Herzoperationen konnte beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Infektionen gezeigt werden [125]. Außerdem konnten Untersuchungen veränderte Chemotaxis und veränderte bakterizide Eigenschaften der Leukozyten sowie geschädigte Phagozytose bei Patienten mit Diabetes mellitus nachweisen, welche möglicherweise auch bei stress-bedingter Hyperglykämie auftreten können [126-128].

Eine weitere Rolle spielen auch die Komorbiditäten der Patienten, welche bereits vor Aufnahme auf die Intensivstation bestehen. Komorbiditäten wie Diabetes, Niereninsuffizienz, Chemotherapie bei Malignomen, COPD und hohes Alter können alle eine Auswirkung auf das Immunsystem haben [103, 129, 130]. Zusätzlich kommt es während der Behandlung auf einer Intensivstation oft zu Mangelernährung, Mikronährstoffmangel und Proteinabbau, welche die Anfälligkeit für Infektionen weiter beeinflussen können [110].

Einleitung

Da der Patient mit CCI ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko hat, sollte man einen großen Wert auf alle Möglichkeiten legen, die eine Infektion verhindern. Dies beinhaltet hygienische Basismaßnahmen wie z.B. die ordnungsgemäße Händedesinfektion, die zeitnahe Entfernung sämtlicher Katheter (sobald dies der Gesundheitsstatus erlaubt), aber auch den durchdachten sowie restriktiven Einsatz von Antibiotika und die Aufrechterhaltung der Unversehrtheit von Haut und Schleimhaut [3, 43]

2 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist, ein chronisch kritisch krankes Patientenkollektiv hinsichtlich seiner möglichen metabolischen, endokrinologischen und immunologischen Störungen zu untersuchen, wenn während der Intensivbehandlung zusätzlich eine Infektion auftritt oder bereits bei Aufnahme bestanden hat. Dabei wird insbesondere untersucht, ob Unterschiede im Auftreten endokrinologischer Störungen mit und ohne Infektion bestehen und ob mögliche Interaktionen zu finden sind. Außerdem soll auch das Outcome der Patienten hinsichtlich Mortalität untersucht und beschrieben werden. Schlussendlich soll diese Arbeit eine Grundlage für weitere Untersuchungen bei chronisch-kritisch kranken Patienten sein.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 182 Patienten, welche alle im Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2015 auf die neurochirurgische Intensivstation ITS5 des Universitätsklinikums Großhadern aufgenommen wurden und für mindestens sieben oder mehr Tage stationär behandelt werden mussten.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das hauptsächliche Einschlusskriterium war eine Liege- und Behandlungsdauer von sieben oder mehr zusammenhängenden Tagen auf der Intensivstation. Fand eine stationäre Aufnahme auf die Intensivstation vor dem Untersuchungszeitraum statt, wurde der Patient nicht ins Kollektiv eingeschlossen, auch wenn er erst im oben genannten Zeitraum entlassen wurde.

Beispiel²:

Aufnahme des Patienten am	27.12.2012
Entlassung des Patienten am	15.01.2013
Liegedauer:	20 Tage

→ keine Aufnahme in das zu beobachtende Patientenkollektiv

Folglich gilt, wenn ein Patient erst im Jahr 2016 entlassen wurde, jedoch die stationäre Aufnahme auf die Intensivstation bereits im Jahr 2015 erfolgte, wurde er mit in das Patientenkollektiv eingeschlossen.

² Fiktive Daten für alle folgenden Beispiele verwendet

Material und Methoden

Beispiel:

Aufnahme des Patienten am	25.11.2015
Entlassung des Patienten am	08.01.2016
Liegedauer	45 Tage

→ **Aufnahme in das zu beobachtende Patientenkollektiv**

Maßgebliches Ausschlusskriterium war eine Liege- und Behandlungsdauer von unter sieben Tagen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, deren Liegezeit auf der Intensivstation durch Verlegung auf eine andere Station (welche nicht einer Intermediate Care Station – IMC entsprach) oder in ein anderes Klinikum unterbrochen wurde. Auch wenn eine Rückverlegung auf die Intensivstation bereits am gleichen oder nächsten Tag erfolgte, wurde der Patient nicht berücksichtigt.

Beispiel:

Aufnahme des Patienten am	15.05.2014
Verlegung des Patienten am	17.05.2014
Liegedauer:	2 Tage
Rückverlegung am	18.05.2014
Entlassung am	23.05.2014
Liegedauer:	6 Tage

→ **keine Aufnahme des Patienten ins Patientenkollektiv**

Lediglich in dem Fall, dass nach einer Rückverlegung des Patienten eine Liege- und Behandlungsdauer von sieben oder mehr Tagen vorlag, wurde der Patient in das

Material und Methoden

Patientenkollektiv eingeschlossen. Zu beachten ist, dass jedoch dann nur der Zeitraum, in dem der Patient sieben Tage oder länger auf der Intensivstation lag, beobachtet wurde.

Beispiel:

Aufnahme des Patienten am	20.07.2015
Verlegung des Patienten am	22.07.2015
Rückverlegung am	24.07.2015
Entlassung am	05.08.2015
Liegedauer Intensiv	13 Tage

→ Aufnahme des Patienten in das Patientenkollektiv

Wenn ein Patient vor und nach seiner Verlegung eine Liege- und Behandlungsdauer von sieben oder mehr Tagen hatte und die Verlegung in der Zwischenzeit (wie in den meisten Fällen) auf eine sogenannte Intermediate Care Station (IMC) erfolgte, wurde der gesamte Zeitraum mit in die Tabelle aufgenommen. Für die Tage auf der IMC Station wurden die Blutwerte jedoch nicht erfasst.

Beispiel:

Aufnahme am	12.09.2014
Verlegung am	10.10.2014
Liegedauer	29 Tage
Rückverlegung am	22.10.2014
Entlassung am	03.11.2014
Liegedauer	13 Tage

→ Aufnahme des Patienten in Patientenkollektiv

Weitere Ausschlusskriterien wurden nicht festgelegt.

3.3 Datenerhebung

Die Ethikkommission der LMU München empfahl, für die Analyse der Daten zuvor eine irreversible Anonymisierung durchzuführen. Die Datenerhebung erfolgte über die Fallnummer der Patienten im Netzwerk des Klinikums. Nach der Datensammlung wurde der Datensatz irreversibel anonymisiert und zur Analyse exportiert. Auf Grund der irreversiblen Anonymisierung der Daten war für diese retrospektive Analyse eine Zustimmung der Patienten nicht erforderlich.

In einem ersten Schritt wurde anhand der Arztbriefe der Jahre 2012 bis einschließlich 2015 eine Tabelle aller Patienten erstellt, welche sieben Tage und länger auf der Intensivstation ITS 5 lagen und in diesen Jahren aufgenommen wurden.

In dieser Tabelle wurden folgende Parameter aufgeführt:

- Patientenpseudonym
- Entlass-/Verlegungs-
- Alter des Patienten
- /Todesdatum
- Aufnahme datum
- Liegedauer in Tagen

Diese Tabelle war die Grundlage für die Erstellung einer weiteren Tabelle, in welcher dann detailliert alle für die Studie relevanten Daten³ aufgeführt wurden.

³ Siehe 3.4. Erfasste Parameter

3.4 Erfasste Parameter

Mit oben beschriebener Tabelle wurden für jeden einzelnen Patienten mithilfe des klinischen Informationssystems unterschiedliche Parameter ab Aufnahmetag bis zum Tag der Entlassung, Verlegung oder Tod des Patienten in die Tabelle eingetragen.

Handelt es sich bei den erfassten Parametern um laborchemische Parameter, welche im Blut bestimmt wurden, so ist zu beachten, dass die Blutabnahme stets um 07.00 Uhr morgens erfolgte. Lediglich am Aufnahmetag gibt es Unterschiede in der Uhrzeit der Blutabnahme, bedingt durch die jeweilige Uhrzeit der Aufnahme auf die Intensivstation. Weiter ist zu beachten, dass auch nur Parameter in die Tabelle aufgenommen wurden, die tatsächlich auf der Intensivstation erhoben bzw. abgenommen wurden. Gab es also für einen Blutwert am Aufnahmetag nur einen Wert, welcher beispielsweise in der Notaufnahme abgenommen wurde, ist dieser nicht in die Tabelle übernommen worden. Gleiches gilt, wenn ein bestimmter Blutwert beispielsweise während einer Operation bestimmt wurde.

3.4.1 Liegedauer

Die Liegedauer wurde in Excel berechnet und war stets der Zeitraum zwischen dem Tag der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation und dem Tag der Entlassung (ggfs. Verlegungstag oder Todestag). Dabei wurde der Tag der Aufnahme auf die Intensivstation immer als Tag 1 erhoben, auch wenn der Patient beispielsweise erst kurz vor Mitternacht aufgenommen wurde. Für die spätere Auswertung werden jedoch nur Daten von Tag 1 bis Tag 35 berücksichtigt.

3.4.2 Alter

Stichtag zur Berechnung des Alters war immer der Tag der Aufnahme auf die Intensivstation. Im Falle, dass ein Patient während seiner Behandlung auf der Intensivstation Geburtstag hatte, wurde dies nicht berücksichtigt.

Material und Methoden

3.4.3 Hauptdiagnose

Ebenfalls in der Tabelle aufgeführt wurden die jeweiligen Hauptdiagnosen der Patienten. Die Hauptdiagnosen wurden aus den Arztbriefen übernommen. Im weiteren Verlauf wurden zur einfacheren Auswertung sechs Hauptdiagnosegruppen gebildet, die im nächsten Kapitel genauer erläutert werden.

Folgende Hauptdiagnosegruppen wurden festgelegt:

- Subarachnoidalblutung
- Schädelhirntrauma
- Intrakranielle Blutung (einschließlich Subduralhämatom, Stammganglienblutung, etc.)
- Malignom / Z. n. Malignomresektion / Zerebrale Metastasierung
- Infektion bzw. Sepsis
- Sonstige

3.4.4 Tod und Todesursache

Wenn ein Patient auf der Intensivstation verstorben war, wurde er ebenfalls in der Tabelle mit aufgenommen. Neben dem Versterben des Patienten, wurde weiter auch die Todesursache erhoben und in die Tabelle aufgenommen.

3.4.5 Natrium und Kalium

Um den Elektrolyt-Haushalt des Körpers beobachten und auswerten zu können, wurden die Serumwerte der Elektrolyte Natrium und Kalium mit in die Tabelle aufgenommen. Beide Werte werden täglich abgenommen. Die Abnahme erfolgte bis auf den Aufnahmetag

Material und Methoden

standardmäßig um 07.00 Uhr morgens. Beide Werte liegen also in der Regel für jeden Tag vor und wurden auch für jeden Tag in die Tabelle übernommen.

3.4.6 Entzündungsparameter

Weiter wurden die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin und Interleukin-6 (IL-6) in die Tabelle aufgenommen. Für das C-reaktive Protein und Interleukin-6 liegen die Werte in der Regel für jeden Tag der Behandlung auf der Intensivstation vor. Das Procalcitonin wurde routinemäßig am Montag und am Donnerstag bei jedem Patienten oder bei klinischem Verdacht auf eine Infektion bestimmt. Bedingt dadurch ist für das Procalcitonin keine tägliche Aufzeichnung in der Tabelle vorhanden.

3.4.7 Glucose

Ferner wurde die Glucose-Serum-Konzentration ebenfalls mit in die Tabelle aufgenommen. Auch hier gelten dieselben Rahmenbedingungen wie zuvor auch schon bei den Elektrolyten oder Entzündungsparametern.

3.4.8 Cortisol

Die Serumkonzentration von Cortisol wurde in die Tabelle aufgenommen. Auch hier erfolgte die Abnahme am Montag und am Donnerstag stets um 07.00 Uhr morgens oder intermittierend zur Steuerung einer Hydrocortisontherapie.

3.4.9 Schilddrüsenhormone

Als wichtiger endokrinologischer Parameter wurden die Hormone der Schilddrüse-Achse ebenfalls mit in die Tabelle aufgenommen. Hierzu zählt unter anderem das TSH (Thyreostimulierendes Hormon), sowie die freien Hormone T3 und T4. Diese wurden meist bei Aufnahme, sowie einmal wöchentlich (in der Regel montags) abgenommen und bestimmt. Im

Material und Methoden

Fall von pathologischen Veränderungen, erfolgte die Abnahme häufiger.

3.4.10 Intensiv-Scores SAPS 2 und TISS-10

Um die Krankheitsschwere und die Komplexität der Behandlung besser und objektiv darstellen zu können, wurden die in der Intensivmedizin gebräuchlichen Scores SAPS 2 (Simplified Acute Physiology Score) sowie der TISS-10 mit in die Tabelle übernommen, welche im Klinikum der Universität standardmäßig auf den Intensivstationen in modifizierter Form ohne gewichtete Punkte für den Glasgow Coma Scale erhoben werden.

Der SAPS II-Score wird immer über eine Periode von 24 Stunden (von 00.00 Uhr bis 24.00 Uhr) berechnet. Am Aufnahmetag wird der Score von der Aufnahmezeit bis 00.00 Uhr berechnet und dann nochmal bis zur selben Uhrzeit am nächsten Tag. Gleichzeitig beginnt aber der zweite Tag der Berechnung ebenfalls um 00.00 Uhr. Es überschneiden sich also Tag 1 und Tag 2. [131]

Für die Berechnung des modifizierten SAPS II-Scores werden folgende Werte verwendet:

Tabelle 2 SAPS II: Für die medizinischen Messwerte jeweils zu vergebene Punkte [132]

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [1/min]	70-119		40-69		120-159			≥ 160				<40	
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥ 200			70-99							< 70
Körperkerntemperatur [°C]	<39			≥ 39									
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]							≥ 200		100 - <200		<100		
Urinmenge [l/d]	≥ 1,0				0,5 - < 1,0						< 0,5		
Serumharnstoff [g/l]	< 0,6						0,6 - < 1,8			≥ 1,8			
Leukozytenzahl [10 ³ /mm ³]	1,0 - < 20			≥ 20								< 1,0	
Serumkalium [mmol/l]	3,0 - < 5,0			≥ 5,0 / < 3,0									
Serumnatrium [mmol/l]	25 - < 14	≥ 145				< 125							
Serumbicarbonat [mmol/l]	≥ 20			15 - < 20			< 15						
Serumbilirubin [µmol/l]	< 68,4				68,4 - < 102,6				≥ 102,6				

Material und Methoden

Weiter werden in die Berechnung des SAPS II-Scores folgende Parameter berücksichtigt [132, 133]:

Tabelle 3 SAPS II: Für die Kriterien Chronische Leiden und Aufnahmezustand zu vergebende Punkte [132]

Variablen	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Neoplasie mit Metastase	Hämatologische Neoplasie	AIDS
Aufnahmestatus	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht geplant chirurgisch			

Tabelle 4 Für das Alter zu vergebende Punkte [132]

	Punkte					
	0	7	12	15	16	18
Alter des Patienten	< 40	40 - 59	60 - 69	70 - 74	75 - 79	≥ 80

Dabei ist der Aufnahmezustand nochmals gesondert zu erläutern:

- Geplant chirurgisch – OP-Termin mindestens 24 Stunden vorher geplant
- Nicht geplant chirurgisch – OP-Termin in den letzten 24 Stunden geplant
- Medizinisch – mindestens eine Woche nicht operiert

Ein weiterer Score, der erfasst wurde, ist der sogenannte TISS-10 Score, welcher eine Abwandlung des TISS-28 Score ist. Der ursprüngliche TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) ist ein weit verbreiteter Score, um den Therapie- und Pflegeaufwand zu objektivieren [134]. Im TISS-10 Score sind die zehn aufwendigsten Merkmale des TISS-28 Scores aufgeführt [132].

Material und Methoden

Tabelle 5 TISS-10: Punkte pro Tag für die täglich zu erfassenden 10 aufwendigsten Leistungen [132]

Leistung	Punkte pro Tag
Apparative Beatmung	5
Infusion multiple Katecholamine (> 1)	4
Flüssigkeitersatz in hohen Mengen (> 5l / 24 h)	4
Peripherer arterieller Katheter	5
Linksvorhof-Katheter / Pulmonalis Katheter	8
Hämofiltration / Dialyse	3
Intrakranielle Druckmessung	4
Behandlung einer metabolischen Azidose / Alkalose	4
Spezielle Interventionen auf der ITS (z. B. Tracheotomie, Kardioversion)	5
Aktionen außerhalb der Station (Diagnostik / Operation)	5

Beide Scores wurden in der Tabelle jeweils für den Aufnahmetag, Tag 7, Tag 14 und Tag 28 aufgeführt und wurden direkt aus dem SAP-System zur Dokumentation von Patientendaten übernommen, in welches die Scores standardmäßig täglich erfasst und eingetragen werden.

3.5 Erstellen von Patientengruppen

Für die spätere Auswertung wurden verschiedene Gruppen erstellt, um mögliche Veränderungen bestimmter Parameter in unterschiedlichen Patientengruppen zu beobachten.

Die Patienten wurden eingeteilt nach:

- Keine Infektion versus mögliche Infektion während der Behandlung auf der Intensivstation
- Low-T3-Syndrom im Verlauf
- Stressbedingte Hyperglykämie im Verlauf
- Critical-illness-related Cortisol-insufficiency (CIRCI) im Verlauf

3.5.1 Patienten ohne Infektion versus mögliche Infektion

Diese Gruppen wurden anhand des Procalcitonin-Wertes gebildet. Da Procalcitonin (PCT) einen sehr hohen negativen prädiktiven Wert (94-99%) besitzt, kann man mit hoher Sicherheit Patienten identifizieren, die keine Infektion während der Intensivbehandlung entwickelt haben [135-137]. Procalcitonin wird auf der Neurochirurgischen Intensivstation zweimal pro Woche, jeweils am Montag und am Donnerstag, bestimmt. Auf Grund der Kinetik dieses Biomarkers wird somit eine Erhöhung des Wertes sicher erfasst. Lag der Wert während der gesamten Liegedauer konstant unter 0,2 ng/ml, lag bei diesen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit zu keinem Zeitpunkt eine schwere bakterielle Infektion vor und sie wurden in die Gruppe „Keine Infektion“ eingeordnet. Für unsere Zwecke wurde der „Cut-off“-Wert bei 0,2 ng/ml gewählt, da dieser beispielsweise bei *Liaudat et al.* zu einem NPV von 99% geführt hat [135]. Auch *Chirouze et al.* kamen zu einem ähnlich hohen NPV von 98,4% bei einem „cut-off“-Wert von bereits 0,3 ng/ml und einem NPV von 100% bei einem „cut-off“-Wert von 0,18 ng/ml [136]. Eine weitere Studie hatte den „cut-off“-Wert darüber hinaus auf 0,5 ng/ml gesetzt und kam damit auf einen NPV von 93% [137].

Außerdem wurde bei Patienten mit einer möglichen Infektion während der Datenerhebung die diagnostizierten Infektionen (beispielsweise Pneumonie oder Harnwegsinfekte) direkt aus den Arztbriefen übernommen. Wenn während der Behandlung mehrere Infekte gleichzeitig oder nacheinander aufgetreten sind, wurden alle Infekte in die spätere Auswertung übernommen, was in der statistischen Auswertung dazu führen kann, dass die Anzahl an Infektionen höher ist als die Anzahl an Patienten mit Infektionen.

Material und Methoden

3.5.2 Low T3-Gruppe

Weiter wurde eine Gruppe erstellt, welche zu mindestens einem Zeitpunkt T1 bis T6 einen fT3-Wert unter dem Referenzbereich von 2,00 pg/ml bis 4,00 pg/ml hatte. Auch hier wurde die Codierung mittels 1 = low fT3 und 0 = normales fT3 durchgeführt.

3.5.3 Stress-Hyperglykämie-Gruppe

Patienten mit einem Glucose-Wert von über 140 mg/dl im Serum zu mindestens einem Zeitpunkt wurden der Gruppe „Stress-Hyperglykämie“ zugeordnet. Patienten mit einem Glucose-Wert hingegen von dauerhaft unter 140 mg/dl wurden nicht dieser Gruppe zugeordnet.

3.5.4 CIRCI-Gruppe

Die Gruppe mit Patienten, welche eine CIRCI hatten, wurde anhand des Laborwertes Cortisol eingeteilt. Lag dieser zu irgendeinem Zeitpunkt unter 10 µg/l, wurde der Patient in diese Gruppe eingeteilt. Im Jahr 2017 hat eine internationale Expertengruppe einige diagnostische Vorschläge gemacht. Falls ein Cortisolspiegel unter 10 µg/dl gemessen wird oder ein Anstieg von weniger als 9 µg/dl nach Cosyntropingabe festgestellt wird, ist an eine CIRCI zu denken [78].

3.5.5 Gruppe Tod / Überleben auf ITS

Es wurde festgehalten, welcher der Patienten verstorben ist. Diese Information wurde direkt aus dem Arztbrief übernommen und die Patienten wurden mit 1 = verstorben und 0 = überlebt codiert.

3.6 Zeitpunkte für Auswertung

Um die Auswertung zu vereinfachen und um die unterschiedlichen Parameter vergleichen zu können, obwohl diese teilweise nicht regelmäßig erfasst worden sind, wurden insgesamt sieben Zeiträume festgelegt, in denen Messwerte zusammengefasst wurden:

- T1 – Tag 1 bis einschließlich Tag 2
- T2 – Tag 3 bis einschließlich Tag 7
- T3 – Tag 8 bis einschließlich Tag 14
- T4 – Tag 15 bis einschließlich Tag 21
- T5 – Tag 22 bis einschließlich Tag 28
- T6 – Tag 29 bis einschließlich Tag 35

Lagen innerhalb von einem Zeitraum mehrere Messungen eines Parameters vor, wurde der jeweilige Mittelwert zwischen diesen Werten gebildet. Dadurch war es möglich an einzelnen Zeitpunkten jeden Wert mit einander vergleichen zu können.

3.7 Fehlende Werte

Im Falle von fehlenden Werten wurde zur Auswertung das „Last observation carried forward“-Verfahren (LOCF) angewandt. Da nicht für jeden Patienten bis zu dem Zeitpunkt T6 ein Messwert vorlag, weil dieser möglicherweise schon entlassen oder verlegt worden war, wurde gemäß dem „LOCF“-Verfahren immer der letzte vorhandene Messwert an einem Zeitpunkt für den jeweiligen Patienten auf die folgenden Zeitpunkte übertragen. Mögliche durch das „LOCF“-Verfahren verursachte Fehler und statistisch relevante Veränderungen werden diskutiert.

Material und Methoden

Falls zum Zeitpunkt T1 kein Wert zur Verfügung stand, wurde der Patient dennoch in die Auswertung miteingeschlossen, wenn bei Zeitpunkt T2 ein Wert vorhanden war. Dies führt dazu, dass für die unterschiedlichen Parameter an T1 und T2 möglicherweise unterschiedliche Fallzahlen vorliegen.

3.8 Software und Statistik

3.8.1 Software

Zum Erfassen der Daten wurde das Programm Microsoft Excel Version 16.13 verwendet. Zur späteren statistischen Auswertung, sowie dem Erstellen von Graphen und Tabellen wurde das Programm SPSS Statistics Version 25 verwendet.

3.8.2 Statistik

Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Stellte sich hier als Ergebnis ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ heraus, war davon auszugehen, dass keine Normalverteilung gegeben war. Wie in Tabelle 21 zu erkennen ist, lag eine Normalverteilung nur in seltenen Fällen vor. Daher wurde die Auswertung primär mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Gruppen mit möglicher Infektion und ohne Infektion darzulegen. Da jeder Messzeitpunkt hier hintereinander für sich getestet wurde, war eine Anpassung des α -Niveaus notwendig, denn multiples Testen erhöht die Wahrscheinlichkeit des Fehler 1. Art. Diese Anpassung wurde über die Bonferroni-Holm-Korrektur vorgenommen. Dieses Verfahren ist weniger konservativ als die Korrektur nach Bonferroni und besitzt daher mehr Power. Die korrigierten p-Werte wurden mit Hilfe der Website statistikguru.de berechnet [138].

Material und Methoden

Für den Vergleich von beobachteten Mittelwerten mit einem theoretischen Wert, in diesem Falle Referenzwerte/Normwerte des Institutes für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München, wurde ein t-Test verwendet. Für den Vergleich des beobachteten Medians mit einem theoretischen Wert, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Test benutzt.

Um statistische Zusammenhänge zwischen den Patientengruppen, welche durch dichotome Variablen eingeteilt wurden, herauszufinden, wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt und im Falle eines signifikanten Zusammenhangs wurde mithilfe logistischer Regression die Odds Ratio berechnet.

Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. War die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet. War $p < 0,01$ wurde das Ergebnis als hoch signifikant, und war $p < 0,001$ als höchst signifikant bezeichnet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Das Kollektiv umfasste 182 Patienten. Von diesen Patienten waren 47,3% (n=86) weiblich und 52,7% (n=96) männlich. Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme 62,7 Jahre alt. Der Median lag bei 65 Jahren ($SD = 14,590$), der jüngste Patient war 16 Jahre alt und der älteste Patient 91 Jahre alt.

Tabelle 6 Übersicht Patientenkollektiv

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter	62,72	65	16	91
Geschlecht	52,7 % (96) männlich		47,3 % (86) weiblich	

Nachdem die Patienten anhand des Wertes Procalcitonin in „Keine Infektion“ und „Infektion möglich“ eingeteilt wurden, ergab sich folgende Gruppenaufteilung. Von den 182 Patienten hatten 34,1% (n=62) zu keinem Zeitpunkt eine Infektion entwickelt. Bei den verbleibenden 65,9% (n=120) hingegen war der Wert mindestens einmal erhöht und deutete auf eine Infektion hin. Weiter zeigt die folgende Tabelle 7 wie viele Patienten jeweils eine endokrinologische Störung hatten.

Bei den 120 Patienten mit einer möglichen Infektion traten folgende Infektionen im Verlauf der stationären Behandlung auf. Am häufigsten kam es zu Harnwegsinfektionen, Pneumonien und Sepsis. Diese und weitere Infektionen sind in Tabelle 8 aufgeführt. Insgesamt ist die Anzahl der Infektionen (n=145) höher als die Anzahl an Patienten mit möglicher Infektion (n=120). Dies ist bedingt dadurch, dass einige Patienten mehrere Infektionen während der Behandlungsdauer entwickelt hatten (beispielsweise einen Harnwegsinfektion und eine Pneumonie).

Ergebnisse

Tabelle 7 Anzahl der Patienten mit/ohne Infektion oder endokrinologischer Störung

	Häufigkeit absolut (n)	Prozent
Patienten mit Infektion	120	65,9%
Patienten ohne Infektion	82	34,1%
Patienten mit LowT3-Syndrom	71	39,0%
Patienten ohne Schilddrüsenstörung	111	61,0%
Patienten mit Stress-Hyperglykämie	142	78,0%
Patienten mit Glucose < 140 mg/dl	40	22,0%
Patienten mit critical-illness-related Cortisol insufficiency	102	56,0%
Patienten ohne critical-illness-related Cortisol insufficiency	80	44,0%

Tabelle 8 Infektionen der 120 Patienten mit erhöhtem PCT

	Häufigkeit absolut (n)	Prozent
Harnwegsinfektionen	42	35,0 %
Pneumonie	38	31,7 %
Sepsis	28	23,3 %
i.v.-Katheterassoziierte Infektion	14	11,7 %
Unbekannter Infektionsfokus	11	9,2 %
Ventrikulitis	5	4,2 %
Hirnabszess	3	2,5 %
Wundinfektion	3	2,5 %
Meningitis	1	0,8 %
Spondylodiszitis	1	0,8 %
Gesamt	145	121,7 %

Ergebnisse

Wie auch in der nächsten Tabelle zu erkennen ist, waren in der Diagnosegruppe „Subarachnoidalblutung“ 27,5% (n=50) der Patienten, in der Diagnosegruppe „Schädelhirntrauma“ 17,0% (n=31) und in der Gruppe „Intrazerebrale Blutung“ 17,6% (n=32) der Patienten. Weiterhin waren 16,5% (n=30) der Patienten in der Diagnosegruppe „Malignom“, 9,3% (n=17) in der Diagnosegruppe „Sepsis“ und die verbleibenden 12,1% (n=22) in der Diagnosegruppe „Sonstige“.

Tabelle 9 Diagnosegruppen

	Fallzahl absolut (n)	Häufigkeit (%)
Subarachnoidalblutung	50	27,5%
Schädelhirntrauma	31	17,0%
Intrazerebrale Blutung	32	17,6%
Malignom	30	16,5%
Sepsis	17	9,3%
Sonstige	22	12,1%

Die mittlere Liegedauer lag bei 27,98 Tagen. Das Minimum bei 7 Tagen und die maximale Liegedauer bei 133 Tagen (SD: 16,306). Die Mortalität lag bei 14,8 % (n=27), folglich überlebten 85,2% (n=155).

Ergebnisse

Tabelle 10 Liegedauer und Überleben ITS

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Liegedauer	27,98	26	7	133
Überleben ITS	14,8 % (27) verstorben		85,2 % (155) überlebt	

4.1.1 SAPS2 Score

Bei Aufnahme lag der Median des SAPS2-Score bei Patienten mit einer möglichen Infektion im Verlauf bei 25,00. Bei Patienten ohne eine Infektion war der Median bei 24,00. Der Unterschied zwischen den Medianen beider Gruppen bei Aufnahme war nicht signifikant ($U = 3118,000$, $p = 0,087$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,177$).

An Tag 7 lag der Median bei 27,00 bei Patienten mit einer möglichen Infektion. Weiter lag der Median bei 24,50 bei Patienten ohne eine Infektion. Hier war der Unterschied zwischen beiden Gruppen auch weiterhin nicht signifikant ($U = 3284,500$, $p = 0,195$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,195$).

Zwei Wochen nach Aufnahme zeigte sich bei Patienten mit einer möglichen Infektion ein mit 27,00 im Median höheren Wert, als bei Patienten ohne Infektion mit 24,00 im Median. Hier ist der Unterschied der Mediane zwischen den beiden Gruppen ($U = 2780,000$, $p = 0,005$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,08$) nach Korrektur nicht signifikant.

Dieses Bild zeigt sich auch an Tag 28 mit einem Median von 27,00 bei Patienten mit möglicher Infektion und einem Median von 24,00 bei Patienten ohne Infektion. Allerdings war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant ($U = 3085,000$, $p = 0,059$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,177$).

Ergebnisse

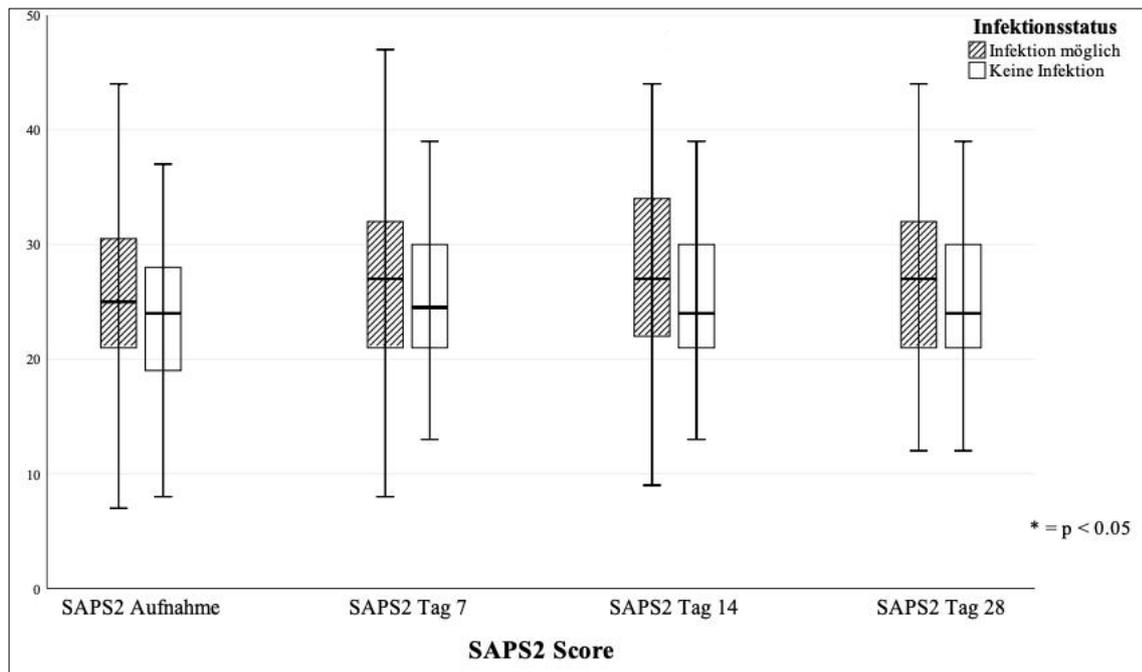


Abbildung 2 SAPS2-Score im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.2 TISS10-Score

Ähnlich wie beim SAPS2 Score verhielt es sich beim TISS10 Score. Am Aufnahmetag lag der Median bei 17,00 mit möglicher Infektion und bei 15,00 ohne Infektion. Hier zeigte sich bereits bei Aufnahme ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Medianen ($U = 2928,500$, $p = 0,022$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,044$).

An Tag 7 war der Median bei 15,00 bzw. 14,00 und es bestand ebenfalls wieder ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($U = 3055,000$, $p = 0,046$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,046$).

Im weiteren Verlauf blieb der Median mit 14,50 höher bei Patienten mit Infektion, als bei Patienten ohne Infektion mit 10,00. Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant ($U = 2662,000$, $p = 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,004$).

Am letzten Messpunkt Tag 28 war der Median mit 14,00 bei Patienten mit möglicher Infektion ebenfalls statistisch signifikant höher als bei Patienten ohne Infektion mit 10,00 ($U = 2859,500$, $p = 0,009$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,027$).

Ergebnisse

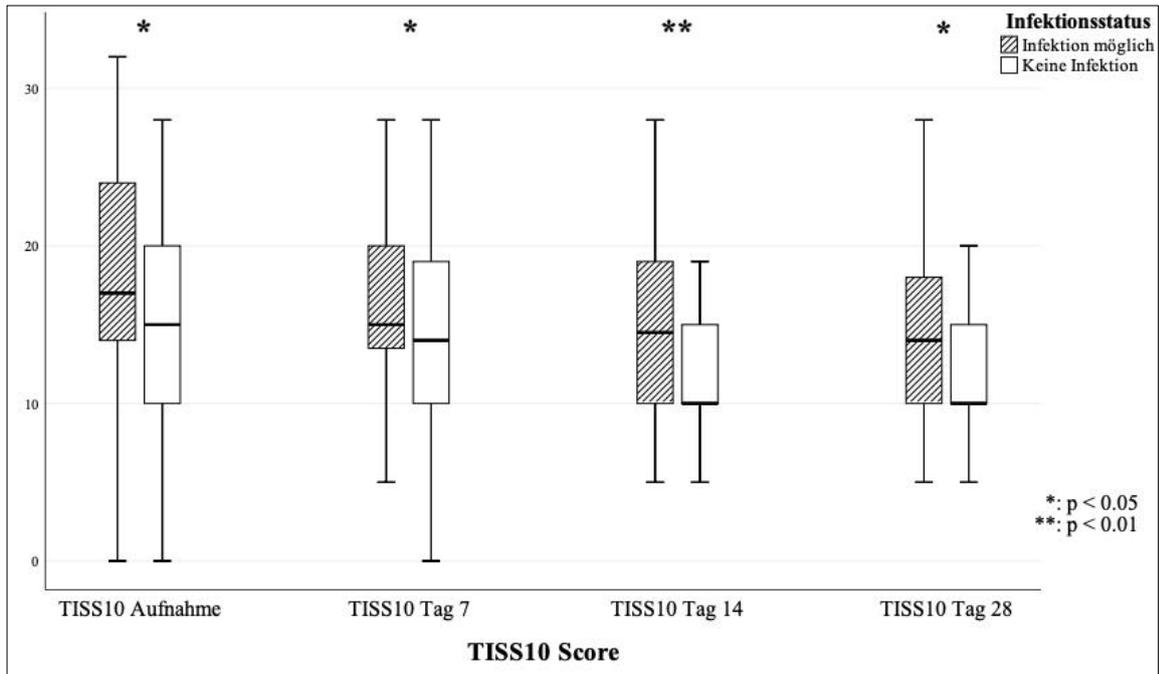


Abbildung 3 TISS10-Score im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.3 Gesamt-Score

Betrachtet man nun den Gesamtscore, spiegeln sich die Ergebnisse der Scores zuvor wider. Bei Aufnahme lag der Median bei 43,00 bzw. bei 38,00. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen beider Gruppen ($U = 2695,500$, $p = 0,003$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,006$).

An Tag 7 lagen die Mediane bei 43,00 und bei 39,50. Da es sich beim Gesamtscore lediglich um eine Summe aus beiden vorherigen Scores handelt, war dieser auch an Tag 14 höher bei Patienten mit Infektion. Der Gesamtscore-Median war bei 44,00 und bei 36,00. Schlussendlich war der Median bei 42,00 und bei 36,00. Auch an den letzten drei Zeitpunkten lagen die Mediane der Patienten mit Infektion signifikant höher, als in der Gruppe ohne Infektion (Tag 7: $U = 2968,000$, $p = 0,025$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,025$; Tag 14: $U = 2299,000$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm Korrektur $p < 0,001$; Tag 28: $U = 2680,500$, $p = 0,002$, nach Bonferroni-Holm Korrektur $p = 0,006$).

Ergebnisse

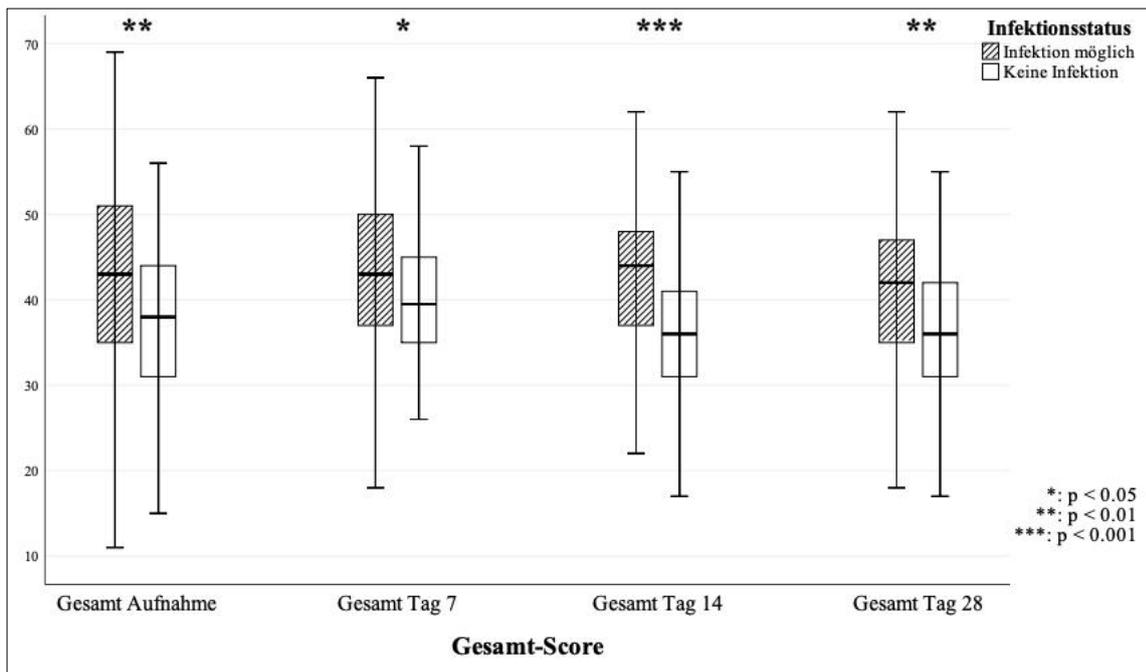


Abbildung 4 Gesamt-Score (SAPS 2 und TISS-10) im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.4 C-reaktives Protein

Am ersten Messpunkt T1 lag der Median des C-reaktiven Proteins bei Patienten mit möglicher Infektion bei 2,95 mg/dl und bei 1,80 mg/dl ohne Infektion und war somit signifikant höher in der Gruppe mit Infektion ($U = 2720,500$, $p = 0,005$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,005$).

Am Zeitpunkt T2 lag der Median jeweils bei 10,35 mg/dl und bei 4,76 mg/dl. Hier war der Unterschied der Mediane sogar höchst signifikant (T2: $U = 1917,500$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$).

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch an Zeitpunkt T3. Bei Patienten mit einer möglichen Infektion lag der Median bei 8,53 mg/dl und somit höchst signifikant höher als bei Patienten ohne Infektion (T3: $U = 2021,000$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$). Hier lag der Median bei 4,54 mg/dl.

Zum Zeitpunkt T4 war der Median bei 7,61 mg/dl mit Infektion und bei 2,80 mg/dl ohne

Ergebnisse

Infektion. Am folgenden Zeitpunkt T5 lag der Median bei 4,88 mg/dl bei Patienten mit einer möglichen Infektion. Ohne Infektion der Median bei 2,58 mg/dl. An beiden vorherigen Messungen bestand auch weiterhin ein statistisch höchst signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (T4: $U = 2148,000$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$; T5: $U = 2503,500$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Korrektur $p < 0,001$).

Schlussendlich zeigt sich ein ähnliches Bild auch im letzten beobachteten Zeitpunkt T6. Hier hatten Patienten mit einer möglichen Infektion ein C-reaktives Protein von 4,32 mg/dl, also signifikant höher als bei Patienten ohne Infektion mit 2,74 mg/dl ($U = 2631,500$, $p = 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,002$).

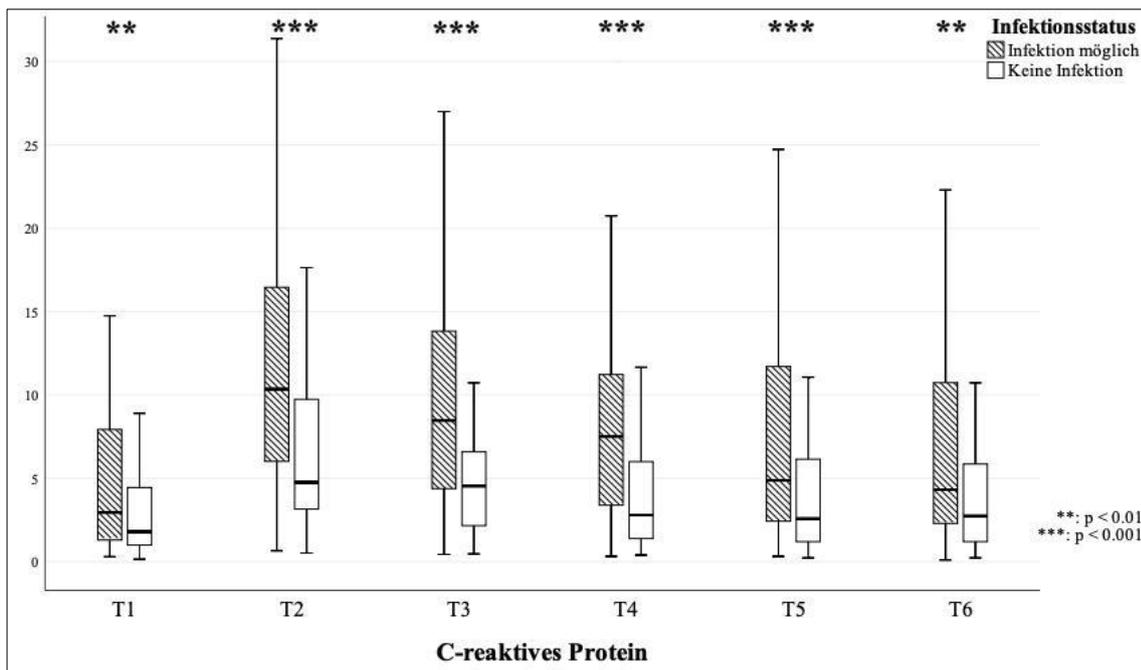


Abbildung 5 C-reaktives Protein im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.5 Interleukin-6

Der Median war zum Zeitpunkt T1 bei 44,6 pg/ml. Bei Patienten ohne Infektion lag der Median bei 33,6 pg/ml. Hier zeigte sich bereits ein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen beider Gruppen ($U = 2609,000$, $p = 0,005$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,005$).

Am Zeitpunkt T2 war der Median bei 61,3 pg/ml. Ohne eine Infektion lag der Median bei 29,4

Ergebnisse

pg/ml. Der Median war 41,6 pg/ml mit möglicher Infektion zum folgenden Zeitpunkt T3. Ohne Infektion lag der Median bei 22,6 pg/ml. Zum Zeitpunkt T4 war der Median bei 30,4 pg/ml bei Patienten mit Infektion. Bei Patienten ohne Infektion lag der Median bei 17,0 pg/ml. Bei Patienten mit einer möglichen Infektion war an Zeitpunkt T5 der Median bei 30,4 pg/ml. Bei Patienten ohne Infekt war der Median bei 16,3 pg/ml. Zum letzten Zeitpunkt T6 war der Median bei 25,1 pg/ml. Ohne Infekt war dieser bei 15,4 pg/ml.

An den Zeitpunkten T2 bis einschließlich T6 lagen die Mediane der Gruppe mit Infektion höchst signifikant über den Medianen der Patienten ohne Infektion (T2: $U = 1939,000$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$; T3: $U = 2042,500$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$; T4: $U = 2401,000$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$; T5: $U = 2324,500$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$; T6: $U = 2511,000$, $p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p < 0,001$).

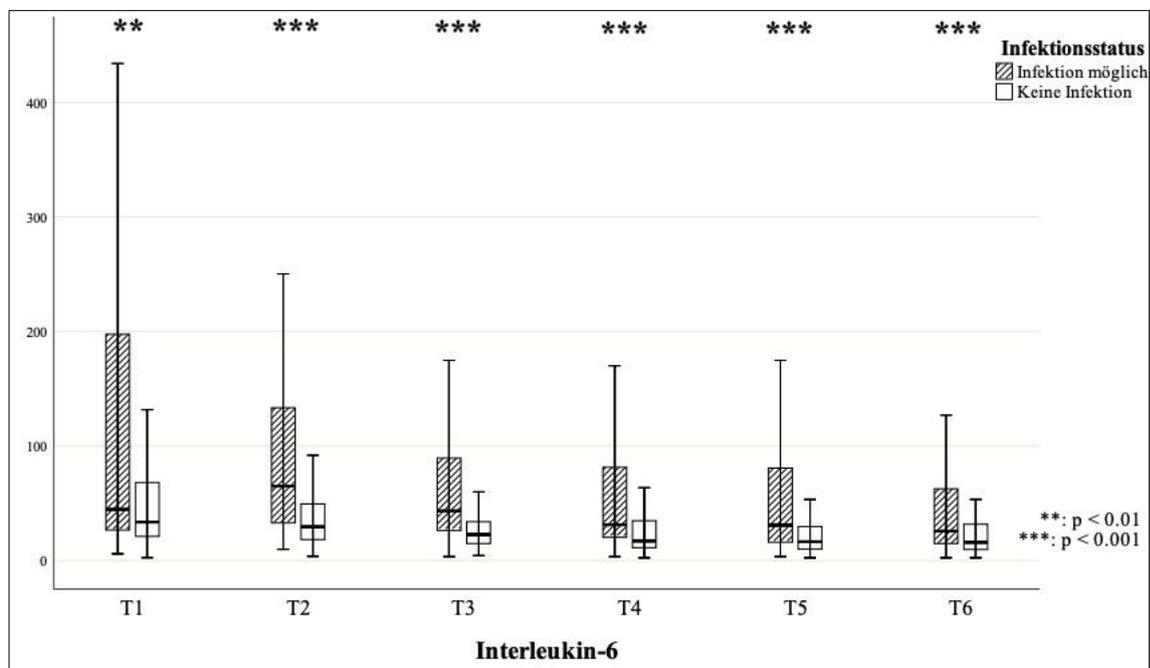


Abbildung 6 Interleukin-6 im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.6 TSH

Zum Zeitpunkt T1 war der Median bei 0,54 μ U/ml. Ohne Infektion war der Median bei 0,61

Ergebnisse

$\mu\text{U/ml}$. Der Median lag bei Patienten mit Infektion an Zeitpunkt T2 bei $0,44 \mu\text{U/ml}$ und bei Patienten ohne Infektion bei $0,53 \mu\text{U/ml}$.

Weiter war der Median mit Infektion an Zeitpunkt T3 bei $1,23 \mu\text{U/ml}$. Bei Patienten ohne Infektion lag der Median bei $1,69 \mu\text{U/ml}$. Am nächsten Zeitpunkt T4 war der Median bei $1,44 \mu\text{U/ml}$, wenn eine mögliche Infektion vorlag. Ohne Infektion war der Median bei $1,76 \mu\text{U/ml}$. Am vorletzten Zeitpunkt T5 war der Median mit Infektion bei $1,64 \mu\text{U/ml}$. Lag bei den Patienten keine Infektion vor, war der Median bei $1,71 \mu\text{U/ml}$. Lag eine mögliche Infektion vor, war der Median am letzten Zeitpunkt T6 bei $1,40 \mu\text{U/ml}$. Ohne Infektion war der Median bei $1,69 \mu\text{U/ml}$.

Für das TSH zeigt sich an allen Messzeitpunkten T1 bis einschließlich T6 einzeln betrachtet, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Infektion und Patienten ohne Infektion gab.

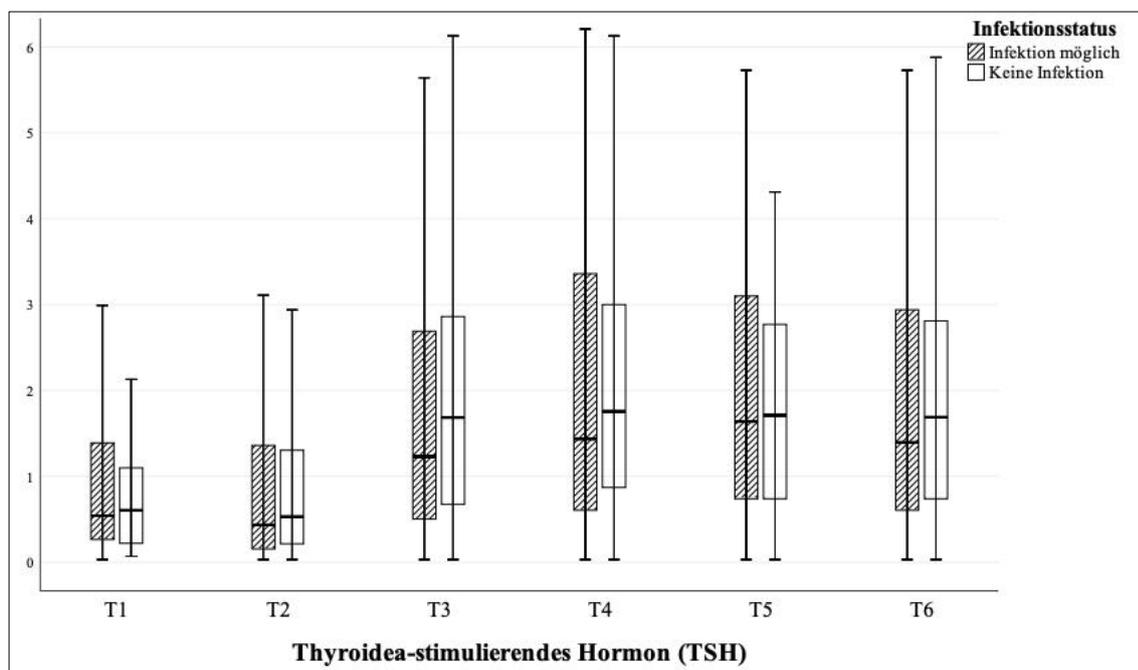


Abbildung 7 Thyroidea-stimulierendes Hormon im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

Ergebnisse

4.1.7 Freies Trijodthyronin (fT3)

Zum Zeitpunkt T1 war das freie Trijodthyronin (fT3) in beiden Patientengruppen bei 2,10 pg/ml. Am darauffolgenden Zeitpunkt T2 lag der Median bei 1,80 pg/dl mit Infektion. Bei Patienten ohne Infektion war der Median bei 1,90 pg/ml. An beiden Zeitpunkten zeigte sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen.

Am Zeitpunkt T3 war der Median hier mit 1,70 pg/ml signifikant niedriger als bei Patienten ohne Infektion mit 2,00 pg/ml ($U = 2686,500$, $p = 0,002$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,010$).

Im Verlauf an Zeitpunkt T4 war der Median bei 1,80 pg/ml. In Patienten ohne Infektion lag der Median bei 2,20 pg/ml. Auch hier war der Unterschied zwischen beiden Medianen signifikant ($U = 2610,000$, $p = 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,006$).

An Zeitpunkt T5 lag der Median bei Patienten mit Infektion bei 2,10 pg/ml und bei Patienten ohne Infektion bei 2,20. Am letzten Zeitpunkt T6 war der Median bei 2,20 pg/ml mit Infektion. Bei Patienten ohne Infektion war der Median bei 2,25 pg/ml.

An den Zeitpunkten T5 und T6 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Medianen beider Gruppen.

Auffällig ist jedoch, dass in der Gruppe mit einer möglichen Infektion der Median von fT3 zum Zeitpunkt T3 signifikant unter dem Referenzwert von 2,00 pg/dl lag, Wilcoxon-Vorzeichen-Test $z = -3,53$; $p < 0,001$; $n = 109$. Auch am folgenden Zeitpunkt T4 lag der Median von fT3 höchst signifikant unter dem Referenzwert, Wilcoxon-Vorzeichen-Test $z = -5,32$; $p < 0,001$; $n = 120$. Zuletzt war auch an T4 der Median signifikant unter dem Referenzwert, Wilcoxon-Vorzeichen-Test $z = -2,38$; $p = 0,018$; $n = 120$. Am Messzeitpunkt T5 war der Median dann zwar über dem Referenzwert, jedoch ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant ($p = 0,187$).

Ergebnisse

Am letzten Zeitpunkt T6 liegt der Median dann statistisch signifikant wieder im Normalbereich, Wilcoxon-Vorzeichen-Test $z = 2,252$; $p = 0,024$; $n = 120$.

Bei der Gruppe ohne Infektion lag der Median nie statistisch signifikant unter dem Referenzwert.

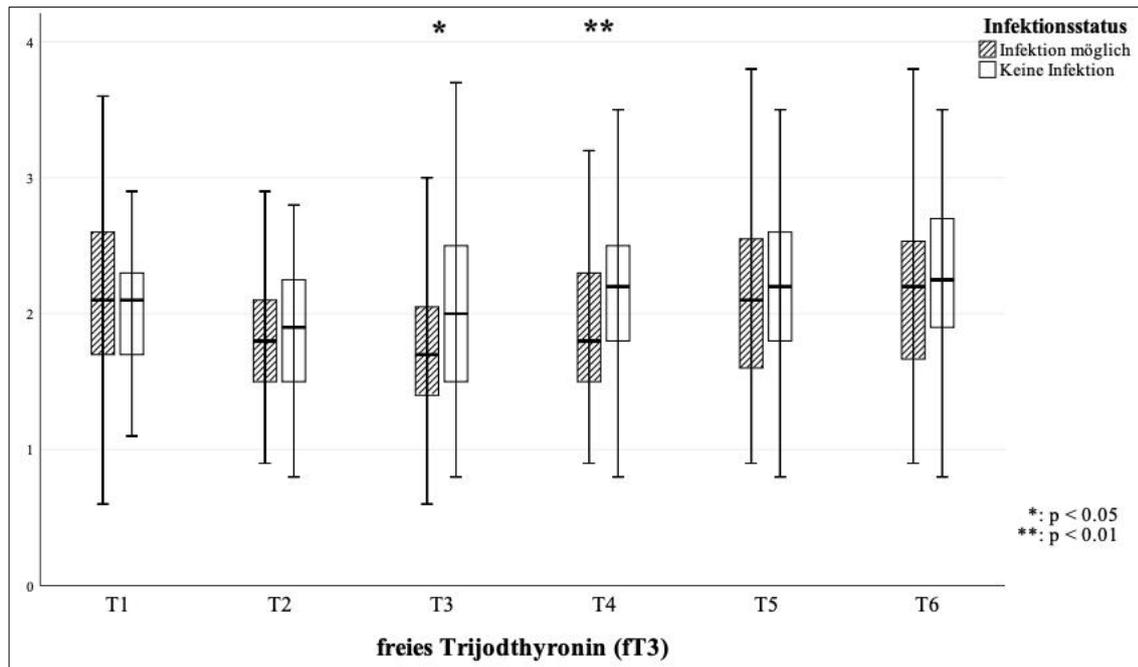


Abbildung 8 Freies Trijodthyronin im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.8 Freies Thyroxin (fT4)

Das freie Thyroxin (fT4) verhält sich in beiden Gruppen wie folgt. Am ersten Zeitpunkt T1 lag der Median bei 1,20 ng/dl bei Patienten mit möglicher Infektion und bei 1,10 ng/dl ohne Infektion. Zum nächsten Zeitpunkt T2 lag der Median bei 1,02 ng/dl mit einer möglichen Infektion und bei 1,00 ng/dl ohne eine Infektion. Hier bestand zu beiden Zeitpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

An Zeitpunkt T3 war der Median der Patienten mit Infektion bei 0,90 ng/dl. Bei Patienten ohne Infektion lag der Median bei 1,10 ng/dl. Hier gab es zunächst einen signifikanten Unterschied, welcher jedoch nach der Bonferroni-Holm-Korrektur nicht mehr signifikant war ($U = 2818,000$, $p = 0,014$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,084$).

Ergebnisse

Am folgenden Zeitpunkt T4 war es wie folgt. Bei Patienten mit möglicher Infektion lag der Median bei 1,00 ng/dl mit Infektion und bei 1,10 ng/dl ohne Infektion. Auch hier war der Unterschied zwischen beiden Gruppen zunächst signifikant, nach der Korrektur jedoch nicht mehr ($U = 2963,000$, $p = 0,043$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,215$).

Der Median lag in beiden Gruppen am Zeitpunkt T5 bei 1,20 ng/dl. Am letzten Zeitpunkt T6 lag der Median in beiden Gruppen ebenfalls bei 1,20 ng/dl.

An den letzten beiden Zeitpunkten T5 und T6 zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, somit bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Thyroxin der beiden Gruppen. Weiter waren die Werte auch zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches.

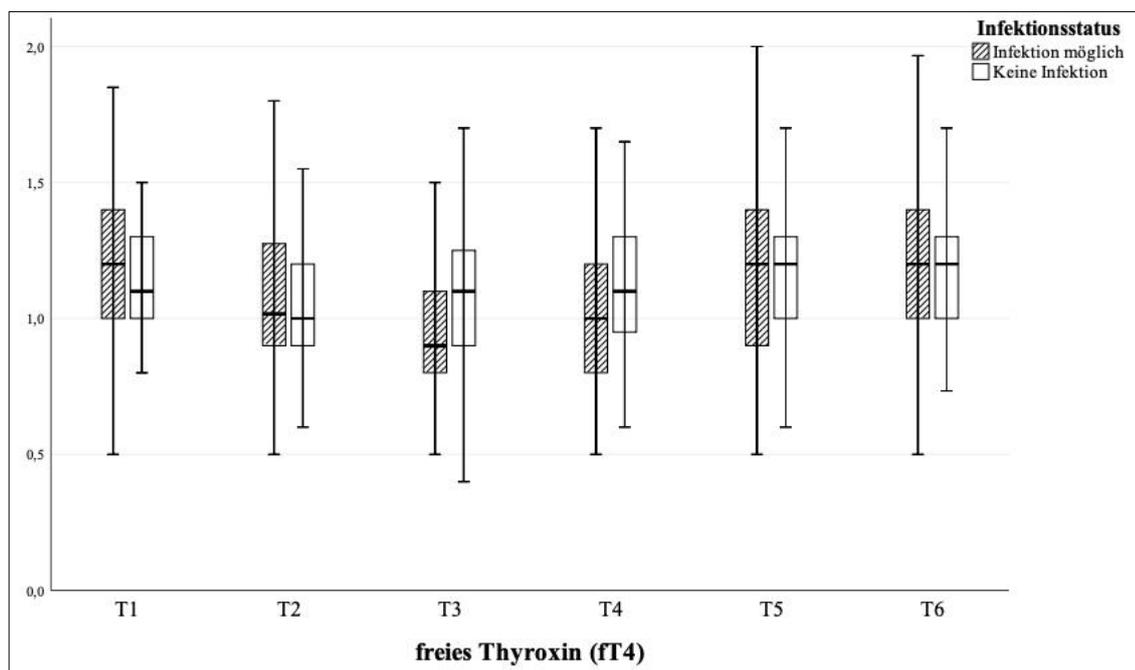


Abbildung 9 Thyroxin im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.9 Cortisol

Zum Zeitpunkt T1 verhielt es sich bei Cortisol im Serum wie folgt. Patienten mit einer möglichen Infektion hatten einen Median von 16,75 $\mu\text{g/dl}$, wohingegen der Median bei 8,00 $\mu\text{g/dl}$ bei Patienten ohne Infektion war. Hier lag der Median der Gruppe mit einer möglichen

Ergebnisse

Infektion bereits signifikant höher, als in der Gruppe ohne Infektion ($U = 1687,500$, $p = 0,002$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,012$).

Am darauffolgenden Zeitpunkt T2 war das Cortisol in Patienten mit möglicher Infektion bei $15,32 \mu\text{g/dl}$ und bei Patienten ohne Infektion bei $11,77 \mu\text{g/dl}$. Auch hier lag der Cortisol-Wert der Gruppe mit möglicher Infektion signifikant über dem Wert der anderen Gruppe ($U = 2852,500$, $p = 0,010$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,040$).

Im Folgenden war an Zeitpunkt T3 nach wie vor ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($U = 2966,000$, $p = 0,025$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,050$). Der Median war $18,93 \mu\text{g/dl}$ mit möglicher Infektion. Bei Patienten ohne Infektion lag der Median bei $17,08 \mu\text{g/dl}$.

Auch an Zeitpunkt T4 ist der Unterschied zwischen den Medianen beider Gruppen signifikant ($U = 2769,000$, $p = 0,005$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,025$). Hier war der Median des Cortisols mit Infekt bei $18,50 \mu\text{g/dl}$ und ohne Infekt bei $16,20 \mu\text{g/dl}$.

Im weiteren Verlauf war der Median bei $18,22 \mu\text{g/dl}$ mit Infektion und bei $16,20 \mu\text{g/dl}$ ohne Infektion. Hier zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied.

Erst wieder beim letzten Zeitpunkt T6 liegt der mediane Cortisol-Wert der Gruppe mit möglicher Infektion wieder signifikant über dem Cortisol-Wert der Gruppe ohne Infektion ($U = 2906,000$, $p = 0,015$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,045$). Der Median war bei $18,72 \mu\text{g/dl}$ mit Infekt und bei $16,08 \mu\text{g/dl}$ ohne Infekt.

Ergebnisse

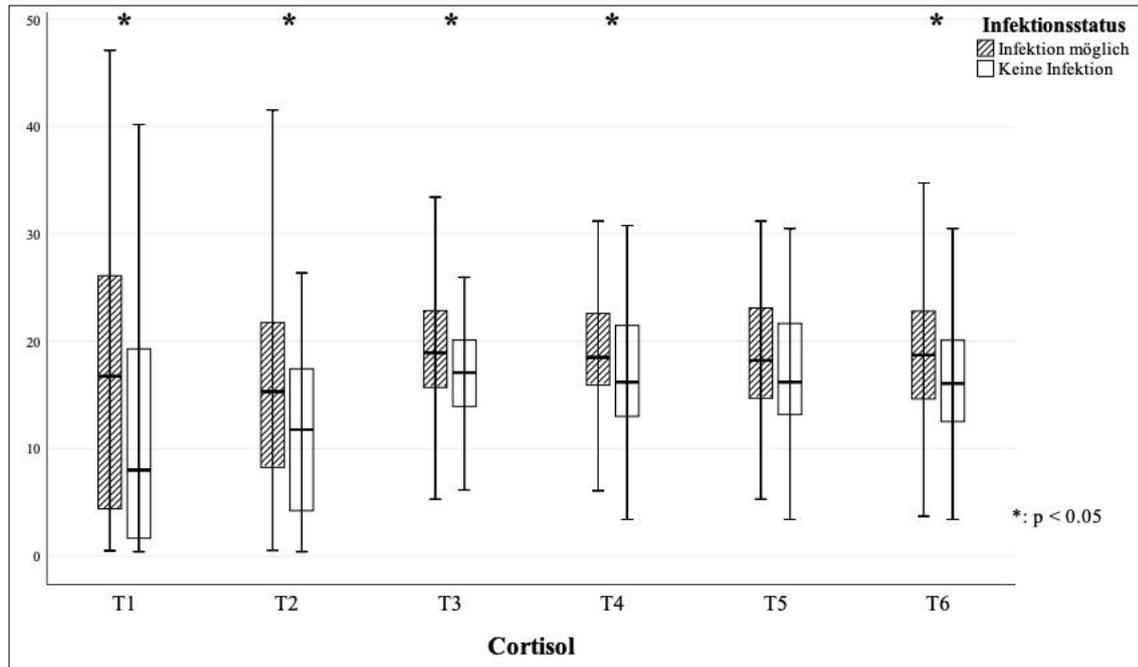


Abbildung 10 Cortisol im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.10 Glucose

Zum Zeitpunkt T1 verhielt es sich bei Glucose im Serum wie folgt. Bei Patienten mit einer möglichen Infektion lag der Median bei 144 mg/dl. Bei Patienten ohne Infektion lag der Median bei 143 mg/dl. Am folgenden Zeitpunkt T2 war der Median bei 134 mg/dl. Bei Patienten ohne Infektion war der Median bei 132 mg/dl. Auch am Zeitpunkt T3 waren die Glucosewerte im Serum ähnlich. Bei Patienten mit Infektion lag der Median bei 130 mg/dl. Ohne Infektion lag der Median bei 128 mg/dl. Am darauffolgenden Zeitpunkt T4 war der Median bei 130 mg/dl, wenn eine mögliche Infektion vorlag. Ohne Infektion lag der Median bei 123 mg/dl. Am Zeitpunkt T5 lag der Median bei 125 mg/dl bei Patienten mit einer möglichen Infektion. In der Gruppe ohne Infektion lag der Median bei 123 mg/dl. Am letzten Zeitpunkt war der Median bei 124 mg/dl, wenn eine Infektion vorlag. Wenn keine Infektion vorlag, war der Median bei 120 mg/dl.

Zu keinem Zeitpunkt innerhalb T1 bis einschließlich T6 gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der Glucose-Werte im Blut der Gruppe mit möglicher Infektion und

Ergebnisse

ohne Infektion. Jedoch liegt in beiden Gruppen zu jedem Zeitpunkt der Glucosewert über dem oberen Referenzbereich von 99 mg/dl (in allen Fällen $p < 0,001$).

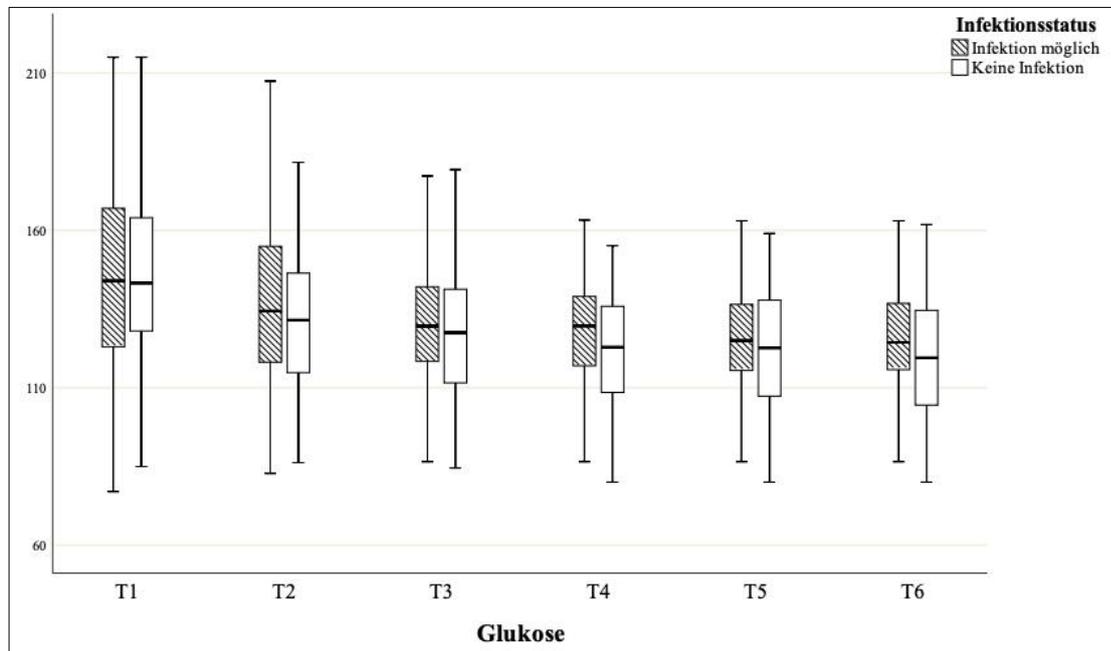


Abbildung 11 Glucose im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.11 Elektrolyte – Natrium und Kalium

Bei den Elektrolyten Natrium und Kalium verhielt es sich an den Messpunkten wie folgend.

Am ersten Zeitpunkt T1 lag der Median von Natrium bei Patienten mit möglicher Infektion bei 141,00 mmol/l. Ohne Infektion lag der Median bei 140,25 mmol/l.

Der Median von Kalium lag bei Patienten mit Infektion bei 4,05 mmol/l. Lag keine Infektion vor, war der Median bei 4,13 mmol/l.

Am Zeitpunkt T2 war der Median von Natrium bei Patienten mit Infektion bei 144,10 mmol/l.

Bei Patienten ohne Infektion lag der Median bei 142,60 mmol/l. Bei Kalium war der Median bei 4,44 mmol/l mit möglicher Infektion. Ohne Infektion war der Median bei 4,33 mmol/l.

Am folgenden Zeitpunkt T3 lag der Median von Natrium bei 142,73 mmol/l. Ohne Infektion war der Median bei 141,00 mmol/l. Bei Kalium war der Median mit Infektion bei 4,46 mmol/l.

Ergebnisse

Ohne Infekt lag der Median bei 4,42 mmol/l.

Bei Patienten mit Infektion am Zeitpunkt T4 lag der Median von Natrium bei 142,07 mmol/l.

Ohne Infektion war der Median bei 141,14 mmol. Der Median von Kalium lag bei 4,42 mmol/l mit Infektion. Ohne Infektion war der Median bei 4,36 mmol/l.

Am vorletzten Messpunkt T5 lag der Median von Natrium mit Infektion bei 141,07 mmol/l.

Ohne Infektion lag der Median bei 141,73 mmol/l. Bei Kalium lag der Median bei 4,33 mmol/l bei Patienten mit Infektion. Ohne Infektion lag der Median bei ebenfalls 4,33 mmol/l.

Am letzten Zeitpunkt T6 war der Median bei 141,36 mmol/l mit Infektion. Bei Patienten ohne Infekt lag der Median bei 142,00 mmol/l. Der Median von Kalium lag mit Infekt bei 4,38 mmol/l. Ohne Infekt lag der Median bei 4,33 mmol/l.

Bei Natrium zeigte sich also folgendes Bild. An den Messzeitpunkten T1 und T3 bis einschließlich T6 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Lediglich an Zeitpunkt T2 lag der Median von Natrium bei Patienten mit möglicher Infektion mit 144,10 mmol/l signifikant über dem Natrium-Wert von 142,60 mmol/l bei Patienten ohne Infektion ($U = 2816,000$, $p = 0,007$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur $p = 0,042$).

Bei Kalium zeigte sich an allen Zeitpunkten zwischen T1 bis einschließlich T6 nach der Bonferroni-Holm-Korrektur kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne Infektion.

Ergebnisse

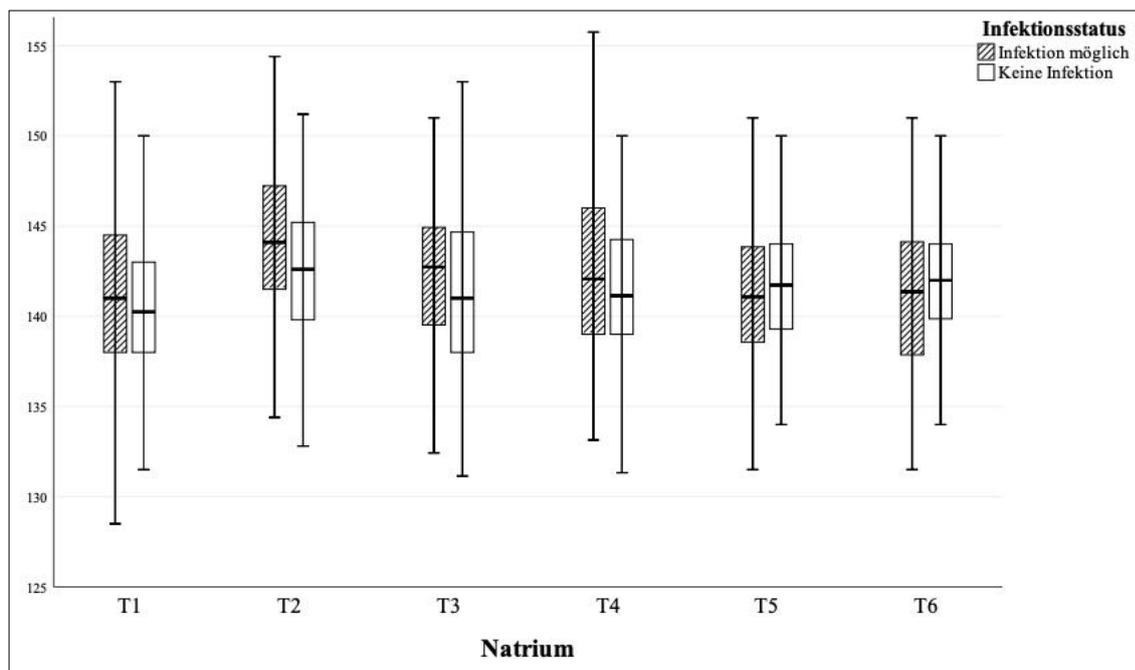


Abbildung 12 Natrium im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

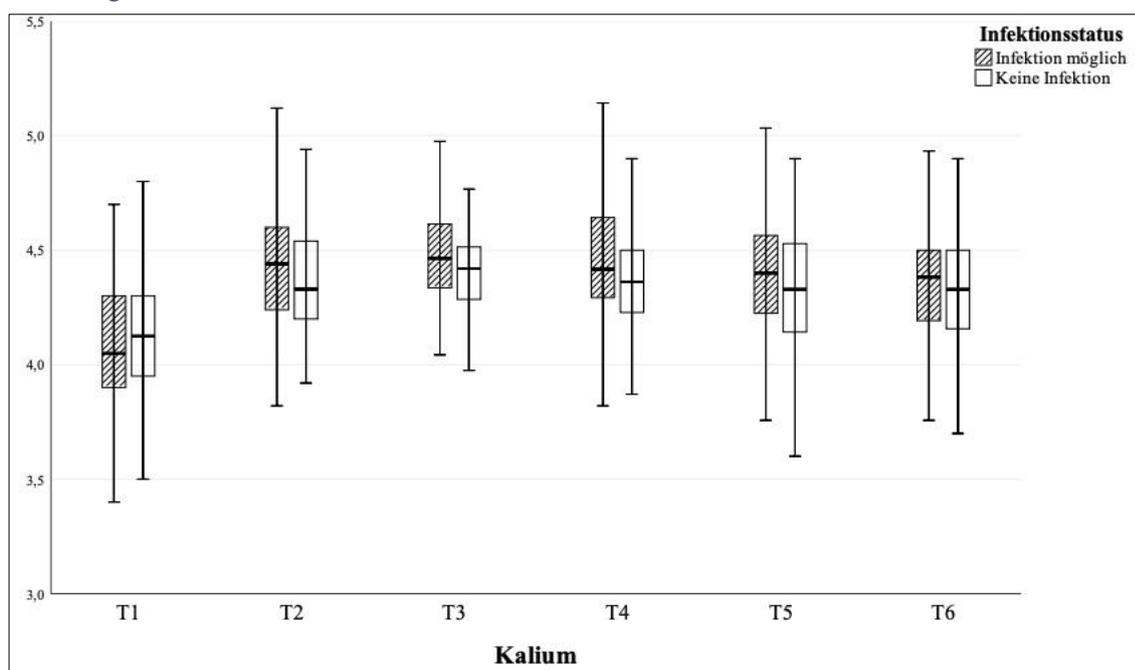


Abbildung 13 Kalium im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion

4.1.12 Liegedauer

Die Liegedauer zwischen der Gruppe mit Infektion und ohne Infektion unterscheidet sich signifikant. Patienten mit möglicher Infektion lagen signifikant länger auf der Intensivstation ($M = 29,68$, $SD = 18,086$, $n = 120$) als Patienten ohne Infektion ($M = 24,68$, $SD = 11,580$, $n = 62$), $t(182) = 2,264$, $p = 0,025$).

Ergebnisse

4.1.13 Einfluss der Infektion auf endokrinologische Störungen

53 Patienten (44,2%) mit einer Infektion entwickelten im Verlauf ein Low-T3-Syndrom. Nur 18 Patienten (29,0%) entwickelten ein Low-T3-Syndrom ohne Infektion. Der Infektionsstatus hängt signifikant mit der Entwicklung eines Low-T3-Syndroms (Chi-Quadrat (1) = 3,935, $p = 0,047$) zusammen. Daher haben Patienten mit einer Infektion ein höheres Risiko auch ein Low-T3-Syndrom zu entwickeln (OR = 1,93; 95% CI 1,003 – 3,727; $p = 0,049$).

Tabelle 11 Infektionsstatus und low-T3 Syndrom

			Schilddrüsenstatus		Gesamt
			Normales T3	Low T3	
Infektionsstatus	Infektion möglich	Anzahl	67	53	120
		%	55,8%	44,2%	100,0%
	Keine Infektion	Anzahl	44	18	62
		%	71,0%	29,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		111	71	182
	%		61,0%	39,0%	100,0%

Zwischen dem Infektionsstatus der Patienten und der Entwicklung der CIRCI besteht ein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 0.009, $p = 0.012$). Ein CIRCI tritt in 49,2% der Patienten mit Infektion, allerdings in 69,4% der Patienten ohne Infektion auf.

Tabelle 12 Infektionsstatus und CIRCI

			Chronical-illness-related Cortisol insufficiency		Gesamt
			Kein CIRCI	CIRCI	
Infektionsstatus	Infektion möglich	Anzahl	61	59	120
		%	50,8%	49,2%	100,0%
	Keine Infektion	Anzahl	19	43	62
		%	30,6%	69,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		80	102	182
	%		44,0%	56,0%	100,0%

Zwischen Infektionsstatus und Hyperglykämie ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 0,804, $p = 0,370$). 80% der Patienten mit Infektion entwickeln eine SH, aber auch 74,2% der Patienten ohne Infektion.

Ergebnisse

Tabelle 13 Infektionsstatus und Hyperglykämie

			Glucose-Level im Serum		Gesamt
			Glucose < 140mg/dl	SH	
Infektionsstatus	<u>Infektion möglich</u>	Anzahl	24	96	120
		%	20,0%	80,00%	100,0%
	<u>Keine Infektion</u>	Anzahl	16	46	62
		%	25,8%	74,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	40	142	182
		%	22,0%	78%	100,0%

4.1.14 Zusammenhang zwischen endokrinologische Störungen bzw. Infektionsstatus und dem Versterben auf Intensivstation

Die Entwicklung eines Low-T3-Syndroms und das Versterben auf Station stehen statistisch höchst signifikant im Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 13,104, $p < 0,001$). 19 Patienten mit einem Low-T3-Syndrom (entspricht 26,8%) versterben und nur 8 Patienten ohne ein Low-T3-Syndrom (entspricht 7,2%) versterben. Die Odds Ratio beträgt $OR = 4,704$, 95% CI 1,930 – 11,465, $p = 0,001$.

Tabelle 14 Low T3 und Versterben auf der ITS

			Versterben auf der Intensivstation		Gesamt
			Überlebt	Gestorben	
Low T3 Syndrom	Nein	Anzahl	103	8	112
		%	92,8%	7,2%	100,0%
	Ja	Anzahl	52	19	70
		%	73,2%	26,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	155	27	182
		%	85,2%	14,8%	100,0%

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer CIRCI und dem Versterben auf der Intensivstation (Chi-Quadrat (1) = 0,003, $p > 0,05$). Während der Behandlung auf der Intensivstation sind 15% der Patienten ohne eine CIRCI verstorben, aber ebenso 14,7% der Patienten, welche eine CIRCI im Verlauf entwickelt haben.

Ergebnisse

Tabelle 15 CIRCI und Versterben auf der ITS

			Versterben auf der Intensivstation		Gesamt
			Überlebt	Verstorben	
CIRCI	Nein	Anzahl	68	12	80
		%	85,0%	15,0%	100,0%
	Ja	Anzahl	87	15	102
		%	85,3%	14,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	155	27	182
		%	85,2%	14,8%	100,0%

Zwischen dem Entwickeln einer stress-bedingten Hyperglykämie und dem Versterben auf der Intensivstation besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 0,001, $p = 0,974$). Wie in der Tabelle zu erkennen ist, ist die prozentuale Anzahl an Patienten, welche auf Intensivstation sterben, in beiden Gruppen annähernd gleich.

Tabelle 16 Stress-bedingte Hyperglykämie und Versterben auf der ITS

			Versterben auf der Intensivstation		Gesamt
			Überlebt	Verstorben	
Glucose Serum	< 140mg/dl	Anzahl	34	6	40
		%	85,0%	15,0%	100,0%
	SH	Anzahl	121	21	142
		%	85,2%	14,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	155	27	182
		%	85,2%	14,8%	100,0%

Außerdem besteht auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer Infektion und dem Versterben auf der Intensivstation (Chi-Quadrat (1) = 0,125, $p = 0,724$).

Tabelle 17 Infektionsstatus und Versterben auf der ITS

			Versterben auf der Intensivstation		Gesamt
			Überlebt	Verstorben	
Infektionsstatus	Infektion möglich	Anzahl	103	17	120
		%	85,8%	14,2%	100,0%
	Keine Infektion	Anzahl	52	10	62
		%	83,9%	16,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	155	27	182
		%	85,2%	14,8%	100,0%

Ergebnisse

4.1.15 Zusammenhang zwischen einer endokrिनologischen Störung und einer anderen endokrिनologischen Störung

Zwischen beiden Erkrankungen besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 8,987, $p = 0,004$). Patienten mit einer CIRCI hatten ein niedriges Risiko ein Low-T3-Syndrom zu entwickeln (OR = 0,396, 95% CI = 0,215 – 0,730, $p = 0,003$).

Tabelle 18 Low T3 Syndrom und Critical-illness related Cortisol insufficiency

			Low T3 Syndrom		Gesamt
			Kein T3	Low T3	
CIRCI	Nein	Anzahl	39	41	80
		%	48,8%	51,2%	100,0%
	Ja	Anzahl	72	30	102
		%	70,6%	29,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		111	71	182
	%		61,0%	39,0%	100,0%

Zwischen der Entwicklung einer Stress-Hyperglykämie und eines Low-T3-Syndroms besteht statistisch kein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat (1) = 0,262, $p = 0,609$).

Tabelle 19 Low T3 Syndrom und Stress Hyperglykämie (SH)

			Low T3		Gesamt
			Kein T3	Low T3	
Glucose-Level Serum	Glucose <140mg/dl	Anzahl	22	18	40
		%	19,6%	24,3%	22,0%
	SH	Anzahl	89	53	142
		%	79,5%	75,7%	78,0%
Gesamt	Anzahl		112	70	182
	%		100,0%	100,0%	100,0%

Ebenfalls besteht auch kein Zusammenhang zwischen einer SH und einer CIRCI (Chi-Quadrat (1) = 0,044, $p > 0,05$).

Tabelle 20 Stress Hyperglykämie (SH) und CIRCI

			Chronical-illness-related Cortisol insufficiency		Gesamt
			Kein CIRCI	CIRCI	
Glucose-Level Serum	Glucose < 140mg/dl	Anzahl	17	23	40
		%	42,5%	57,5%	100,0%
	SH	Anzahl	63	79	142
		%	44,4%	55,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		80	102	182
	%		44,0%	56,0%	100,0%

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Ziel dieser Untersuchung war, bei chronisch-kritisch kranken Patienten mögliche Unterschiede von metabolischen, endokrinologischen und immunologischen Veränderungen zu beschreiben, wenn diese im Behandlungsverlauf eine Infektion entwickelten.

Vergleicht man das Alter und die Geschlechterverteilung dieses Patientenkollektivs entsprechen diese in etwa auch anderen Studien und Untersuchungen zu chronisch-kritisch kranken Patienten [15, 19, 26, 139, 140]. Auch die Gesamtliegedauer ist vergleichbar mit der Liegedauer in weiteren Studien zu diesem Thema [19, 139, 141]. Betrachtet man die Mortalität dieses Patientenkollektivs in der Gesamtheit, liegt diese mit 14,8% leicht unter der beobachteten Mortalität in anderen Studien [7, 17, 26]. Dies lässt sich durch variierende Definitionen der CCI erklären. Verglichen mit der Mortalität der Studie von *Peeters et al.*, welche zwischen 11% und 14% liegt, ist die Mortalität des hier betrachteten Patientenkollektivs ähnlich [140]. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ für chronisch-kritisch kranke Patienten ist und dafür geeignet ist Unterschiede in den metabolischen, endokrinologischen und immunologischen Störungen bei Patienten mit und ohne Infektion aufzuzeigen.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Einfluss einer Infektion auf die Scores SAPS2, TISS10 und Gesamt-Scores

Beim SAPS2 Score zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einer Infektion und den Patienten ohne Infektion. Als Marker für die Krankheitsschwere steigt dieser Score folglich bei einer Infektion bei chronisch-kritisch kranken Patienten nicht signifikant höher an als bei chronisch-kritisch kranken Patienten ohne Infektion.

Diskussion

Der TISS10-Score hingegen zeigte zu jedem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Da dieser Score als angepasste Version des TISS-28-Scores den Therapie- und Pflegeaufwand widerspiegelt [142], spricht dies dafür, dass chronisch-kritisch kranke Patienten mit einer Infektion also einen deutlich erhöhten Therapieaufwand bedeuten.

5.2.2 Einfluss einer Infektion auf Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Interleukin-6)

In dieser Untersuchung zeigte sich zu jedem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einer Infektion und Patienten ohne eine Infektion. Das C-reaktive Protein (CRP) war in der Gruppe mit Infektion signifikant höher als in der Gruppe ohne Infektion. In der Literatur finden sich mehrere Studien zu unterschiedlichen Patientenkollektiven, welche ebenfalls zu dem Ergebnis kamen, dass das C-reaktive Protein bei Patienten mit Infektion höher ist als bei Patienten ohne Infektion [143]. *Bauer et al.* untersuchten beispielsweise Patienten, welche auf einer internistischen Intensivstation lagen und konnten zeigen, dass das CRP bei Patienten mit einer Sepsis signifikant höher war als bei Patienten ohne Sepsis [143]. Ein Großteil (70%) der von *Bauer et al.* untersuchten Patienten hatte eine Infektion und legt somit nahe, dass das CRP durch eine Infektion maßgeblich erhöht wird. *Pochhammer et al.* konnten in ihrer Studie zeigen, dass das CRP nicht nur bei Patienten, welche eine infektiöse Komplikation nach einem chirurgischen Baueingriff hatten, deutlich erhöht war, sondern beschrieben das CRP sogar als Prognosemarker für eine mögliche infektiöse Komplikation [144]. Eine weitere Studie zu diesem Thema führten *Westerdijk et al.* durch. Sie untersuchten unter anderem das CRP in Patienten auf einer Intensivstation mit Sepsis (definiert durch unter anderem eine nachgewiesene Infektion) und verglichen es mit Patienten ohne Sepsis. Die Gruppe mit Sepsis wurde nochmals unterteilt in Patienten mit und ohne Bakteriämie. Bei den Patienten mit Sepsis zeigte sich ein signifikant höheres CRP als bei den Patienten ohne Sepsis, außerdem war das CRP bei Patienten mit nachgewiesener Bakteriämie sogar nochmals signifikant höher als in der Gruppe ohne Bakteriämie. Dieses Resultat legt ebenfalls nahe, dass

Diskussion

das CRP bei einer Infektion deutlich erhöht ist [145].

Zu beachten ist jedoch, dass das CRP generell als Akute Phase Protein bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht ist. Hierzu zählen beispielsweise Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, aber auch Nekrosen, Gewebetrauma verursacht durch Operationen oder Verbrennungen, sowie Malignome [146]. Es besteht die Möglichkeit, dass in der untersuchten Patientengruppe mit Infektion auch ein anderer Prozess im Organismus zu einer Erhöhung des CRPs führte, wie beispielsweise eine subarachnoidale Blutung. Diese kann zu erhöhten CRP-Werten führen [147]. In den Ergebnissen dieser Arbeit spiegelt sich die Vielzahl an Möglichkeiten für eine Erhöhung des CRPs in dem Sinne wider, dass auch Patienten ohne eine Infektion ein CRP über dem Referenzwertbereich haben. Jedoch liegt der CRP-Wert der Patienten mit Infektion deutlich über den Patienten ohne Infektion und generell ist das CRP als sehr sensibler Marker für bakterielle Infektionen beschrieben [148].

Ein ähnliches Bild zeigte sich auch im Verlauf des Interleukin-6 bei beiden Patientengruppen. Das Interleukin-6 war zu jedem Zeitpunkt signifikant bis höchst signifikant höher bei Patienten mit einer möglichen Infektion als in der Gruppe ohne Infektion. Es gibt eine Reihe an Studien, welche zeigen konnten, dass das Interleukin 6 mit einer Infektion in Zusammenhang steht und bei einer Infektion erhöht ist. *Takayashi et al.* untersuchten neben Interleukin-6 auch Procalcitonin, Presepsin und CRP bei kritisch kranken Patienten mit Verdacht auf eine Infektion und konnten zeigen, dass Interleukin-6 bei Patienten mit einer Infektion deutlich erhöht war [149]. Weiterhin konnten sie zeigen, dass das Interleukin-6 den höchsten diagnostischen Wert hat, um eine Infektion zu diagnostizieren. Auch eine Metaanalyse von Studien über den diagnostischen Wert bei Patienten auf einer Intensivstation, welche von *Iwase et al.* durchgeführt wurde, beschrieb Interleukin-6 als guten diagnostischen Marker für eine Infektion [150]. Außerdem hängt die Menge von Interleukin-6 im Blut mit der Schwere der Erkrankung sowie der Prognose zusammen [149, 150]. *Harbarth et al.* beschrieben einen

Diskussion

Interleukin-6-Wert von über 1000ng/ml sogar als deutlichen Mortalitätsprädiktor [151]. *Fassbender et al.* untersuchten ebenfalls das Interleukin-6 bei Patienten auf einer chirurgischen Intensivstation mit nosokomialer Infektion und konnten dabei auch zeigen, dass das Interleukin-6 bei Patienten mit Infektion deutlich erhöht war [152]. Ebenso können lokale Infektionen wie beispielsweise Ulzera am Fuß oder Gelenksinfektionen nach Prothesenimplantation zu erhöhten Interleukin-6-Werten führen [153, 154]. Jedoch kann das Interleukin-6 auch unabhängig von einer Infektion erhöht sein. Vor allem Patienten mit dem Krankheitsspektrum dieser Untersuchung können erhöhte Interleukin-6-Werte zeigen. Dies ist zum Beispiel bei Subarachnoidalblutungen [155], Schädel-Hirn-Trauma [156] oder Malignomen der Fall [157]. Es scheint jedoch bei Patienten mit einer möglichen Infektion eine verstärkte Akute Phase Reaktion zu geben, welche sich in der deutlichen Erhöhung von CRP und IL-6 widerspiegelt. Möglicherweise wirkt sich diese auch auf das endokrinologische System aus und führt hier zu Veränderungen.

5.2.3 Einfluss einer Infektion auf die Schilddrüsenfunktion beim chronisch-kritisch Kranken

Um den Einfluss einer Infektion auf die Schilddrüsenfunktion zu beurteilen, wurden die Werte TSH, freies T3 und freies T4 bestimmt.

Beim TSH zeigte sich in der Untersuchung zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Infektion und den Patienten ohne Infektion. Ebenso war der Wert des TSH in beiden Gruppen stets innerhalb des Normbereiches. Auffallend ist nur, dass sich das TSH in beiden Gruppen immer im unteren Normbereich befindet. Auch *Van den Berghe et al.* kamen zu einem ähnlichen Ergebnis und konnten feststellen, dass das TSH meist in einem niedrig-normalem Bereich bei chronisch-kritisch kranken Patienten liegt [91]. Allerdings zeigt dieses Ergebnis, dass das zusätzliche Auftreten einer Infektion beim chronisch kritisch kranken Patienten keinen Einfluss auf die TSH Sekretion hat und diese nicht verändert.

Diskussion

Bei fT3 gab es zu den ersten beiden Zeitpunkten T1 und T2 keinen Unterschied zwischen den Patienten mit Infektion und den Patienten ohne Infektion. Folglich hat also in der ersten Woche das Auftreten einer Infektion noch keinen Einfluss auf das fT3 oder zu diesem Zeitpunkt war die Infektion noch nicht manifest. Zum Zeitpunkt T3 und T4 bestand allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen und außerdem war der fT3 Serumwert bei den Patienten mit einer Infektion signifikant unter dem Normbereich (T3: 1,7 pg/ml, T4: 1,8 pg/ml – Normbereich: 2,0 – 4,4 pg/ml). Die Infektion scheint also eine Auswirkung auf den Spiegel von Trijothyronin (fT3) zu haben und mit diesem zu interferieren.

Ein Grund für die niedrigeren Spiegel von fT3 könnten inflammatorische Zytokine sein. *Stouthard et al.* konnten bereits 1994 zeigen, dass die Infusion von IL-6 zu einem Abfall von T3 führen kann [158]. Aber auch andere Zytokine wie beispielsweise TNF-alpha können zu einer veränderten Schilddrüsenfunktion führen [159]. *Boelen et al.* untersuchten in einer Studie den Einfluss einer Infektion mit *S. pneumoniae* bei Mäusen und dabei kam es ebenfalls zu einem Abfall des fT3 [160]. Allerdings konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass zumindest Interleukin-1 keinen Effekt auf die Schilddrüsenhormone hatte und eine Injektion von Antikörpern gegen Interleukin-1 nicht zu einer Erholung der Schilddrüsenfunktion führte [161]. Generell spiegelt die Veränderung des fT3 jedoch das in der Literatur beschriebene „LowT3-Syndrom“ wider [82]. Die Mechanismen, welche maßgeblich zur Entwicklung eines „Low T3 Syndroms“ beitragen, sind unter anderem Veränderungen in den Dejodinase Enzymen Typ 1 (D1), Typ 2 (D2) und Typ 3 (D3), Veränderungen der Schilddrüsenhormon-Transporter und Veränderungen in den Schilddrüsenhormon-Rezeptoren (TR α und TR β) [84]. Als weiterer Pathomechanismus und Auslöser eines „low T3 Syndroms“ spielen auch Medikamente wie Dopamin und Glukokortikoide eine Rolle, wie einige Untersuchungen zeigen konnten [162, 163]. Vor allem Dopamin führt zu einem deutlichen Abfall der T3 und T4 Konzentrationen im Serum und ein Auslassen der Dopamin Infusion war mit einem

Diskussion

Wiederanstieg beider Hormone verbunden [163]. Aber auch Medikamente wie beispielsweise Amiodaron, Kontrastmittel, Omeprazol oder Interferone können einen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion nehmen und zu einem Hypothyreoidismus führen [100]. Zu beachten ist außerdem, dass einige Medikamente auch zu abnormen Schilddrüsenfunktionstests führen, obwohl die Funktion regelrecht ist [100].

Weiter fällt auf, dass das fT3 der Gruppe mit Infektion nur zum Zeitpunkt T3 und T4, also in der zweiten und dritten Woche, signifikant unter dem Wert der Gruppe ohne Infektion liegt. Dies könnte bedeuten, dass eine Infektion erst nach einiger Zeit die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt. Allerdings kann dies auch daraufhin deuten, dass viele Patienten erst im Verlauf der zweiten und dritten Behandlungswoche eine Infektion bekommen haben und dadurch erst zu diesem Zeitpunkt der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant wurde.

Beim Thyroxin (T4) zeigte sich im Verlauf nach der Bonferroni-Holm-Korrektur kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Infektion und ohne Infektion. Generell ist in beiden Gruppen das T4 zwar eher im niedrig normalen Bereich, jedoch immer innerhalb des Normbereiches. Diese Beobachtung des niedrig normalen bzw. normalen Thyroxins entspricht jedoch der generellen Auffassung der Literatur über das „Low T3 Syndrom“ [83]. Eine Infektion scheint also hier keinen Einfluss auf das Thyroxin zu haben.

5.2.4 Einfluss der Infektion auf das Cortisol im Serum bei chronisch-kritisch Kranken

Weiter wurde in dieser Studie der Einfluss der Infektion auf die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol beobachtet. Bereits zu Beginn der Behandlung (T1) auf Intensivstation bestand zwischen den beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied und der Cortisolwert bei Patienten mit Infektion war zweimal so hoch wie bei Patienten ohne Infektion. Auch zu den folgenden Zeitpunkten bis zum Ende der dritten Woche (T4) zeigte sich ein signifikanter Unterschied und Patienten mit einer Infektion hatten höhere Cortisol-Werte im

Diskussion

Blut als Patienten ohne Infektion. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der Literatur. *Rotman-Pikielny et al.* untersuchten internistische Patienten und zeigten, dass diejenigen mit einer Infektion deutlich höhere Cortisol-Werte hatten als Patienten ohne eine Infektion. Die höchsten Werte in ihrer Untersuchung hatten Patienten mit Sepsis, Pneumonien und Erysipelen [164]. Dieses Ergebnis findet sich auch bei postoperativen Patienten mit einer Sepsis [165] und bei Patienten mit einem septischen Schock fanden *Ho et al.* ebenfalls deutlich erhöhte Cortisolwerte [166]. Eine Infektion scheint folglich ein beträchtlicher Stimulus der Cortisolausschüttung und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu sein. Interessant ist jedoch, dass in der Gruppe mit Infektion bereits zum Zeitpunkt T1 deutlich höhere Cortisol-Werte vorliegen, obwohl sich die Infektionen teilweise auch erst im Verlauf entwickelten und nicht bei allen Patienten bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation vorhanden waren. Dies lässt sich jedoch möglicherweise erneut durch den Einfluss von Zytokinen erklären. Zytokine wie beispielsweise Interleukin-6 spielen eine Rolle in der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und können die Ausschüttung von CRH, ACTH und Cortisol möglicherweise direkt beeinflussen [167]. Da Interleukin-6 bei Patienten mit Infektion ebenfalls zum Zeitpunkt T1 signifikant erhöht war, ist dies möglicherweise der Grund für das signifikant höhere Cortisol in der Gruppe mit Infektion.

Über den zeitlichen Verlauf ist in beiden Gruppen außerdem ein Anstieg des Cortisols zu beobachten bis es an Zeitpunkt T3 in beiden Gruppen den jeweils höchsten Median von 18,9 µg/dl bei Patienten mit Infektion und 17,1 µg/dl ohne Infektion erreicht. Dass dieser Anstieg auch in der Gruppe der Patienten ohne Infektion stattfindet, lässt sich mit der Tatsache erklären, dass Cortisol generell bei chronisch-kritisch kranken Patienten ansteigen beziehungsweise sogar erhöht sein kann [168]. Auch wurde bei Patienten mit schwerem septischen Schock Hydrocortison in Stressdosen appliziert, was im Serum als Cortisol gemessen wird [76].

5.2.5 Einfluss der Infektion auf Glucose und Elektrolyte bei chronisch-kritisch Kranken

Um den Einfluss einer Infektion auf den Stoffwechsel bei einem chronisch-kritisch kranken Patienten beurteilen zu können, wurden in dieser Untersuchung Glukose, sowie die Elektrolyte Natrium und Kalium beobachtet.

Bei der Glukose im Serum des Patienten zeigte sich im Verlauf der Behandlung auf der Intensivstation zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Eine Infektion scheint in dieser Untersuchung also keinen Einfluss auf den Glukose-Metabolismus beim chronisch-kritisch kranken Patienten zu haben. Verwunderlich ist dies allerdings, da in dieser Untersuchung deutlich erhöhte Zytokin-Level und Cortisol-Werte bei Patienten mit Infektion nachgewiesen werden konnten. Denn sowohl Zytokine wie beispielsweise Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor α (TNF- α), als auch Cortisol konnten in bisherigen Studien mit einer erhöhten Gluconeogenese in der Leber in Verbindung gebracht werden [169-171]. Des Weiteren konnten andere Versuche zeigen, dass Zytokine und Glukokortikoide, zu denen auch Cortisol gehört, eine Insulinresistenz auslösen können, welche wiederum zu einer erhöhten Glucose im Serum führen [172, 173]. Gegensätzlich zu dem Resultat dieser Studie konnte *Li et al.* bei Patienten mit einer HCV-Infektion erhöhte Serum-Glucose-Werte nachweisen [174]. Allerdings verglich er die infizierten Patienten mit gesunden Individuen. Daraus lässt sich wiederum schließen, dass möglicherweise nur bei chronisch-kritisch kranken Patienten eine Infektion, sowie Zytokine und Cortisol keinen zusätzlichen Effekt auf den Glukose-Metabolismus haben.

Außerdem wurden in dieser Studie die Unterschiede der Elektrolyte Natrium und Kalium zwischen den beiden Gruppen untersucht. Bei Natrium im Serum gab es bis auf den Zeitpunkt T2 keinen signifikanten Unterschied. Da es sich beim Natrium nur um diesen einen Zeitpunkt handelt, lässt diese statistische Signifikanz keinerlei relevante medizinische Interpretation zu. Ebenfalls gab es für Kalium keinen signifikanten Unterschied zwischen chronisch-kritisch

Diskussion

kranken Patienten mit und ohne Infektion. Generell lässt sich also sagen, dass eine Infektion beim chronisch-kritisch Kranken wahrscheinlich nicht zu einer Elektrolytverschiebung führt oder diese begünstigt. Einschränkend muss man festhalten, dass sowohl Glucose als auch Natrium und Kalium durch intensivtherapeutische Maßnahmen korrigiert werden und somit ein Einfluss von Infektionen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

5.2.6 Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen

In der vorliegenden Studie wurden außerdem die möglichen Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen untersucht, um Einflüsse der einen Erkrankung/Gruppe auf die andere aufzudecken.

Beim Vergleich zwischen den Patienten mit Infektion und Low-T3-Syndrom fällt auf, dass 44,2 % der Patienten mit einer Infektion ein „Low-T3-Syndrom“ entwickelten, jedoch nur 29,2% ohne Infektion ($p = 0,047$). Patienten mit einer Infektion haben eine erhöhte Chance ein „Low-T3-Syndrom“ zu entwickeln. Dies deckt sich auch mit der Interpretation des Laborwertes fT3 bei Patienten mit Infektion, wie in Abschnitt 5.2.3. beschrieben, und es liegen wahrscheinlich die dort beschriebenen Mechanismen zugrunde.

Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Infektionsstatus und der Entwicklung einer CIRCI ($p = 0,012$). Mit einer Infektion entwickelten 49,2% eine CIRCI, die verbleibenden 50,8% hatten keine CIRCI. Es entwickelten allerdings 69,4% der Patienten ohne Infektion eine CIRCI unter Verwendung der vorgeschlagenen Definitionen. Dies steht im Widerspruch zu den bislang publizierten Hypothesen, die CIRCI vor allem bei schweren Infektionen mit Sepsis und septischen Schock beschreiben. Beispielsweise kann eine Sepsis zur Nekrose im Nebennierengewebe, aber auch Blutungen in diesem Gewebe führen [175] und dadurch eine gestörte Cortisol-Ausschüttung bewirken. Auch im Hypothalamus oder der Hypophyse von Patienten, welche an septischem Schock verstorben sind, wurden ähnliche

Diskussion

Läsionen beschrieben [176]. Dies kann mit einem Untergang von neuroendokrinen Zellen und damit reduzierter Hormonausschüttung einhergehen. Die Daten dieser Studie hingegen zeigen, dass die Entwicklung einer Infektion mit einem CIRCI verbunden ist und dieser Zusammenhang kausal nicht begründet werden kann. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Zytokine (vor allem Interleukin-1) zu einem Anstieg und einem darauffolgenden Abfallen von ACTH führen [177, 178]. Einige Medikamente wie beispielsweise Glukokortikoide, Opiode, Antimykotika oder Psychopharmaka können ebenfalls die ACTH Produktion verringern bzw. hemmen [179, 180]. Generell konnten einige Untersuchungen zeigen, dass das ACTH-Level in kritisch kranken Patienten deutlich reduziert ist [181, 182] und es offenbar auch einen Zusammenhang zwischen Entzündungsmediatoren und ACTH gibt, da das ACTH erneut anstieg, während das Zytokinlevel im Blut abnahm [183]. Doch nicht nur die ACTH-Produktion kann verändert sein, sondern auch die Produktion von Cortisol selbst. Diese ist bei etwa der Hälfte aller Patienten mit Sepsis als vermindert beschrieben worden [184]. Es kommt oftmals zu einer vollständigen Dissoziation der HHNA [71, 185]. Zusätzlich kann der Metabolismus von Cortisol während einer kritischen Erkrankung verändert sein. Die Halbwertszeit von Cortisol war in zwei Untersuchungen erhöht, was auf einen verminderten Abbau deuten kann [181, 186]. Jedoch konnten wir beim Untersuchen der einzelnen Laborwerte eine signifikante Erhöhung der Cortisol-Werte bei den Patienten mit Infektion nachweisen, welches sozusagen auch an einen präventiven Effekt denken ließe. Allerdings konnte *Annane et al.* bereits nachweisen, dass trotz hoher Cortisol-Werte keine ausreichende Antwort auf ACTH stattfand und somit trotz hoher Cortisol-Werte eine Nebenniereninsuffizienz vorliegen kann [187].

Weiter ist zu bedenken, dass in dieser Untersuchung als Definition für ein CIRCI lediglich ein Cortisolwert von unter 10 µg/dl genommen wurde. Dieser Wert kann jedoch bereits durch Medikamente wie Opiode, oder auch bei tiefer Sedierung verändert sein [188, 189].

Diskussion

Weiterhin untersucht diese Arbeit den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Infektion und einer stress-bedingten Hyperglykämie. Diese wurde definiert sobald Patienten einen Blutzuckerwert von über 140 mg/dl in einer Messung hatten. Allerdings fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Patientengruppen. Dies liegt womöglich an den unterschiedlichen Auffassungen über den Cut-Off-Wert der Glucose im Blut in der Literatur, bei dem die Diagnose stress-bedingte Hyperglykämie (SH) zu stellen ist. Unter anderem findet sich ein Cut-off-Wert von 6,9 mmol/l bzw. 124 mg/dl Nüchternblutzucker oder eine Messung über 11,1 mmol/l bzw. 200 mg/dl bei Patienten, die nicht an Diabetes mellitus vorerkrankt sind [45]. In der „Leuven Intensive Insuline Therapy-Studie“ definierten *Van den Berghe et al.* die SH sogar ab einem Glucoselevel von 110 mg/dl bei kritisch kranken Patienten [47]. Allerdings konnte diese Arbeit auch zeigen, dass eine Infektion zu keinem Zeitpunkt T1 bis T6 zu einem signifikanten Unterschied der Glukosewerte generell führte. Es ist also nach wie vor davon auszugehen, dass eine Infektion keinen zusätzlichen Einfluss auf den Glukosemetabolismus hat. Dies spiegelt sich ebenfalls hier wider, da es keinen Zusammenhang zwischen dem Entwickeln einer Infektion und dem Entwickeln einer stress-bedingten Hyperglykämie gibt. Diese findet sich also jedoch generell bei Patienten, welche auf Intensivstation behandelt werden, wird aber durch eine zusätzliche Infektion weder verstärkt, noch vermindert.

5.1.6 Einfluss der Entwicklung einer endokrinologischen Störung oder Infektion auf die Sterberate

In dieser Arbeit wurde außerdem der Zusammenhang zwischen den endokrinologischen Störungen oder der Entwicklung einer Infektion mit der Sterberate untersucht, um herauszufinden, ob es einen Einfluss auf die Mortalität gibt.

Als erstes wurden hierbei die Entwicklung des Low-T3-Syndroms und die Sterberate miteinander verglichen. Es stellte sich heraus, dass diese höchst signifikant miteinander im

Diskussion

Zusammenhang stehen ($p < 0,001$). 26,8% der Patienten mit einem Low-T3-Syndrom sind während ihrer Behandlung verstorben, jedoch nur 7,2% der Patienten ohne ein Low-T3-Syndrom. Möglicherweise scheint die Entwicklung eines Low-T3-Syndrom die Mortalität deutlich zu erhöhen und diese zu beeinflussen (OR = 4,704, 95% CI 1,930 – 11,465, $p = 0,001$). Dieses Ergebnis findet sich auch in der Literatur wieder. *Padhi et al.* untersuchten Patienten auf einer Intensivstation mit einer Sepsis, welche ein Low-T3-Syndrom entwickelt haben und beobachteten ebenfalls, dass die Mortalität in der Gruppe mit Low-T3-Syndrom deutlich erhöht war [190]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein niedriger fT3-Wert bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu einer erhöhten allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität führte [191]. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch bei einer von *Peeters et al.* durchgeführten Studie, bei der Patienten, welche mindestens fünf Tage auf einer Intensivstation behandelt wurden und im Verlauf verstorben sind, deutlich verminderte fT3-Werte im Vergleich mit Überlebenden hatten [87]. Diese Resultate deuten zusammen mit dieser Arbeit daraufhin, dass ein verminderter fT3-Wert einen beträchtlichen Einfluss auf die Mortalität hat und diese verschlechtern kann.

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang der Entwicklung einer CIRCI mit der Sterberate verglichen. Hier ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang, da in beiden Gruppen prozentuell gleichviele Patienten verstorben sind. Möglicherweise hat die Entwicklung einer CIRCI also keinen Einfluss auf die Mortalität. Allerdings konnten *de Jong et al.* in einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit septischen Schock auf einer Intensivstation ein unzureichender Anstieg des Cortisols mit der Mortalität zusammenhängt [192]. Dies wäre ein weiteres Indiz, dass ein Cortisol-Wert unter 10 $\mu\text{g/dl}$ alleine, wie er hier zur Gruppeneinteilung verwendet wurde, nicht ausreichend ist, um eine Aussage auch über die Auswirkungen auf die Mortalität zu treffen.

Als letzte endokrinologische Störung wurde die Stress-Hyperglykämie im Zusammenhang mit

Diskussion

der Mortalität untersucht. Auch hier gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang und eine SH hatte in dieser Arbeit keinen Einfluss auf die Mortalität. Dies findet sich allerdings in der Literatur teilweise gegensätzlich. Beispielsweise war eine SH mit einem schlechten Outcome bei Patienten mit Myokardinfarkt verbunden [193], aber auch bei Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma wurde ein schlechteres Outcome beschrieben [194]. *Krinsley et al.* beschrieben in einer Studie, dass Patienten mit einer mittleren Glucose von 80 bis 99 mg/dl eine Mortalität von 9,6% hatten, Patienten mit einer mittleren Glucose von 100 bis 119 mg/dl schon eine Mortalität von 12,5% und diese sogar auf 42,4% anstieg bei einem Glucose-Wert von über 300 mg/dl [195]. Hier wurden die Patienten ab einem Glukose-Wert von 140 mg/dl in die Gruppe SH eingeteilt und hatten eine ähnlich hohe Mortalität von 15,0%. Möglicherweise würde die Mortalität also von einer anderen Gruppeneinteilung ab beispielsweise 200 mg/dl beeinflusst werden.

Der Einfluss einer Infektion auf die Mortalität wurde ebenfalls untersucht. Auch in dieser Gruppe gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Auftreten einer Infektion. Die Mortalitätsrate war in beiden Gruppen etwa gleich hoch und wurde nicht durch das Auftreten einer Infektion zusätzlich verschlechtert.

5.1.7 Einfluss der endokrinologischen Störungen untereinander

In dieser Arbeit wurde außerdem der Zusammenhang zwischen den Gruppen mit endokrinologischen Störungen und so möglicherweise auch der Einfluss der endokrinologischen Störungen aufeinander untersucht.

Hierbei war auffällig, dass lediglich 29,4% der Patienten der Gruppe mit CIRCI, jedoch 51,2% der Patienten ohne CIRCI ein Low-T3-Syndrom entwickelten. Es zeigte sich hier statistisch ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,004$). Patienten mit CIRCI hatten also eine deutlich geringere Chance ein Low-T3-Syndrom zu entwickeln (OR = 0,396, 95% CI = 0,215 – 0,730,

Diskussion

$p = 0,003$). In der Literatur finden sich hierzu Ergebnisse, die Ähnliches vermuten lassen, da beispielsweise Glukokortikoide wie Dexamethason zu einer verminderten Ausschüttung von TSH führen [196], aber auch das T3 im Serum vermindern können [197]. Dies könnte umgekehrt bedeuten, dass Patienten mit einer CIRCI, also weniger Cortisol im Serum, weniger anfällig für die Entwicklung eines Low-T3-Syndroms sind und würde das Resultat oben unterstützen. Allerdings ist zu beachten, dass bereits aufgefallen ist, dass die hier gewählte Einteilung für die Gruppe CIRCI möglicherweise nicht vollständig korrekt ist und nicht nur von der Menge des Cortisols im Serum abhängig gemacht werden sollte.

Auch die Gruppen SH und Low-T3-Syndrom, sowie die Gruppen SH und CIRCI wurden auf mögliche Zusammenhänge und Einflüsse aufeinander untersucht. Allerdings gab es hier in beiden Fällen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Daher ist davon auszugehen, dass es in diesen Krankheitsgruppen auch keinen Einfluss der Krankheiten aufeinander gibt.

5.3 Stärken und Einschränkungen dieser Arbeit

Dieser Arbeit zeichnet sich durch folgende Stärken aus. Es wurde eine ausreichend große Anzahl an Patienten untersucht, welche alle mindestens sieben Tage auf einer Intensivstation behandelt wurden und somit sehr gut eine Gruppe chronisch-kritisch kranker Patienten charakterisieren. Außerdem wurden in dieser Arbeit mehrere endokrinologische Störungen anhand der jeweiligen Laborparameter parallel untersucht und konnten so im Zusammenhang betrachtet werden. Die Arbeit war folglich nicht nur auf eine einzelne Störung begrenzt. Das Vorliegen und die Entwicklung einer Infektion wurde mit einem dafür optimal geeigneten Laborparameter ausgeschlossen und mithilfe der Arztbriefe verifiziert sowie klassifiziert. Dadurch konnten in dieser Arbeit die Auswirkungen der Infektion auf mögliche endokrinologische Störungen sehr gut analysiert werden.

Jedoch hat die Arbeit auch Limitationen. Es handelte sich um eine retrospektive Studie, welche

Diskussion

dadurch teilweise fehlende Daten hatte, die mit der "Last-observation-carried-forward"-Methode ausgeglichen werden mussten. Außerdem war das Patientenkollektiv auf ein neurochirurgisches Erkrankungsspektrum beschränkt, welches sich in den Hauptkrankheitsgruppen Subarachnoidalblutung, Intrakranielle Blutung, Sepsis, Malignom und Sonstige widerspiegelt. Andere Studien, welche chronisch kritisch kranke Patienten untersuchten, beobachteten häufig Patienten einer allgemeinen Intensivstation mit einem sowohl internistischen, als auch chirurgischem Krankheitsspektrum [26, 141, 198, 199]. Jedoch definierten *Kahn et al.* in einer Studie die chronisch-kritisch kranken Patienten unter anderem durch das Vorhandensein von gewissen Krankheiten, zu denen beispielsweise intrazerebrale Blutung, Schädel-Hirn-Trauma oder auch Sepsis zählten [7]. Dies wiederum spricht dafür, dass es sich hier um ein repräsentatives Studienkollektiv für chronisch-kritisch kranke Patienten handelt. Ein weiteres Kriterium, was sich ebenfalls in einigen Studien zu chronisch-kritisch kranken Patienten findet und eine große Rolle zu spielen scheint, ist vor allem die Liegedauer auf einer Intensivstation [8, 141]. Das war auch das Hauptkriterium dieser Studie, um in das Kollektiv eingeschlossen zu werden und lag hier bei einer Mindestliegedauer von über sieben Tagen. Dieser Zeitraum für den Einschluss in das Kollektiv wurde unter anderen auch in einer Studie von *Peeters et al.* verwendet [140].

Zugleich standen durch das retrospektive Studiendesign auch bestimmte Laborparameter wie das reverse-Trijodthyronin (rT3) nicht für die Analyse zur Verfügung. Die Einteilung des CIRCI als Syndrom an Hand eines einzelnen Cortisol-Wertes erscheint sehr fragwürdig. Zudem kann eine derartige explorative Analyse lediglich Assoziationen aufdecken, aber keine kausalen Zusammenhänge nachweisen.

Diskussion

Für weitere Forschung an diesem wichtigen Thema empfiehlt es sich daher multidisziplinäre Intensivstationen auszuwählen sowie die Studie in einem prospektiven Studiendesign durchzuführen. So könnten in diesem komplexen Themenfeld, mögliche kausale Zusammenhänge besser detektiert und evaluiert werden.

6 Zusammenfassung

Der Fortschritt der Intensivmedizin hat in den letzten Jahren zu einer bislang wenig untersuchten Patientengruppe geführt - den chronisch-kritisch kranken Patienten. Diese Patienten zeichnen sich durch eine lange Liegedauer, lange Beatmungsdauer und schwerwiegenden Organdysfunktionen aus. Sie machen rund 20% der Patienten auf Intensivstationen aus, werden in den nächsten Jahren stetig anwachsen und führen zu hohen Kosten sowie zu einem enormen Verbrauch von Ressourcen. Im Rahmen der chronisch-kritischen Erkrankung kann es zu schwerwiegenden endokrinologischen Störungen kommen. Hierzu gehört die stressbedingte Hyperglykämie, die "Critical-illness-related Cortisol insufficiency" und das "Low-T3-Syndrom". Zudem sind chronisch-kritisch kranke Patienten aufgrund der zahlreichen Risikofaktoren weitaus anfälliger für Infektionen.

In der Literatur finden sich kaum Studien, welche oben genannte endokrinologischen Störungen parallel untersuchten und deren Interaktionen analysierten. Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss einer Infektion auf metabolische, endokrinologische und immunologische Störungen zu untersuchen sowie mögliche Zusammenhänge zwischen diesen zu analysieren.

Retrospektiv wurden für diese Arbeit Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, welche mindestens sieben Tage auf einer neurochirurgischen Intensivstation behandelt wurden. Neben Alter, Liegedauer, Hauptdiagnose und gegebenenfalls Infektionsursache, wurden Laborparameter wie IL-6, CRP, Procalcitonin, Cortisol, TSH, fT3, fT4, Glukose, Natrium und Kalium sowie die Intensiv-Scores SAPS2 und TISS10 erhoben. Mithilfe von routinemäßig in definierten Intervallen gemessenen Procalcitonin-Werten wurde ermittelt, ob der Patient während der Behandlung frei von Infektionen war. Auf Grund seines hohen negativen prädiktiven Wertes konnte man mit Procalcitonin im Normbereich eine Infektion nahezu

Zusammenfassung

ausschließen. Eine Auswertung erfolgte über die Patientengruppen anhand des Infektionsstatus sowie endokrinologischer Störungen und wurde bis einschließlich Tag 35 zu sechs definierten Zeitpunkten durchgeführt.

Insgesamt wurden 182 Patienten in die Studie miteingeschlossen, von denen 120 Patienten (65,9%) im Behandlungsverlauf eine Infektion entwickelten und 62 Patienten (34,1%) keine Infektion aufwiesen. Patienten mit einer Infektion zeigten signifikant höhere CRP- und IL-6-Werte. Außerdem führt eine Infektion zu einer deutlichen Supprimierung des freien Triiodthyronins (fT3) bei normalen TSH- und Thyroxin-Werten. Patienten mit einer Infektion entwickelten häufiger ein Low-T3-Syndrom, welches wiederum mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Das Cortisol war bei Patienten mit Infektion zeitweise ebenfalls signifikant erhöht. Der Glucose-Stoffwechsel wurde durch das Auftreten einer Infektion nicht beeinträchtigt und eine Infektion hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung einer stressbedingten Hyperglykämie. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer "Critical-Illness-related Cortisol insufficiency" weniger häufig mit der Entwicklung eines Low-T3-Syndroms verbunden war. Ansonsten zeigten die endokrinologischen Störungen keine Interaktionen.

Diese Arbeit legt dar, dass endokrinologische Störungen häufig bei chronisch-kritisch kranken Patienten vorkommen und durch eine Infektion beeinflusst werden können. Um kausale Zusammenhänge zwischen endokrinologischen Störungen und Infektionen zu verstehen, sollten zu diesem Thema weitergehende Forschung angestrebt werden, verbunden mit dem Ziel eine bessere Behandlung dieser Patientengruppe zu erreichen.

7 Abstract / Summary

The progress in intensive care medicine has led to the evolution of a new patient group - chronic critically ill patients. These patients are characterized by a long duration of hospital stay, long-term mechanical ventilation, and severe organ dysfunctions. They account for around 20 percent of intensive care patients. It is expected that the number of patients will increase causing high costs as well as an enormous consumption of medical resources. Chronic critical illness can cause serious endocrine disturbances such as stress-hyperglycemia, critical-illness-related cortisol insufficiency, and the low-T3-syndrome, which can negatively affect patient outcome. In addition, chronic critically ill patients are more likely to acquire infections due to their exposure to multiple risk factors.

In the current literature, there are no studies investigating endocrine disturbances over long-term critical illness as well as development of nosocomial infections. Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of an infection on metabolic, endocrine, and immunological disturbances and to show possible interactions.

This retrospective study included patients treated in a neurosurgical intensive care unit for a minimum of seven days. Next to patients' age, the duration of stay, the principal diagnosis and if applicable the type of infection was included as well as laboratory parameters such as IL-6, CRP, Procalcitonin, Cortisol, TSH, fT3, fT4, Glucose, Sodium, Potassium and intensive care scores such as SAPS2 and TISS10. In order to determine whether the patient is free from infections, routine procalcitonin determinations were used as biomarkers at defined intervals. Due to a high negative predictive value, a normal value of procalcitonin excludes infection at high probability. Patient groups without and with a probable infection and endocrine disturbances were analyzed and compared within a 35-day period at six given points in time.

182 patients were included into the study in total, of which 120 patients (65.9%) were at risk

for infection. 62 patients (34.1%) who did not develop any infection during their treatment. Patients with a probable infection showed significantly higher CRP- and IL-6-values. A probable infection led to a significant suppression of triiodthyronine (fT3) accompanied with normal TSH- and thyroxine-values possibly caused by cytokines. Therefore, patients with a probable infection were prone to develop a low-T3-syndrom, which then was associated with a higher mortality in that group. Serum cortisol was also significantly higher in patients with infection at some measurements. Glucose metabolism was not affected by a probable infection and there was no effect on the development of stress hyperglycemia or critical-illness-related cortisol insufficiency. In addition, this study could show that the development of a critical-illness-related cortisol insufficiency was not associated with a low-T3-syndrom. Other endocrine disturbances did not interact with each other.

This study showed that endocrine disturbances are common in chronic critically ill patients and can be complicated by the additional development of an infection. To understand the exact mechanisms and causal relationships between endocrine disturbances and infections, further studies are needed. This may enable a better and more appropriate treatment for the chronic critically ill patients.

8 Literaturverzeichnis

1. Girard K, Raffin TA. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985;30(5):339-47.
2. Marchioni A, Fantini R, Antenora F, Clini E, Fabbri L. Chronic critical illness: the price of survival. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1341-9.
3. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic Critical Illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(4):446-54.
4. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002;18(3):461-76.
5. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, et al. Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 2007;131(1):76-84.
6. White AC, O'Connor HH, Kirby K. Prolonged mechanical ventilation: review of care settings and an update on professional reimbursement. *Chest*. 2008;133(2):539-45.
7. Kahn JM, Le T, Angus DC, Cox CE, Hough CL, White DB, et al. The Epidemiology of Chronic Critical Illness in the United States*. *Critical Care Medicine*. 2015;43(2):282-7.
8. Weissman C. Analyzing the impact of long-term patients on ICU bed utilization. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1319-25.
9. Efron PA, Mohr AM, Bihorac A, Horiguchi H, Hollen MK, Segal MS, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery*. 2018;164(2):178-84.
10. Carson SS, Bach PB. The epidemiology and costs of chronic critical illness. *Crit Care Clin*. 2002;18.
11. Nelson JE, Cox CE, Hope AA, Carson SS. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(4):446-54.
12. Desarmenien M, Blanchard-Courtois AL, Ricou B. The chronic critical illness: a new disease in intensive care. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14336.
13. Zilberberg MD, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation and hospital bed utilization in 2020 in the United States: implications for budgets, plant and personnel planning. *BMC health services research*. 2008;8:242.
14. Zilberberg MD, de Wit M, Shorr AF. Accuracy of previous estimates for adult prolonged acute mechanical ventilation volume in 2020: update using 2000-2008 data. *Crit Care Med*. 2012;40(1):18-20.
15. Combes A, Costa MA, Trouillet JL, Baudot J, Mokhtari M, Gibert C, et al. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring ≥ 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1373-81.
16. MacIntyre NR. Chronic Critical Illness: The Growing Challenge to Health Care. *Respiratory Care*. 2012;57(6):1021.
17. Carson SS, Garrett J, Hanson LC, Lanier J, Govert J, Brake MC, et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2008;36(7):2061-9.
18. Scheinhorn DJ, Hassenpflug MS, Votto JJ, Chao DC, Epstein SK, Doig GS, et al. Post-ICU mechanical ventilation at 23 long-term care hospitals: a multicenter outcomes study. *Chest*. 2007;131(1):85-93.
19. Cox CE, Carson SS, Lindquist JH, Olsen MK, Govert JA, Chelluri L. Differences in one-year health outcomes and resource utilization by definition of prolonged mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(1):R9.
20. Stoller JK, Xu M, Mascha E, Rice R. Long-term outcomes for patients discharged from a long-term hospital-based weaning unit. *Chest*. 2003;124(5):1892-9.

21. Nelson JE, Tandon N, Mercado AF, Camhi SL, Ely EW, Morrison RS. Brain dysfunction: another burden for the chronically critically ill. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1993-9.
22. Nasraway SA, Button GJ, Rand WM, Hudson-Jinks T, Gustafson M. Survivors of catastrophic illness: outcome after direct transfer from intensive care to extended care facilities. *Crit Care Med.* 2000;28(1):19-25.
23. Unroe M, Kahn JM, Carson SS, Govert JA, Martinu T, Sathy SJ, et al. One-year trajectories of care and resource utilization for recipients of prolonged mechanical ventilation: a cohort study. *Annals of internal medicine.* 2010;153(3):167-75.
24. Carson SS. Definitions and epidemiology of the chronically critically ill. *Respir Care.* 2012;57(6):848-56; discussion 56-8.
25. Cox CE, Carson SS, Govert JA, Chelluri L, Sanders GD. An economic evaluation of prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1918-27.
26. Loss SH, Marchese CB, Boniatti MM, Wawrzyniak IC, Oliveira RP, Nunes LN, et al. Prediction of chronic critical illness in a general intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2013;59(3):241-7.
27. Cox CE. Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care.* 2012;57(6):859-64; discussion 64-6.
28. Carson SS, Kahn JM, Hough CL, Seeley EJ, White DB, Douglas IS, et al. A multicenter mortality prediction model for patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1171-6.
29. Carson SS. Principles of critical care. Hall J, Schimidt G, Wood L, editors. New York: McGraw-Hill; 2005.
30. Schulman RC, Mechanick JI. Metabolic and nutrition support in the chronic critical illness syndrome. *Respir Care.* 2012;57(6):958-77; discussion 77-8.
31. Mechanick JI, Brett EM. Endocrine and metabolic issues in the management of the chronically critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):619-41, viii.
32. Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Chronic critical illness: are we saving patients or creating victims? *Revista Brasileira de terapia intensiva.* 2017;29(1):87-95.
33. Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):509-28.
34. Beishuizen A, Thijs LG. The immunoneuroendocrine axis in critical illness: beneficial adaptation or neuroendocrine exhaustion? *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(6):461-7.
35. Lorin S, Nierman DM. Critical illness neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin.* 2002;18(3):553-68.
36. Mechanick JI, Berger MM. Convergent evidence and opinion on intensive metabolic support. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2012;15(2):144-6.
37. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1876-91.
38. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest.* 2006;130(3):869-78.
39. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2014;370(2):185-6.
40. Daly BJ, Douglas SL, Gordon NH, Kelley CG, O'Toole E, Montenegro H, et al. Composite outcomes of chronically critically ill patients 4 months after hospital discharge. *Am J Crit Care.* 2009;18(5):456-64; quiz 65.
41. Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(1):12-22.

42. Kattelman KK, Hise M, Russell M, Charney P, Stokes M, Compher C. Preliminary evidence for a medical nutrition therapy protocol: enteral feedings for critically ill patients. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(8):1226-41.
43. Carasa M, Polycarpe M. Caring for the chronically critically ill patient: establishing a wound- healing program in a respiratory care unit. *Am J Surg*. 2004;188(1A Suppl):18-21.
44. Briegel J. Endokrinologische Störungen in der Intensivmedizin. Refresher Course 44 - Aktuelles Wissen für Anästhesisten. 44: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung; 2018. p. 251-7.
45. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373(9677):1798-807.
46. Heidemann C, Du Y, Paprott R, Haftenberger M, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2016;33(10):1406-14.
47. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
48. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *The American journal of cardiology*. 2007;99(12):1674-9.
49. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S508-18.
50. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1999;96(5):513-23.
51. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann MC, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2772-7.
52. Ling P-R, Smith RJ, Bistrian BR. Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats. *Critical Care Medicine*. 2005;33(5):1084-9.
53. Yu W-K, Li W-Q, Li N, Li J-S. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2003;9(8):1824.
54. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004;53(8):2079-86.
55. Mowery NT, Dortch MJ, Dossett LA, Norris PR, Diaz JJ, Jr., Morris JA, Jr., et al. Insulin resistance despite tight glucose control is associated with mortality in critically ill surgical patients. *J Intensive Care Med*. 2009;24(4):242-51.
56. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr*. 2012;31(6):1002-7.
57. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care Med*. 2013;41(6):e93-4.
58. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2249-55.
59. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345.

60. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003;31(2):359-66.
61. Investigators TN-SS. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
62. Kavanagh BP, McCowen KC. Clinical practice. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2540-6.
63. Gornik I, Vujaklija-Brajkovic A, Renar IP, Gasparovic V. A prospective observational study of the relationship of critical illness associated hyperglycaemia in medical ICU patients and subsequent development of type 2 diabetes. *Crit Care.* 2010;14(4):R130.
64. Van Ackerbroeck S, Schepens T, Janssens K, Jorens PG, Verbrugghe W, Collet S, et al. Incidence and predisposing factors for the development of disturbed glucose metabolism and Diabetes mellitus AAfter Intensive Care admission: the DIAFIC study. *Crit Care.* 2015;19:355.
65. Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME, Phillips LK, Plummer MP, Shaw JE, et al. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care.* 2016;20(1):301.
66. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36(6):1937-49.
67. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med.* 2017.
68. Bergquist M, Nurkkala M, Rylander C, Kristiansson E, Hedenstierna G, Lindholm C. Expression of the glucocorticoid receptor is decreased in experimental *Staphylococcus aureus* sepsis. *The Journal of infection.* 2013;67(6):574-83.
69. Vardas K, Ilia S, Sertedaki A, Charmandari E, Briassouli E, Goukos D, et al. Increased glucocorticoid receptor expression in sepsis is related to heat shock proteins, cytokines, and cortisol and is associated with increased mortality. *Intensive care medicine experimental.* 2017;5(1):10.
70. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorkey M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12(6):321-38.
71. Briegel J, Vogeser M, Keh D, Marik P. Kortikosteroidinsuffizienz bei kritisch Kranken. *Anaesthesist.* 2009;58(2):122-33.
72. Peeters RP, Hagendorf A, Vanhorebeek I, Visser TJ, Klootwijk W, Mesotten D, et al. Tissue mRNA expression of the glucocorticoid receptor and its splice variants in fatal critical illness. *Clinical endocrinology.* 2009;71(1):145-53.
73. van den Akker EL, Koper JW, Joosten K, de Jong FH, Hazelzet JA, Lamberts SW, et al. Glucocorticoid receptor mRNA levels are selectively decreased in neutrophils of children with sepsis. *Intensive Care Med.* 2009;35(7):1247-54.
74. Cohen J, Pretorius CJ, Ungerer JP, Cardinal J, Blumenthal A, Presneill J, et al. Glucocorticoid Sensitivity Is Highly Variable in Critically Ill Patients With Septic Shock and Is Associated With Disease Severity. *Crit Care Med.* 2016;44(6):1034-41.
75. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama.* 2002;288(7):862-71.

76. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med.* 1999;27(4):723-32.
77. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111-24.
78. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2017.
79. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9977):1511-8.
80. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal.* 2010;182(18):1971-7.
81. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocrine reviews.* 1982;3(2):164-217.
82. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocrine reviews.* 2011;32(5):670-93.
83. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid.* 2014;24(10):1456-65.
84. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):816-25.
85. Boelen A, Wiersinga WM, Fliers E. Fasting-induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid.* 2008;18(2):123-9.
86. Gardner DF, Kaplan MM, Stanley CA, Utiger RD. Effect of tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N Engl J Med.* 1979;300(11):579-84.
87. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4559-65.
88. Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, et al. Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest.* 2009;135(6):1448-54.
89. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. *Anaesthesia.* 1993;48(5):373-6.
90. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med.* 2002;28(9):1301-8.
91. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, et al. Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clinical endocrinology.* 1997;47(5):599-612.
92. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, Baxter RC, Veldhuis JD, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1311-23.
93. Boelen A, Kwakkel J, Alkemade A, Renckens R, Kaptein E, Kuiper G, et al. Induction of type 3 deiodinase activity in inflammatory cells of mice with chronic local inflammation. *Endocrinology.* 2005;146(12):5128-34.

94. Kwakkel J, Surovtseva OV, de Vries EM, Stap J, Fliers E, Boelen A. A novel role for the thyroid hormone-activating enzyme type 2 deiodinase in the inflammatory response of macrophages. *Endocrinology*. 2014;155(7):2725-34.
95. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, Seraile LG, Goldfarb IW, Mansour EH, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med*. 1982;10(12):870-5.
96. Choi YS, Shim JK, Song JW, Song Y, Yang SY, Kwak YL. Efficacy of perioperative oral triiodothyronine replacement therapy in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2013;27(6):1218-23.
97. Acker CG, Singh AR, Flick RP, Bernardini J, Greenberg A, Johnson JP. A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney international*. 2000;57(1):293-8.
98. Guden M, Akpınar B, Saggbas E, Sanisoglu I, Cakali E, Bayindir O. Effects of intravenous triiodothyronine during coronary artery bypass surgery. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2002;10(3):219-22.
99. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):1-8.
100. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones (Athens)*. 2011;10(2):117-24.
101. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *PharmacoEconomics*. 2004;22(12):793-813.
102. Wenzel RP. Perspective: Attributable mortality--the promise of better antimicrobial therapy. *The Journal of infectious diseases*. 1998;178(3):917-9.
103. Cabrera-Cancio MR. Infections and the compromised immune status in the chronically critically ill patient: prevention strategies. *Respir Care*. 2012;57(6):979-90; discussion 90-2.
104. Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):939-46.
105. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;286(6):700-7.
106. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):837-43.
107. Koontz CS, Chang MC, Meredith JW. Effects of empiric antibiotic administration for suspected pneumonia on subsequent opportunistic pulmonary infections. *Am Surg*. 2000;66(12):1110-4; discussion 4-5.
108. Valero C, Garcia Palomo JD, Matorras P, Fernandez-Mazarrasa C, Gonzalez Fernandez C, Farinas MC. *Acinetobacter* bacteraemia in a teaching hospital, 1989-1998. *Eur J Intern Med*. 2001;12(5):425-9.
109. Ferroni A, Nguyen L, Pron B, Quesne G, Brusset MC, Berche P. Outbreak of nosocomial urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in a paediatric surgical unit associated with tap-water contamination. *J Hosp Infect*. 1998;39(4):301-7.
110. Kalb TH, Lorin S. Infection in the chronically critically ill: Unique risk profile in a newly defined population. *Crit Care Clin*. 2002;18.
111. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Annals of internal medicine*. 2001;135(3):175-83.

112. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 1999;159(13):1437-44.
113. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest.* 2001;119(2 Suppl):397s-404s.
114. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med.* 1999;341(22):1645-51.
115. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-8.
116. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-74.
117. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics.* 2007;45(2):27-37.
118. Frazier WJ, Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness. *Pediatric Clinics of North America.* 2008;55(3):647-68.
119. Cavaillon J-M, Adrie C, Fitting C, Adib-Conquy M. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *Journal of endotoxin research.* 2005;11(5):311-20.
120. Angus DC, Opal S. Immunosuppression and secondary infection in sepsis: part, not all, of the story. *Jama.* 2016;315(14):1457-9.
121. van Vught LA, Klouwenberg PMK, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. *Jama.* 2016;315(14):1469-79.
122. Turina M, Fry DE, Polk HC. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Critical Care Medicine.* 2005;33(7):1624-33.
123. Ng RRG, Oo AM, Liu W, Tan TE, Ti LK, Chew STH. Changing glucose control target and risk of surgical site infection in a Southeast Asian population. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2015;149(1):323-8.
124. Kaneshige H. Nonenzymatic glycosylation of serum IgG and its effect on antibody activity in patients with diabetes mellitus. *Diabetes.* 1987;36(7):822-8.
125. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *The Annals of thoracic surgery.* 1999;67(2):352-60.
126. Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1971;284(12):621-7.
127. Bybee JD, Rogers DE. The Phagocytic Activity Of Polymorphonuclear Leucocytes Obtained From Patients With Diabetes Mellitus. *The Journal of laboratory and clinical medicine.* 1964;64:1-13.
128. Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes.* 1974;23(1):9-15.
129. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science.* 1996;273(5271):70-4.
130. Musher DM, Luchi MJ, Watson DA, Hamilton R, Baughn RE. Pneumococcal polysaccharide vaccine in young adults and older bronchitics: determination of IgG responses by ELISA and the effect of adsorption of serum with non-type-specific cell wall polysaccharide. *Journal of Infectious Diseases.* 1990;161(4):728-35.
131. Information DIfMDu. Dokumentationsvorgaben zur Erfassung der Intensivmedizinischen Komplexbehandlung [PDF]. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; [Available from:

https://www.dimdi.de/static/de/klassi/faq/ops/kapitel_8/ops-anleitung-intensivmedizin-8009.pdf.

132. Information DIfMDu. Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung bei Erwachsenen (SAPS, TISS) [updated 19.10.2016. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2017/zusatz-06-anh-aufwandspunkte-intensivmedizin-erwachsene.htm>.

133. Information DIfMDu. Berechnung der Aufwandspunkte zur Erfassung der Intensivmedizinischen Komplexbehandlung [PDF]. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; [Available from: https://www.dimdi.de/static/de/klassi/faq/ops/kapitel_8/ops-saps-2005-8009.pdf.

134. Lefering R, Zart M, Neugebauer EA. Retrospective evaluation of the simplified Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000;26(12):1794-802.

135. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(8):524-7.

136. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):156-61.

137. Wang H, Yin F, Shen DX, Zhang YJ, Luo YP, Liu CJ, et al. Predictive value of procalcitonin for excluding bloodstream infection: results of a retrospective study and utility of a rapid, quantitative test for procalcitonin. *J Int Med Res.* 2013;41(5):1671-81.

138. Hemmerich W. Rechner zur Adjustierung des α -Niveaus: StatistikGuru 2019 [Available from: <https://statistikguru.de/rechner/adjustierung-des-alphaniveaus.html>.

139. Engoren M, Arslanian-Engoren C, Fenn-Buderer N. Hospital and long-term outcome after tracheostomy for respiratory failure. *Chest.* 2004;125(1):220-7.

140. Peeters B, Meersseman P, Vander Perre S, Wouters PJ, Vanmarcke D, Debaveye Y, et al. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2018;44(10):1720-9.

141. Peeters B, Meersseman P, Vander Perre S, Wouters PJ, Debaveye Y, Langouche L, et al. ACTH and cortisol responses to CRH in acute, subacute, and prolonged critical illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44(12):2048-58.

142. Guenther U, Koegl F, Theuerkauf N, Maylahn J, Andorfer U, Weykam J, et al. Pflegeaufwandsindizes TISS-10, TISS-28 und NEMS. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2016;111(1):57-64.

143. Bauer PR, Kashyap R, League SC, Park JG, Block DR, Baumann NA, et al. Diagnostic accuracy and clinical relevance of an inflammatory biomarker panel for sepsis in adult critically ill patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(2):175-80.

144. Pochhammer J, Scholtes B, Keuler J, Mussle B, Welsch T, Schaffer M. Serum C-reactive protein level after ventral hernia repair with mesh reinforcement can predict infectious complications: a retrospective cohort study. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery.* 2018.

145. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CPC. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212861.

146. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.

147. Romero FR, Cataneo DC, Cataneo AJ. C-reactive protein and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta cirurgica brasileira.* 2014;29(5):340-5.

148. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunologic Research*. 2013;56(1):131-42.
149. Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock*. 2016;46(3):254-60.
150. Iwase S, Nakada TA, Hattori N, Takahashi W, Takahashi N, Aizimu T, et al. Interleukin-6 as a diagnostic marker for infection in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):260-5.
151. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):396-402.
152. Fassbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W. Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med*. 1993;21(8):1175-80.
153. Yoon JR, Yang SH, Shin YS. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2018;42(6):1213-26.
154. Korkmaz P, Kocak H, Onbasi K, Bicici P, Ozmen A, Uyar C, et al. The Role of Serum Procalcitonin, Interleukin-6, and Fibrinogen Levels in Differential Diagnosis of Diabetic Foot Ulcer Infection. *J Diabetes Res*. 2018;2018:7104352.
155. Muroi C, Bellut D, Coluccia D, Mink S, Fujioka M, Keller E. Systemic interleukin-6 concentrations in patients with perimesencephalic non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2011;18(12):1626-9.
156. He LM, Qiu BH, Qi ST, Fang LX, Liu XJ. [Dynamic changes of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with acute traumatic brain injury and the clinical significance]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(5):999-1001.
157. Chaftari AM, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130999.
158. Stouthard JM, van der Poll T, Endert E, Bakker PJ, Veenhof CH, Sauerwein HP, et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1342-6.
159. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D, Schiffman R, Scuderi P. Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(5):1239-42.
160. Boelen A, Kwakkel J, Wieland CW, St Germain DL, Fliers E, Hernandez A. Impaired bacterial clearance in type 3 deiodinase-deficient mice infected with *Streptococcus pneumoniae*. *Endocrinology*. 2009;150(4):1984-90.
161. van der Poll T, Van Zee KJ, Endert E, Coyle SM, Stiles DM, Pribble JP, et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(4):1341-6.
162. Faglia G, Ferrari C, Beck-Peccoz P, Spada A, Travaglini P, Ambrosi B. Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone after dexamethasone administration in normal subjects. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 1973;5(4):289-92.
163. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clinical endocrinology*. 1994;41(6):731-7.
164. Rotman-Pikielny P, Rouach V, Chen O, Gur HG, Limor R, Stern N. Serum cortisol levels in patients admitted to the department of medicine: Prognostic correlations and effects of age, infection, and comorbidity. *Am J Med Sci*. 2006;332(2):61-7.

165. Journey TH, Cockrell JL, Journey TH, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of Serum Cortisol Response to ACTH in ICU Patients: Correlation with Degree of Illness and Mortality. *Chest*. 1987;92(2):292-5.
166. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, et al. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):105-14.
167. Spath-Schwalbe E, Born J, Schrezenmeier H, Bornstein SR, Stromeyer P, Drechsler S, et al. Interleukin-6 stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):1212-4.
168. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2006;2(1):20-31.
169. Blumberg D, Hochwald S, Burt M, Donner D, Brennan MF. Tumor necrosis factor alpha stimulates gluconeogenesis from alanine in vivo. *Journal of surgical oncology*. 1995;59(4):220-4; discussion 4-5.
170. Wasmuth HE, Kunz D, Graf J, Stanzel S, Purucker EA, Koch A, et al. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor-alpha. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1109-14.
171. Eigler N, Sacca L, Sherwin RS. Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog: a model for stress-induced hyperglycemia. *J Clin Invest*. 1979;63(1):114-23.
172. Ishizuka K, Usui I, Kanatani Y, Bukhari A, He J, Fujisaka S, et al. Chronic tumor necrosis factor- α treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signaling-3 induction in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology*. 2007;148(6):2994-3003.
173. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Sasson S, Young M, Krause U, et al. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochemical Journal*. 1997;321(3):707-12.
174. Li Y, Wang X, Yu G, Sun H, Lv J, Chi X, et al. The association of hepatitis c virus infection status with serum glucose levels. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):86.
175. Waterhouse R. A CASE OF SUPRARENAL APOPLEXY. *The Lancet*. 1911;177(4566):577-8.
176. Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Françoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2004;14(1):21-33.
177. Melik Parsadaniantz S, Levin N, Lenoir V, Roberts JL, Kerdelhue B. Human interleukin 1 beta: corticotropin releasing factor and ACTH release and gene expression in the male rat: in vivo and in vitro studies. *Journal of neuroscience research*. 1994;37(6):675-82.
178. Parsadaniantz SM, Batsche E, Gegout-Pottier P, Terlain B, Gillet P, Netter P, et al. Effects of continuous infusion of interleukin 1 beta on corticotropin-releasing hormone (CRH), CRH receptors, proopiomelanocortin gene expression and secretion of corticotropin, beta-endorphin and corticosterone. *Neuroendocrinology*. 1997;65(1):53-63.
179. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2328-39.
180. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine reviews*. 2010;31(1):98-132.
181. Boonen E, Meersseman P, Vervenne H, Meyfroidt G, Guiza F, Wouters PJ, et al. Reduced nocturnal ACTH-driven cortisol secretion during critical illness. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(8):E883-92.

182. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1238-42.
183. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014;383(9935):2152-67.
184. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1319-26.
185. Roth-Isigkeit AK, Schmucker P. Postoperative dissociation of blood levels of cortisol and adrenocorticotropin after coronary artery bypass grafting surgery. *Steroids.* 1997;62(11):695-9.
186. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. *N Engl J Med.* 2013.
187. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël J-C, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama.* 2000;283(8):1038-45.
188. Lindgren C, Dahlqvist P, Lindvall P, Nilsson L, Koskinen LO, Naredi S. Cortisol levels are influenced by sedation in the acute phase after subarachnoid haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(4):452-60.
189. Daniell HW. Opioid contribution to decreased cortisol levels in critical care patients. *Arch Surg.* 2008;143(12):1147-8.
190. Padhi R, Kabi S, Panda BN, Jagati S. Prognostic significance of nonthyroidal illness syndrome in critically ill adult patients with sepsis. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2018;8(3):165-72.
191. Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Kanno Y, Yokokawa T, et al. Low T3 Syndrome Is Associated With High Mortality in Hospitalized Patients With Heart Failure. *J Card Fail.* 2019;25(3):195-203.
192. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1896-903.
193. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-8.
194. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery.* 2000;46(2):335-42; discussion 42-3.
195. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8.
196. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):793-800.
197. LoPresti JS, Eigen A, Kaptein E, Anderson KP, Spencer CA, Nicoloff JT. Alterations in 3,3',5'-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man. *J Clin Invest.* 1989;84(5):1650-6.
198. Minton C, Batten L, Huntington A. A multicase study of prolonged critical illness in the intensive care unit: Families' experiences. *Intensive Crit Care Nurs.* 2019;50:21-7.
199. Vassiliadi DA, Dimopoulou I, Tzanela M, Douka E, Livaditi O, Orfanos SE, et al. Longitudinal assessment of adrenal function in the early and prolonged phases of critical illness in septic patients: relations to cytokine levels and outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4471-80.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Symptome der CIRCI übernommen von Annane et al.[75].....	8
Tabelle 2 SAPS II: Für die medizinischen Messwerte jeweils zu vergebene Punkte [132]....	23
Tabelle 3 SAPS II: Für die Kriterien Chronische Leiden und Aufnahmezustand zu vergebende Punkte [132]	24
Tabelle 4 Für das Alter zu vergebende Punkte [132]	24
Tabelle 5 TISS-10: Punkte pro Tag für die täglich zu erfassenden 10 aufwendigsten Leistungen [132].....	25
Tabelle 6 Übersicht Patientenkollektiv.....	31
Tabelle 7 Anzahl der Patienten mit/ohne Infektion oder endokrinologischer Störung	32
Tabelle 8 Infektionen der 120 Patienten mit erhöhtem PCT	32
Tabelle 9 Diagnosegruppen.....	33
Tabelle 10 Liegedauer und Überleben ITS.....	34
Tabelle 11 Infektionsstatus und low-T3 Syndrom	49
Tabelle 12 Infektionsstatus und CIRCI	49
Tabelle 13 Infektionsstatus und Hyperglykämie	50
Tabelle 14 Low T3 und Versterben auf der ITS.....	50
Tabelle 15 CIRCI und Versterben auf der ITS.....	51
Tabelle 16 Stress-bedingte Hyperglykämie und Versterben auf der ITS	51
Tabelle 17 Infektionsstatus und Versterben auf der ITS	51
Tabelle 18 Low T3 Syndrom und Critical-illness related Cortisol insufficiency	52
Tabelle 19 Low T3 Syndrom und Stress Hyperglykämie (SH).....	52
Tabelle 20 Stress Hyperglykämie (SH) und CIRCI	52
Tabelle 21 Test auf Normalverteilung.....	85

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Einflussfaktoren der SH übernommen von Dungan et al.[45]	5
Abbildung 2 SAPS2-Score im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	35
Abbildung 3 TISS10-Score im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	36
Abbildung 4 Gesamt-Score (SAPS 2 und TISS-10) im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	37
Abbildung 5 C-reaktives Protein im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	38
Abbildung 6 Interleukin-6 im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	39
Abbildung 7 Thyroidea-stimulierendes Hormon im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	40
Abbildung 8 Freies Trijodthyronin im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion.....	42
Abbildung 9 Thyroxin im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	43
Abbildung 10 Cortisol im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion	45
Abbildung 11 Glucose im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion.....	46
Abbildung 12 Natrium im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion.....	48
Abbildung 13 Kalium im Verlauf bei Patienten mit/ohne Infektion.....	48

11 Abkürzungsverzeichnis

ACTH Adrenocorticotropes Hormon
 ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome
 CCI engl.: Chronic Critical Illness
 CI Konfidenzintervall
 CIRCI engl.: Critical-illness-related Cortisol-
 insufficiency
 CRH Corticotropin-Releasing-Hormone
 CRP C-reaktives Protein
 FT3 Freies Trijodthyronin
 FT4 Freies Thyroxin
 GR- α Glukokortikoid-Rezeptor alpha
 HHNA Hypothalamus-Hypophysen-
 Nebennierenrinden-Achse
 IL-6 Interleukin-6
 IMC Intermediate Care Station
 ITS Intensivstation
 LOCF ... engl.: Last Observation Carried Forward
 MRSAMethicillin-resistente Staphylococcus
 aureus

NPV engl.: *Negative Predictive Value / Negativ
 prädiktiver Wert*
 OR*Odds Ratio*
 PCT *Procalcitonin*
 rT3 *Reverse Trijodthyronin*
 SAPS2 ... engl.: *Simplified Acute Physiology Score 2*
 SD engl.: *Standard Deviation*
 SH *Stress-bedingte Hyperglykämie*
 T3 *Trijodthyronin*
 T4 *Thyroxin*
 TISS-10 engl.: *Therapeutic Intervention Scoring
 System*
 TNF- α *Tumornekrosefaktor alpha*
 TRH*Thyreotropin-Releasing-Hormone*
 TSH *Thyreoidea-stimulierendes Hormon /
 Thyreotropin*
 VAP engl.: *Ventilator-associated pneumonia*
 VRE *Vancomycin resistente Enterokokken*

12 Anhang

Tabelle 21 Test auf Normalverteilung

Tests auf Normalverteilung	Kolmogorov- Smirnova Statistik	df	Signifikanz
CRP_T2	0,107	182	0,000
CRP_T3	0,157	182	0,000
CRP_T4	0,178	182	0,000
CRP_T5	0,201	182	0,000
CRP_T6	0,214	182	0,000
Na_T1	0,070	182	0,030
Na_T2	0,060	182	,200*
Na_T3	0,055	182	,200*
Na_T4	0,045	182	,200*
Na_T5	0,091	182	0,001
Na_T6	0,076	182	0,013
Ka_T1	0,128	182	0,000
Ka_T2	0,214	182	0,000
Ka_T3	0,094	182	0,000
Ka_T4	0,075	182	0,014
Ka_T5	0,076	182	0,012
Ka_T6	0,078	182	0,008
Il6_T1	0,332	177	0,000
Il6_T2	0,458	182	0,000
Il6_T3	0,393	182	0,000
Il6_T4	0,439	182	0,000
Il6_T5	0,408	182	0,000

Anhang

Il6_T6	0,426	182	0,000
PCT_T1	0,433	99	0,000
PCT_T2	0,411	181	0,000
PCT_T3	0,418	182	0,000
PCT_T4	0,424	182	0,000
PCT_T5	0,424	182	0,000
PCT_T6	0,426	182	0,000
Gluc_T1	0,080	182	0,006
Gluc_T2	0,043	182	,200*
Gluc_T3	0,055	182	,200*
Gluc_T4	0,077	182	0,011
Gluc_T5	0,089	182	0,001
Gluc_T6	0,090	182	0,001
Cor_T1	0,202	146	0,000
Cor_T2	0,070	182	0,030
Cor_T3	0,110	182	0,000
Cor_T4	0,152	182	0,000
Cor_T5	0,136	182	0,000
Cor_T6	0,113	182	0,000
Alb_T1	0,087	106	0,048
Alb_T2	0,061	140	,200*
Alb_T3	0,077	165	0,018
Alb_T4	0,112	169	0,000
Alb_T5	0,084	169	0,005
Alb_T6	0,088	171	0,002
TSH T1	0,278	90	0,000
TSH T2	0,324	167	0,000
TSH T3	0,243	182	0,000
TSH T4	0,271	182	0,000
TSH T5	0,296	182	0,000
TSH T6	0,333	182	0,000
ft3 - T1	0,076	71	,200*
ft3 - T2	0,073	165	0,033
ft3 - T3	0,068	182	0,039
ft3 - T4	0,061	182	,200*
ft3 - T5	0,065	182	0,056
ft3 - T6	0,064	182	0,065
ft4 - T1	0,136	73	0,002
ft4 - T2	0,130	170	0,000
ft4 - T3	0,139	180	0,000
ft4 - T4	0,116	180	0,000
ft4 - T5	0,126	180	0,000
ft4 - T6	0,096	180	0,000
*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.			
a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors			

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein außerordentlicher Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Josef Briegel, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Mein Dank gilt meinen Eltern, Ute Schlegel-Volz und Werner Volz sowie der Frau meines Vaters, Veronika Volz, deren mühevollen Geduld und liebevolles Verständnis in dieser beschwerlichen Zeit ein solcher Arbeitsumfang niemals hätte gelingen können. Die mehrfache Durchsicht dieser Abhandlung, ihre kritischen Betrachtungen, ihre differenzierten Anmerkungen sowie die mit ihnen zweckdienlichen Diskussionen, vor allem aber ihr moralischer Beistand und der menschliche Halt, haben mir Kraft und Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation gegeben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin Janina für ihre unglaublich hilfreiche Unterstützung in meinem Leben abseits des Klinikums und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt abschließend meiner gesamten Familie, Freunden und Kollegen, die mich seit Jahren auf diesem Lebensweg unterstützen. Ihnen allen ist diese Arbeit gewidmet.

14 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Yannic Volz, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

"Metabolische, endokrinologische und immunologische Veränderungen beim chronisch-kritisch kranken Patienten mit und ohne Infektion"

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 14.12.2020

Ort, Datum

Yannic Volz

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand