

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut an der  
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Kai-Dieter Zacharowski

**Auswirkungen der Intensivtherapie auf die Leberfunktion sowie die  
Entwicklung einer Pneumonie bei Patienten mit traumatischer  
Verletzung der Lunge – Retrospektive Nachuntersuchung in den  
Zeiträumen 2003, 2006 und 2009**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Daniel Matthias Fries  
  
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2017

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	PD Dr. Tobias Bingold
Korreferent/in:	Prof. Dr. Ingo Marzi
Tag der mündlichen Prüfung:	11.08.2017



Hoffnung ist nicht die Überzeugung, dass etwas gut ausgeht, sondern die Gewissheit, dass etwas Sinn hat, egal wie es ausgeht.

Vaclav Havel

Für Adriana, meine Familie  
und Jörg

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>10</b>
1.1. Einführung .....	10
1.2. Hintergrund der Arbeit.....	17
1.3. Zielsetzung.....	17
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
2.1. Studiendesign .....	19
2.2. Behandlungskonzept .....	19
2.3. Datenerhebung .....	21
2.4. Leberdysfunktion .....	21
2.5. Ein- und Ausschlusskriterien .....	22
2.6. Statistik.....	22
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1. Kollektiv/Alter/Geschlecht .....	24
3.2. ISS .....	25
3.3. Intensivverweildauer / Krankenhausverweildauer .....	27
3.4. Leberverletzung im Rahmen des Polytraumas .....	28
3.5. Beatmung .....	30
3.6. Ernährung.....	31
3.6.1. Parenterale Ernährung .....	31
3.6.2. Enterale Ernährung.....	35
3.6.3. Parenterale und enterale Gesamtkalorien.....	37
3.6.4. Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht .....	39
3.6.5. Ernährung und Pneumonie.....	42
3.6.6. Ernährung und Bilirubin.....	44
3.7. Pneumonie und AIS .....	46

3.8.	Sedierung.....	46
3.8.1.	Clonidin.....	46
3.8.2.	Midazolam.....	47
3.8.3.	Propofol.....	50
3.8.4.	Sufentanil.....	53
3.8.5.	Sedierung und Pneumonie.....	55
3.9.	Bilirubin.....	55
3.9.1.	Bilirubin und Beatmung.....	57
3.9.2.	Bilirubin und Pneumonie.....	59
3.10.	Untersuchung weiterer Parameter: Leberenzyme, Synthese- und Cholestaseparameter.....	60
3.11.	Multivariate Analyse: Transfusion, ISS, Alter, Kalorien, Ppeak und Pneumonie.....	62
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>64</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>Schriftliche Erklärung.....</b>	<b>89</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Polytraumatisierter Patient im Rotorest® Bett.....	12
Abbildung 2: CT abdominelle Verletzungen .....	14
Abbildung 3: ISS Verteilung im Gesamtkollektiv .....	25
Abbildung 4: Mittlerer ISS in den Perioden 2003, 2006 und 2009.....	26
Abbildung 5: Mandatorische Beatmung in den ersten sieben Tagen.....	30
Abbildung 6: Gesamtkalorien pro Tag bis Tag 14.....	33
Abbildung 7: Aufteilung der parenteral zugeführten Kalorien .....	34
Abbildung 8: Enterale Ernährung bis Tag 14 .....	36
Abbildung 9: Gesamtkalorien bis Tag 14.....	38
Abbildung 10: Aufteilung parenterale/enterale Ernährung bis Tag 14.....	38
Abbildung 11: Kalorien pro Kilogramm Körpergewicht bis Tag 14 .....	41
Abbildung 12: Kalorien und Pneumonie.....	43
Abbildung 13: Ernährung und Leberdysfunktion .....	45
Abbildung 14: Clonidindosierung .....	47
Abbildung 15: behandelte Patienten mit Midazolam bis Tag 7 .....	48
Abbildung 16: Midazolamdosierung .....	49
Abbildung 17: behandelte Patienten mit Propofol bis Tag 7 .....	51
Abbildung 18: Propofoldosierung .....	52
Abbildung 19: Anteil der mit Sufentanil behandelten Patienten in % bis Tag 7 .....	54
Abbildung 20: Sufentanil .....	54
Abbildung 21: Bilirubin Tage 5-8 .....	57
Abbildung 22: Bilirubin und Beatmungsform.....	58
Abbildung 23: Bilirubin und PEEP .....	59
Abbildung 24: GLDH.....	62
Abbildung 25: Multivariate Analyse zur Entwicklung einer Pneumonie.....	63



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewertete Patienten .....	24
Tabelle 2: ISS und demographische Verteilung.....	27
Tabelle 3: Beatmungs-/Intensiv-/Krankenhausverweildauer nach Periode und ISS .....	28
Tabelle 4: Abdominale Verletzung .....	29
Tabelle 5: Schwere der Abdominal- und Leberverletzung nach AIS .....	29
Tabelle 6: Parenterale Kalorienverteilung in den drei Perioden bis Tag 7.....	32
Tabelle 7: Enterale Kalorienverteilung in den drei Perioden bis Tag 7 .....	36
Tabelle 8: Parenterale und enterale Gesamtkalorienverteilung.....	37
Tabelle 9: Parenterale, enterale und Gesamtkalorien bis Tag 5, 7 und 14.....	40
Tabelle 10: Gesamtkalorien und Pneumonie .....	42
Tabelle 11: Leberdysfunktion und Ernährung .....	44
Tabelle 12: Midazolam .....	48
Tabelle 13: Propofol .....	50
Tabelle 14: Sufentanil.....	53
Tabelle 15: Bilirubin bis Tag 7 und 14.....	56
Tabelle 16: Laborwerte von Leberenzymen, der Synthese- und Cholestaseparameter bis Tag 7.....	61
Tabelle 17: Multivariate Untersuchung.....	63

# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung

In der Bundesrepublik Deutschland ereignen sich pro Jahr circa acht bis neun Millionen Unfälle [1] [2] mit ca. 33.000 bis 38.000 schwerverletzten Menschen [3][4, 5]. Bei 40 % der schwerverletzten Patienten liegt eine begleitende Lungenverletzung oder Lungenkontusion und bei 23%-25% eine abdominelle Verletzung bzw. eine Verletzung der Leber vor [6][7][8]. Bei Vorliegen einer Lungenkontusion besteht zum einen das Risiko einer Gasaustauschstörung, zum anderen die erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Pneumonie zu entwickeln. Bei Aggravierung der Symptomatik besteht ein erhöhtes Risiko, dass sich ein Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und in weiterer Folge eine Sepsis mit Einschränkung der Funktionen weiterer Organe bis hin zum Multiorganversagen entwickelt [9]. Die Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung im Rahmen der notfall- und intensivmedizinischen Versorgung geht für polytraumatisierte Patienten mit dem Risiko einher, ein ARDS zu entwickeln. Ein Element eines Behandlungskonzeptes bei Lungenkontusion ist die kinetische Therapie in einem sich um die Längsachse seitlich auf 60° rechts und links drehenden Bettes, dem Rotorest® Bett. Eine sofortige Behandlung einer Lungenkontusion wirkt der Ausbildung eines Multiorganversagens im Rahmen einer Sepsis mit u.a. einer Schädigung der Leber entgegen. Im Zusammenhang des erlittenen Polytraumas sowie der auf das Polytrauma folgenden intensivmedizinischen Behandlung mit Beatmung, Sedierung und Ernährung kann eine Schädigung der Leberfunktion auch ohne unfallbedingte Verletzung der Leber im Verlauf zum Anstieg von Parametern der Leberzellintegrität und der Cholestase führen und ein Abfall der Synthesefunktion mit weiteren Gesundheitsrisiken und einer daraus resultierenden erhöhten Mortalität entstehen [10].

Patienten mit einer Lungenkontusion leiden oftmals nicht nur unter einer singulären Verletzung der Lunge, sondern auch unter zusätzlichen Verletzungen. Nach Tscherne wird ein Polytrauma definiert als eine Verletzung mehrerer Körperregionen oder Organsysteme, wobei wenigstens eine Verletzung oder deren Kombination vital bedrohlich ist [11]. Zur Klassifikation werden die Abbreviated Injury Scale (AIS) und der

sich daraus ergebende Injury Severity Score (ISS) verwendet. Die AIS wurde erstmals 1968 durch John D. States (Society of Automotive Engineers) eingeführt. Sie dient der Beurteilung der Letalität von Einzelverletzungen. Der Körper wird dazu in neun Regionen aufgeteilt. Jeder einzelnen Körperregion werden aufgrund der Art und Schwere der Verletzung aufsteigend 1 bis 6 Punkte zugeordnet. Anhand der AIS wird versucht, eine dem Trauma assoziierte Überlebenswahrscheinlichkeit darzustellen [12]. Die AIS dient als Grundlage zur Erhebung des Injury Severity Scores (ISS), durch den Mehrfachverletzungen von Patienten klassifiziert werden. Der ISS fasst im Gegensatz zur AIS einzelne Körperregionen zusammen, so dass die neun Körperregionen auf sechs reduziert werden. Die Punkte der drei am schwersten betroffenen Regionen werden jeweils quadriert und das Ergebnis addiert. Wenn in einer Körperregion ein AIS von sechs Punkten vergeben wird, wird der ISS Wert stets auf 75 Punkte festgelegt. Dies ist der maximal erreichbare Wert und gilt per definitionem als nicht überlebbar. Ab einem ISS  $\geq 16$  spricht man von einem Polytrauma [13].

Bei polytraumatisierten Patienten ist eine Lungenkontusion eine häufige Diagnose [14]. Die ersten Fallberichte von Lungenkontusionen wurden bereits von Morgagni 1761 und 1840 von R.W. Smith beschrieben. Bei einer Lungenkontusion kommt es durch ein Trauma zu einer starken Quetschung und Prellung der Lunge. Die Lungenkontusion manifestiert sich häufig klinisch in verminderter Oxygenierung und Decarboxylierung, radiologisch kann sie mittels Computertomographie und durch ein Röntgenbild des Thorax nachgewiesen werden. Im initialen Röntgenbild oder Computertomogramm (CT) kann eine Lungenkontusion jedoch oftmals nicht sicher abgegrenzt werden, da die Veränderungen häufig eine Latenz von bis zu 48h haben bis sie bildmorphologisch sichtbar werden.

In der Lunge bilden sich Atelektasen, d. h. Areale, die durch eine Verlegung nicht mehr am Gasaustausch teilnehmen. Diese Bereiche sind ein idealer Ansiedelungsort für Bakterien und bergen damit ein hohes Risiko für eine Pneumonie [15]. Die Folge kann ein dauerhafter Organausfall der Lunge sein [16]. Um eine Konsolidierung einer Kontusion zu verhindern, wurde im Universitätsklinikum Frankfurt am Main eine Therapie mit dem Rotorest® Bett eingeleitet (Abbildung 1). Daniel Gill-Schuster hat in seinem Teil der Promotionsarbeit die langfristigen Auswirkungen und

Behandlungsstrategien desselben Patientenkollektivs, das auch den Gegenstand dieser Arbeit bildet, umfassender untersucht.



**Abbildung 1: Polytraumatisierter Patient im Rotorest® Bett**

Dargestellt ist ein polytraumatisierter Patient auf der Intensivstation C1 während einer Behandlung mit Überwachung von hämodynamischen Parameter (Foto: Daniel Gill-Schuster)

Für die Therapie im Rotorest® Bett ist es notwendig, dass der Patient intubiert und beatmet wird. Im Rahmen der Intensivtherapie wird versucht, den Patienten so schnell wie möglich wieder von der Beatmung zu entwöhnen. Grundsätzlich wird bei den Beatmungsformen zwischen spontaner, assistierter und mandatorischer Beatmung unterschieden. Die Spontanatmung erfolgt ohne maschinelle Unterstützung, also lediglich durch die Eigenatmung des Patienten. Bei der assistierten Beatmung wird die noch nicht ausreichende Eigenatmung des Patienten inspiratorisch unterstützt. Beim mandatorischen Verfahren ist die Eigenatmung aufgrund einer Sedierung weitestgehend aufgehoben.

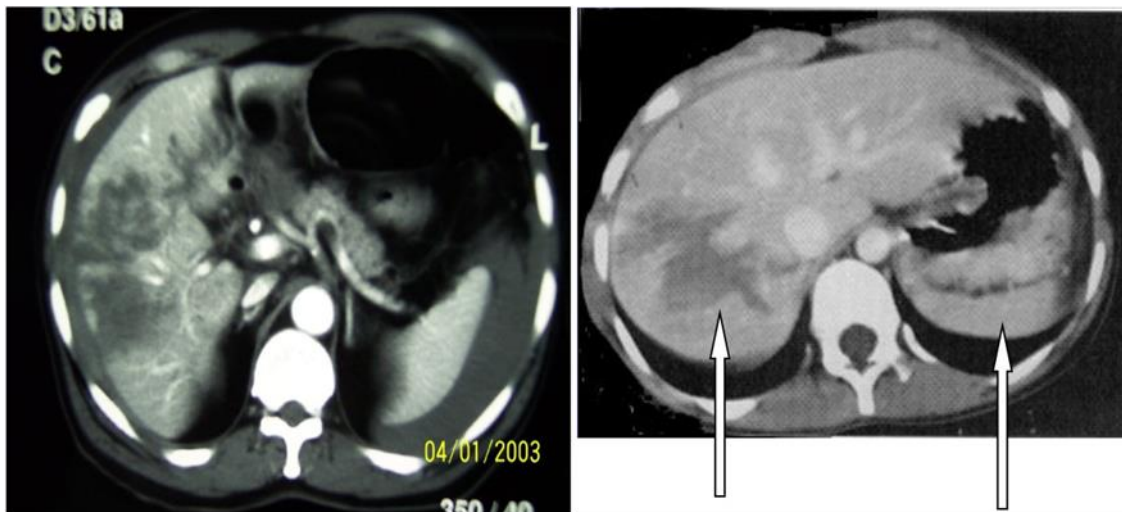
Bei einer Beatmung mit PEEP wird in der Ausatemphase ein voreingestellter Druck aufrechterhalten. Ein Alveolarkollaps soll somit vermieden werden. Die Folge sind entsprechend eine Erhöhung der funktionellen Residualkapazität sowie ein verbessertes Ventilations-/Perfusionsverhältnis. Die Nebenwirkungen der PEEP-Therapie betreffen zumeist die Hämodynamik. Durch die intrathorakale Druckerhöhung erhöht sich auch der Druck auf die Vena cava. Hierdurch vermindert sich der venöse Rückstrom zum

Herzen (Vorlastsenkung), gefolgt von einem Abfall des Herz-Zeit-Volumens. Kotzampassi et al. konnten im Jahre 2000 bei einem Versuch mit Schweinen durch eine PEEP-Beatmung mit 10mmHg bereits eine signifikante Minderung der intrahepatischen und intestinalen Blutversorgung nachweisen. Durch eine zusätzliche Erhöhung des intraabdominalen Drucks um 12mmHg derangierte die intestinale und hepatische Mikrozirkulation bis zur Ausbildung einer Ischämie [17]. In einer weiteren Untersuchung in einem Schweinemodell 1995 beschreibt Brienza durch die Beatmung mit PEEP einen verminderten venösen Rückfluss sowie eine Erhöhung des Widerstandes der Lebervenen mit vermindertem intrahepatischen Blutfluss und daraus resultierendem Blutpooling [18]. Vor dem Hintergrund dieser Forschungsergebnisse wird in dieser Arbeit die Auswirkung der Intensivtherapie insbesondere der Beatmung, Ernährung und Sedierung auf die Leber untersucht.

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan und mit etwa zwei kg Normgewicht die größte exokrine Drüse des menschlichen Körpers. Neben ihrer Entgiftungsfunktion dient sie der Regulation des Blutzuckerspiegels, der Proteinherstellung und der Faktorensynthese für die Gerinnungskaskade auch der Herstellung des zur Lipolyse notwendigen Bilirubins [19]. Leberschädigungen können direkte Folge eines Traumas, z. B. einer Leberlazeration oder -ruptur sein und/oder durch eine intensivmedizinische Behandlung verursacht sein. In Studien zeigten Patienten mit bereits gering erhöhtem Bilirubin, Alanin-Amino-Transferase, alkalischer Phosphatase sowie Gammaglutamyltransferase eine signifikant höhere Mortalität [20, 21]. Des Weiteren kann ein erhöhtes Serumbilirubin im Rahmen einer Sepsis die Ausbildung eines ARDS begünstigen, was wiederum zu einer erhöhten Mortalität des Intensivpatienten führt [22]. Beispielsweise kann eine Erhöhung des zentralen Venendrucks durch eine PEEP-Beatmung zu einem Rückstau des Blutes in die Leber führen [16, 17, 23]. Der verminderte venöse Rückfluss oder eine Reduktion des Herzzeitvolumens und die daraus resultierende Minderperfusion der Leber kann eine ausgeprägte Nekrose, insbesondere im Bereich der terminalen Lebervenen induzieren. Eine hieraus resultierende hypoxische Hepatitis kann mit einer Letalität von bis zu 50% einhergehen [24]. Zusätzlich besteht das Risiko durch die medikamentöse Therapie per se eine

Schädigung der Leber herbeizuführen (medikamentöse Hepatotoxizität, Drug Induced Liver Injury (DILI)) [25].

In 23,0-25,2% der polytraumatisierten Patienten liegt eine Verletzung der Leber vor [26] (Abbildung 2). Es konnte im Rahmen einer Auswertung des Traumaregisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) weder ein bestimmter Unfallmechanismus, noch eine Begleitverletzung ausgemacht werden, die kausal mit einer Verletzung der Leber einhergeht [27][28][29]. Die schwere Leberverletzung (hier definiert als AIS Abdomen < 3 und AIS Leber 2-5) weist ein um 45% erhöhtes Risiko der Ausbildung einer Sepsis und ein um 49% erhöhtes Risiko der Ausbildung eines Multiorganversagens im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne abdominelles Trauma (AIS Abdomen oder Leber <3 bzw. mit einer AIS Abdomen 2-5 oder AIS Leber < 3) auf. Die Mortalität des schweren Lebertraumas ist mit 34,9% zu 12,0% im Vergleich zum schweren Abdominaltrauma ebenfalls deutlich erhöht [30].



**Abbildung 2: CT abdominelle Verletzungen**

Solitäre Verletzung der Leber (links) und Kombinationsverletzung der Leber und der Milz (rechts) [31, 32]

Die Leberwerte werden in drei Gruppen unterteilt:

- **Leberenzyme (hepatozelluläre Integrität):** Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamatdehydrogenase (GLDH)
- **Syntheseparameter:** Cholinesterase (CHE), Thromboplastinzeit (TPZ/"Quick"), Antithrombin (AT)

- **Cholestaseparameter:** alkalische Phosphatase (AP), Gammaglutamyltransferase (GGT), Bilirubin

Die wichtigsten Standard-Laborwerte der Leber und ihre Bedeutung lassen sich wie folgt zusammenfassen [33][34] :

<u>GPT</u> :	erhöht bei fast allen Leberschäden, Leitwert der akuten Hepatitis
<u>GOT</u> :	geringe Spezifität, steigt über die GPT vor allem bei toxischer Schädigung
<u>GLDH</u> :	vor allem bei Ischämie, toxischem Schaden und Stauungsleber
<u>GGT</u> :	erhöht bei fast allen Leberschäden, besonders bei toxischem Schaden, Gallengangsobstruktion und Lebertumoren
<u>AP</u> :	erhöht bei Gallengangsobstruktion und Lebertumoren
<u>Bilirubin</u> :	Erhöhung des direkten Bilirubins wichtiger Marker bei Leberparenchymschaden und Gallengangsobstruktion
<u>Cholinesterase</u> :	kontinuierlicher Abfall weist unspezifisch auf eine Schädigung der Leberfunktion hin
<u>Thromboplastinzeit</u>	eine der empfindlichsten Messgrößen zur Verlaufskontrolle
<u>(Quick-Wert)</u> :	eines Leberschadens
<u>Antithrombin (AT)</u> :	verminderte ATIII-Bildung ist ein Hinweis auf eine eingeschränkte Leberleistung

Des Weiteren können einige Patienten mit Polytrauma in den ersten Wochen nicht oder nur zu einem geringen Anteil enteral ernährt werden. Für eine parenterale Ernährung ist aber bei einer hochkalorischen Ernährung mit > 25kcal/kg auch ein signifikant erhöhtes Risiko einer Leberdysfunktion beschrieben [35].

Dudrick definierte 1971, dass ein Patient künstlich zu ernähren ist, wenn er nicht essen kann, darf oder will [36]. Die künstliche Ernährung kann auf zwei Wegen erfolgen: enteral oder parenteral. Bei Patienten mit einem Polytrauma stellt sich jedoch eine Besonderheit, der hypermetabolische Postaggressionsstoffwechsel (PAS), ein. Nach einem erlittenen Polytrauma, generalisierten Infekten bzw. einer Sepsis oder größeren Operationen kommt es durch Zunahme der Sympathikusaktivität und veränderter

Funktion der Hypothalamus-Hypophysenachse zu einer kurzfristigen vermehrten Energiebereitstellung. Die Glukoneogenese wird ebenso wie die Lipolyse gesteigert. Obwohl die Insulinausschüttung gesteigert ist, entsteht eine periphere Insulinresistenz mit einem Blutzuckeranstieg [37]. Trotz eines gesteigerten Energiebedarfs in der akuten Phase des PAS ist eine Ernährung des Patienten aufgrund fehlender Verwertungsmöglichkeit durch die Insulinresistenz nicht indiziert [32, 38].

Grundsätzlich wird empfohlen, falls Patienten auf der Intensivstation binnen drei Tagen keine Nahrung selbstständig zu sich nehmen können, eine **enterale** Ernährung zu beginnen [39]. Zudem wird, auch um eine Atrophie der Darmzotten zu verhindern, aktuell eine frühzeitige, nach spätestens 24 bis 48 Stunden beginnende enterale Ernährung empfohlen. Ein Risiko der enteralen Ernährung bei Intensivpatienten ist eine Unverträglichkeit, die sich durch einen Reflux oder rezidivierendes Erbrechen äußern kann. Diese Unverträglichkeit führt neben der kalorischen Unterversorgung zu einer erhöhten Pneumonierate sowie einer erhöhten Mortalität [40]. Die frühenterale Gabe von immunmodulatorischen Substanzen wie Arginin, Omega-3-Fettsäure und RNS-Nukleotiden (Immunonutrition) sollte bei Polytraumapatienten eine Reduktion von Infektionen und folglich der Beatmungs- und Intensivbehandlungsdauer bewirken [41-49].

Sollte eine enterale Ernährung nicht oder in nicht ausreichendem Maße innerhalb der ersten 5-7 Tage möglich sein, so ist gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) bzw. der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) die Umstellung oder Ergänzung durch eine **parenterale** Ernährung zu erwägen. Die parenteral zugeführte Kalorienzahl sollte hierbei die äquivalente enterale Ernährung nicht überschreiten, da eine parenterale Überernährung mit einer schlechteren Überlebensprognose einhergeht [35, 39]. Eine kombinierte enterale und parenterale Ernährung sollte eingeleitet werden, falls die enterale Kalorienaufnahme kleiner 60% des zu erzielenden Grundbedarfs ist. Die Kalorienzufuhr sollte hierbei in der akuten Post-Trauma-Phase 20-25 kcal/kg KG/Tag nicht übersteigen und in der anabolen Erholungsphase 25-30 kcal/kg KG/Tag betragen [39, 50]. Die enterale Ernährung startet mit 10-20ml/h und sollte am 5.-7. Tag das Zielvolumen erreichen. Grundsätzlich gilt, dass eine frühzeitige Überbelastung eher zu



einer Verschlechterung der Überlebenschancen führt und daher eine leichte Unterversorgung toleriert werden kann.

## 1.2. Hintergrund der Arbeit

Seit 2003 wurde auf der anästhesiologisch-operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Frankfurt am Main ein standardisiertes Behandlungsverfahren bei Patienten mit Lungenkontusion entwickelt und in mehreren Schritten in den Jahren 2006 und 2009 weiter modifiziert. Als Teil des Behandlungsverfahrens wurden die Patienten in allen Perioden bei dem Verdacht auf oder diagnostizierter Lungenkontusion neben einer Intubation und Beatmung zusätzlich im Rotorest® Bett behandelt. Im Jahre 2003 erfolgte die zügige Einleitung einer parenteralen Ernährung des Patienten innerhalb der ersten fünf Tage, in 2006 wurde vermehrt auch mit einer frühen enteralen Ernährung des Patienten begonnen, während in 2009 der enterale Kostaufbau unter Reduktion der parenteralen Ernährung innerhalb der ersten fünf Tage überwiegt.

## 1.3. Zielsetzung

Die Hypothese der Arbeit ist, dass durch die Adaptierung der Behandlungsverfahren eine Reduktion der Leberdysfunktionen und eine Reduktion der Pneumonieraten erfolgte. Diese Arbeit vergleicht hierzu Patienten aus den Jahren 2003, 2006 und 2009 hinsichtlich folgender Fragen:

- Wie unterscheidet sich die Leberfunktion der drei Behandlungszeiträume und das Risiko der Entstehung einer Pneumonie im Zusammenhang mit
  - der Höhe des bei der Beatmung verwendeten PEEP
  - dem Beatmungsmodus: assistierte bzw. Spontanatmung versus mandatorische Beatmung
  - der Ernährung: parenterale versus enterale Ernährung sowie den aufgenommenen Kalorien

- der Sedierung
- einer unfallbedingten Begleitverletzung des Abdomens bzw. der Leber und einer durch die intensivmedizinische Therapie bedingten Leberschädigung
- der Intensiv- und Krankenhausverweildauer
- dem Überleben

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

In dieser retrospektiven Untersuchung soll das Behandlungskonzept für Patienten mit einer Lungenkontusion bzw. mit nachgewiesenem Thoraxtrauma anhand der Auswertung von Daten aus den Jahren 2003, 2006 und 2009 überprüft werden. Diese Arbeit ist ein Teil eines wissenschaftlichen Gesamtprojekts. Kernthemen dieser Arbeit sind die Beeinflussung der Leberparameter sowie die Pneumonieinzidenz im Zusammenhang mit der Beatmung, Ernährung und Sedierung. Die Promotionsarbeit von Herrn Daniel Gill-Schuster befasst sich mit der Auswertung von Beatmungsparametern und Transfusionen in Bezug auf die Entwicklung von Pneumonien. In dieser Arbeit sind gelegentlich Verweise auf die oben genannte Arbeit enthalten. Die retrospektive Erhebung wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Frankfurt am Main bewilligt (Geschäfts-Nummer 24/10).

### 2.2. Behandlungskonzept

Patienten mit einem Thoraxtrauma wurden am Universitätsklinikum Frankfurt am Main seit dem Jahr 2003 mit einem standardisierten Behandlungsprotokoll behandelt. Das Protokoll wurde über mehrere Jahre weiterentwickelt. Ein zentraler Punkt dieses Protokolls ist die Behandlung mittels kinetischer Therapie im Rotorest® Bett. Neben der Behandlung im Rotorest® Bett besteht die Therapie aus folgenden Eckpunkten:

- Beatmung mit PEEP 15mbar
- Frühzeitige assistierte Spontanatmung
- Frühzeitige enterale Ernährung
- Mandatorische Beatmung nach ARDS-Leitlinien mit 4-6 ml/kg Körpergewicht
- nach erfolgreichem Abschluss der Rotorest® Bett Therapie zeitnahe Extubation bei adäquatem Gasaustausch

- Reduktion der Sedativa.

#### Modifikationen des Behandlungskonzeptes:

- Im Jahr 2003 wurden Patienten in den ersten Tagen der Behandlung auf der Intensivstation in einem Rotorest® Bett therapiert und primär kontrolliert beatmet. Der Behandlungsbeginn erfolgte nicht immer unmittelbar, sondern bis zu 24h nach Aufnahme. Die PEEP-Einstellung wurde entsprechend der Oxygenierung gewählt. Die Entwöhnung von der Beatmung, die Reduktion des PEEP und die Dauer der Rotorest® Therapie wurde individuell festgelegt. Die Ernährung erfolgte primär parenteral unter Zugabe von immunmodulatorischer Substanzen, die Sedierung überwiegend mit Propofol und Sufentanil.
- Im Jahr 2006 wurde die Rotorest®-Behandlung für primär 72-96 Stunden initiiert, mit möglichst schneller Etablierung einer assistierten Beatmungsform. Die Beatmung begann mit einem PEEP von 15mbar ab Aufnahme auf die ITS. Nach 72h wurde der PEEP langsam je nach Oxygenierung reduziert und der Patient bei Erreichen eines PEEP von 5mbar extubiert. In 2006 wurde vermehrt auch mit einer enteralen Ernährung unter Zugabe von immunmodulatorischen Substanzen bei weiterhin überwiegender parenteraler Ernährung der Patienten begonnen. Die Sedierung erfolgte überwiegend mit Midazolam und Sufentanil.
- In der dritten Phase, im Jahr 2009, wurde das Behandlungsschema verkürzt. Die Therapiedauer im Rotorest® Bett mit einem PEEP von 15mbar wurde jetzt für 40 bis 48 Stunden vorgesehen. Nach Erreichen der 40-48h wurde der PEEP um initial 4mbar und im Anschluss alle acht Stunden um weitere 2mbar reduziert. Weiterhin wurde in diesem Zeitraum auf eine Antiinfektivaprophylaxe verzichtet, sofern keine andere Indikation für eine antiinfektive Therapie vorlag. Die Ernährung erfolgte überwiegend frühenteral ohne Gabe von immunmodulatorischen Substanzen, die Sedierung mit Propofol, Midazolam und Sufentanil, jedoch in rascher Reduktion und geringeren Dosierungen.

## 2.3. Datenerhebung

Für die Evaluation dieses Behandlungsschemas wurden aus dem Archiv der Universitätsklinik Frankfurt am Main alle verfügbaren Akten der Patienten ausgewertet, die 2003, 2006 und 2009 durch eine Rotorest®-Therapie behandelt wurden und einen AIS-Wert im Bereich Thorax  $\geq 3$  Punkte aufweisen.

Die Datenerhebung wurde mittels Microsoft Access Version 97, 03 und 10 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst und mit Microsoft Excel Version 2003 und 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) weiterverarbeitet.

Folgende Daten wurden zur weiteren Evaluation aus den Akten erhoben:

- allgemeine Epidemiologie
- Verweildauer Intensivstation und Krankenhaus
- Beatmungsdauer und Beatmungseinstellung
- Rotorest®-Behandlung
- Medikation
- Ernährung
- Laborwerte

Im Zuge der Arbeit wurden die Tageskurven, Medikamentenlisten, Blutgasanalysen, Laborwerte und Beatmungsprotokolle der Intensivstation ausgewertet und für den jeweiligen Parameter pro Tag der schlechteste Wert erfasst. Der Injury Severity Score (ISS) wurde anhand der im Arztbrief gestellten Diagnosen berechnet.

## 2.4. Leberdysfunktion

Als Maß der Organdysfunktion wurde der Sequential Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) berechnet. In den Jahren 2006 und 2009 wurde der SOFA-Score bereits auf der Intensivstation erhoben. Zur retrospektiven Berechnung des SOFA-Scores für die Patienten des Jahres 2003 war die Angabe eines Glasgow Coma Scales (GCS) erforderlich, der jedoch nicht bei allen Patienten regelmäßig erhoben bzw. durchgängig in den Tageskurven notiert wurde. Anhand der vorliegenden Sedierungsdaten, der

Beatmungsform sowie der täglichen Krankenberichte wurde der GCS entsprechend nachträglich erstellt.

Die Leberdysfunktion wird ab einem Serumbilirubinspiegel von  $>1,2\text{mg/dl}$  definiert und analog des SOFA-Scores in vier Kategorien eingeteilt. Punkt 1 und 2 sind als geringe bis mittlere Bilirubinerhöhungen zu werten, Punkt 3 als deutliche Erhöhung und Punkt 4 ist mit einem (beginnenden) Leberversagen assoziiert. Als Zeiträume wurden die Behandlungstage 1-7 sowie 5-8 betrachtet. Da ein Anstieg des Bilirubins verzögert auf äußere Einflüsse folgen kann, wurde der Zusammenhang der Höhe des Serumbilirubins u.a. der Tage 5-8 mit der Ernährung, Sedierung und Beatmung bis Tag 5 untersucht.

## 2.5. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren:

- Behandlung auf der anästhesiologisch-chirurgischen Intensivstation A1 bzw. C1
- AIS Thorax Verletzungsschwere  $\geq 3$
- Beginn der Behandlung mittels Rotorest® Bett  $<48\text{h}$  nach dem Unfallzeitpunkt

Die Ausschlusskriterien waren:

- Keine Akte im Archiv auffindbar

## 2.6. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (SPSS, IBM, Armonk, USA, Version 20/21) durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden mittels Shapiro-Wilk-Test oder Kolmogorov-Smirnoff-Test auf Normalverteilung getestet. Bei Fehlen einer Normalverteilung erfolgte die Auswertung mittels des Wilcoxon-Rangsummentests für paare Stichproben und des Mann-Whitney-Tests für unpaare Stichproben. Zum Vergleich von drei oder mehr Stichproben mit vorhandener Normalverteilung wurde ANOVA mit Bonferroni-Korrektur mit wiederholten Messungen verwendet. Bei Fehlen

einer Normalverteilung wurde der Friedmann-Test für unpaare Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test für paare Stichproben benutzt. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde bei Vorliegen von Nominaldaten der Chi Quadrat-Vierfeldertest verwendet. Zur größeren Exaktheit bei kleineren Gruppen wurde der Fisher-Exact-Test verwendet. Die Berechnung von Korrelationen erfolgte durch den Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten (Rs). Die Überlebenskurven wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels des Mantel-Cox-Tests berechnet. Die Stärke des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen wurde mittels der Odds Ratio ermittelt. Bei Normalverteilung wurden die Messwerte als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben (Perzentil 5 bis 95). Bei fehlender Normalverteilung als Medianwerte mit ihren Streubreiten (Quartil I bis Quartil III bzw. QI/QIII) angegeben. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Kollektiv/Alter/Geschlecht

Das Gesamtkollektiv der mit Rotorest® Bett behandelten Patienten bestand aus 175 Patienten. Hiervon konnten 108 (61,7%) Patienten in die Untersuchung einbezogen werden (2003: 24 (38,7%) Patienten, 2006: 47 (66,2%) Patienten, 2009: 37 (88,1%) Patienten) (Tabelle 1).

	Ausgewertete Patienten		Akten nicht vorhanden / unvollständig		Rotorest®Therapie Beginn > 48 Stunden		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>2003</b>	24	38,7	38	61,3	0	0	62	100
<b>2006</b>	47	66,2	21	29,6	3	4,2	71	100
<b>2009</b>	37	88,1	3	7,1	2	4,7	42	100
<b>Gesamt</b>	108	61,7	62	35,4	5	2,9	175	100

**Tabelle 1: Ausgewertete Patienten**

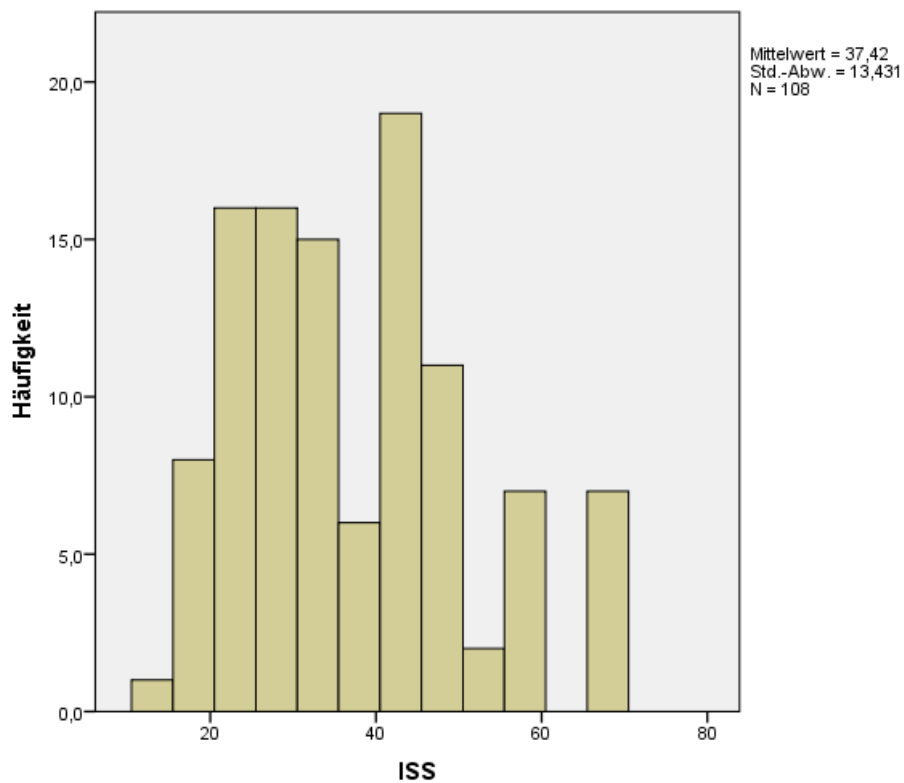
Dargestellt wird die Anzahl aller Patienten, die sich in den jeweiligen Zeiträumen einer Rotorest®-Therapie unterzogen, die Gründe, warum keine Auswertung stattfand sowie die Anzahl der Patienten, die ausgewertet wurden.

Das mittlere Alter der Patienten unterschied sich in den drei Zeiträumen mit 36 Jahren, 44 Jahren und 46 Jahren nicht signifikant. Analog zur in der Literatur beschriebenen Gesamtgruppe schwerverletzter Patienten, war der Anteil von Frauen niedriger als der Anteil von Männern. Im Jahre 2003 wurden 33% Frauen (8) gegenüber 67% Männern (16) behandelt. In den Zeiträumen 2006 und 2009 zeigte sich eine ähnliche Verteilung (Tabelle 2).



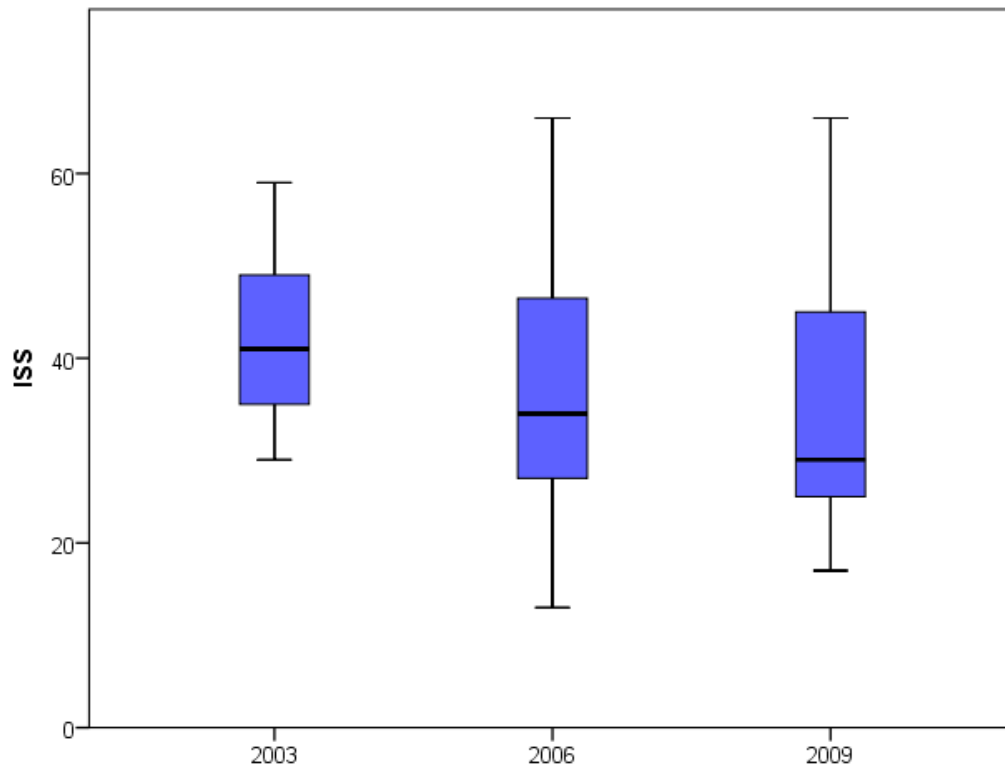
### 3.2. ISS

Zur Quantifizierung der Verletzungsschwere der Patienten und deren Verteilung im Gesamtkollektiv wurde der Injury Severity Score (ISS) bestimmt (Abbildung 3, Tabelle 2). Der mittlere ISS für alle Patienten beträgt  $37,4 \pm 13,4$  Punkte, ohne signifikante Unterschiede in den drei untersuchten Kohorten (Abbildung 4).



**Abbildung 3: ISS Verteilung im Gesamtkollektiv**

Dargestellt wird die Verteilung der ISS Werte der Patienten des Gesamtkollektivs der Jahre 2003, 2006 und 2009



**Abbildung 4: Mittlerer ISS in den Perioden 2003, 2006 und 2009**

Dargestellt ist der mittlere ISS der Perioden 2003  $42,4 \pm 9,3$  Punkte, 2006  $36,0 \pm 12,6$  Punkte, und 2009  $36,0 \pm 15,9$  Punkte

Zur besseren statistischen Vergleichbarkeit wurden die Patienten entsprechend der ISS-Score-Punkte in vier Gruppen (Leicht-, Mittel-, Schwer- und Schwerstverletzte) unterteilt. Die Grenzwerte liegen für Gruppe 1 bei einem ISS < 16 Punkten. Ab einem ISS von 16 und mehr liegt per definitionem ein Polytrauma vor. Die Gruppe 2 umfasste Patienten mit einem ISS von 16-25 Punkte, die Gruppe 3 Patienten mit einem ISS von 26 bis 50 Punkten sowie die vierte Gruppe Patienten mit einem ISS von >50 Punkten. Die demographischen Daten der Gruppen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

		Periode		
		2003	2006	2009
<b>Altersverteilung (in Jahren)</b>	Mittelwert	36,9	44,8	46,7
	Perzentil 05	17,5	20,6	20,3
	Perzentil 95	63,5	80,5	82,0
	Anzahl Patienten	24	47	37
<b>Geschlecht</b>	M Anzahl	16	39	23
	W Anzahl	8	8	14
<b>ISS</b>	Mittelwert	42	36	36
	Perzentil 05	29	18	17
	Perzentil 95	59	57	66
<b>ISS skaliert (n Patienten)</b>	<16	0	1	0
	16-25	0	11	13
	26-50	20	30	17
	>50	4	5	7

**Tabelle 2: ISS und demographische Verteilung**

Dargestellt ist die demographische Verteilung der Patienten, sowie der mittlere ISS und die Anzahl der Patienten pro Verletzungsschweregruppe

### 3.3. Intensivverweildauer / Krankenhausverweildauer

Die Verweildauer des Gesamtkollektives auf der Intensivstation reduzierte sich signifikant (Kruskal-Wallis Test,  $p < 0,001$ ), insbesondere bei Patienten mit einem IS-Score von 26-50 Punkten und 16-25 Punkten in den Jahren 2006 und 2009 (Mann-Whitney-U Test;  $p < 0,001$ ). Lediglich in der Gruppe der schwerstverletzten Patienten mit einem ISS von  $>50$  Punkten zeigte sich kein einheitliches Bild. Im Gegensatz zur Verweildauer auf der Intensivstation konnte bei keiner der Gruppen eine Veränderung der Krankenhausverweildauer festgestellt werden (Tabelle 3).

	ISS skaliert	Beatmungsdauer (in Tagen)		Intensivverweildauer (in Tagen)		Krankenhausverweildauer (in Tagen)	
		Mittelwert	Perzentil 05-95	Mittelwert	Perzentil 05-95	Mittelwert	Perzentil 05-95
2003	<16						
	16-25						
	26-50	17	2 - 58	17	5-31	32	13-66
	>50	16	9 - 24	20	12-31	27	12-47
2006	<16	17	17 - 17	18	18-18	33	33-33
	16-25	12	6 - 27	15	8-32	24	8-57
	26-50	12	26-50	15	2-36	20	2-40
	>50	12	1 - 25	15	1-25	17	1-27
2009	<16						
	16-25	4	2 - 6	6	4-10	19	7-54
	26-50	9	1 - 36	11	1-36	27	1-84
	>50	14	3 - 29	18	3-49	33	3-72

**Tabelle 3: Beatmungs-/Intensiv-/Krankenhausverweildauer nach Periode und ISS**

Dargestellt ist die Aufgliederung der Beatmung-, Intensivverweil- und Krankenhausverweildauer in Tagen in den Jahren 2003, 2006 und 2009 in den einzelnen ISS Gruppen (Signifikanz Patienten mit ISS 16-25 im Zeitraum 2006 und 2009  $p < 0,001$  (Mann-Whitney-U Test), Signifikanz ISS  $> 16$  aller Patienten  $p = 0,001$  (Mann-Whitney-U Test), Signifikanzniveau  $p = 0,05$ ).

### 3.4. Leberverletzung im Rahmen des Polytraumas

Bei 21 von 44 abdominal verletzten Patienten des Gesamtkollektivs wurde eine Verletzung der Leber diagnostiziert (Tabelle 4). Die Schwere der Abdominal- bzw. Leberverletzungen wurde über die AIS Abdomen bzw. Leber-AIS genauer differenziert (Tabelle 5).

Im Vergleich der nicht abdominell verletzten Patienten in den drei Perioden sind in 2003 mit 29,2% deutlich weniger Patienten ohne abdominelles Trauma (AIS 0) als in 2006 und 2009 (67,4 bzw. 67,6%) behandelt worden. Die DGU definiert ein relevantes Abdominaltrauma bereits ab einer AIS  $\geq 3$ , daher erfolgt folgend eine gesonderte Auswertung. In den drei Perioden weicht die Anzahl der Patienten mit AIS Abdomen  $\geq 3$  erheblich voneinander ab: In 2003 erlitten mit 12 Patienten (50%), in 2006 mit 13

Patienten (28,3%) und in 2009 mit nur 5 Patienten (13,5%) ein relevantes Abdominaltrauma.

Die AIS Abdomen korreliert mit der Letalität sowie mit Mehrfachverletzungen (Rs 0,203;  $p < 0,05$  bzw. Rs 0,31  $p < 0,05$ ). Eine signifikante Korrelation der AIS Abdomen mit Pneumonie, Leberverletzungen, einer Leberdysfunktion oder der AIS anderer Körperregionen konnte nicht nachgewiesen werden. Es konnte auch keine Korrelation zwischen der Schwere der Leberverletzung nach Leber-AIS mit der Letalität, der Entstehung einer Pneumonie, einer Leberdysfunktion oder enteralem Kostaufbau nachgewiesen werden. Lediglich zwischen AIS Leber und Mehrfachverletzungen zeigte sich eine Korrelation (Rs 0,392,  $p < 0,05$ ).

	<b>Abdominale Verletzung (AIS &gt;0)</b>	<b>Keine Abdominale Verletzung (AIS 0)</b>
	44 (40,7%)	64 (59,3%)
Leberverletzung	21 (19,4%)	
• Mit Mehrfachverletzung Abdomen	17 (15,7%)	
• davon mit Leberverletzung	13 (12%)	
• Monoverletzung der Leber	8 (7,4%)	

**Tabelle 4: Abdominale Verletzung**

Dargestellt sind die Patienten ohne und mit abdominaler Verletzung, deren Aufteilung in abdominale Mehrfachverletzung und Monoverletzung der Leber (Prozentangaben in Bezug auf das Gesamtkollektiv)

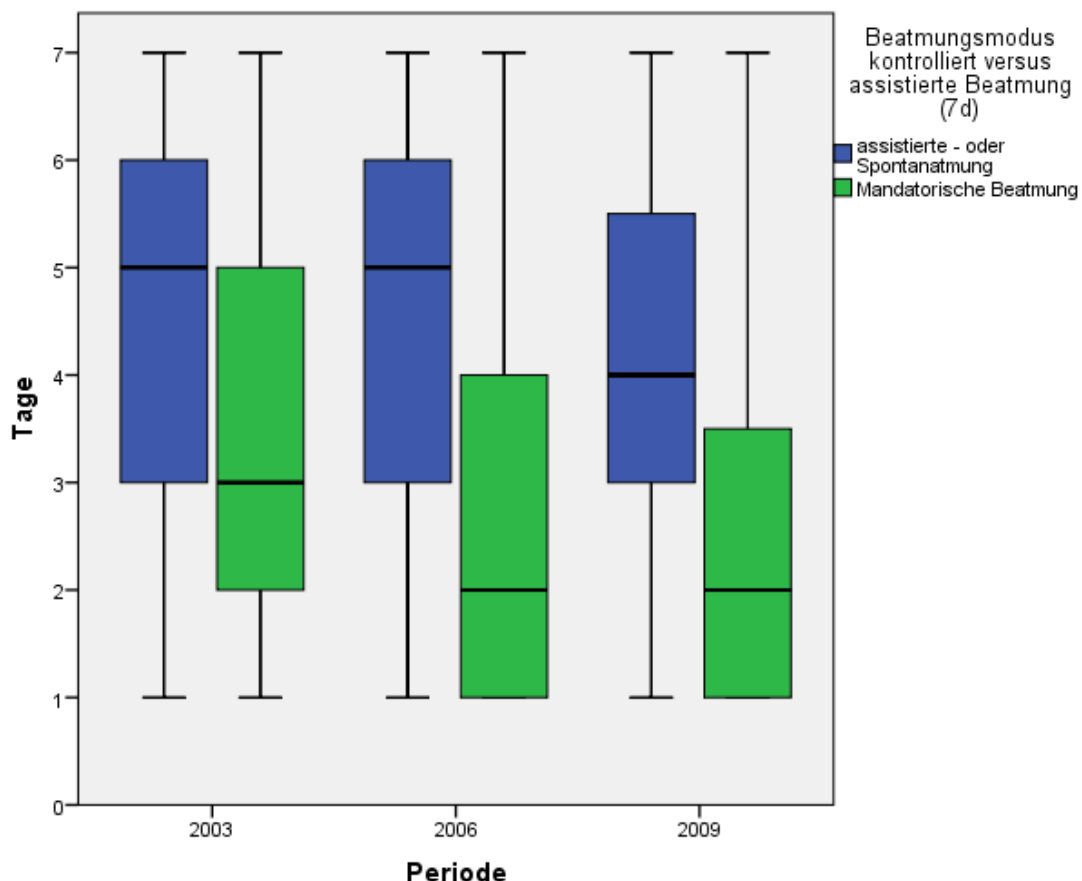
	<b>AIS Abdomen</b>			<b>Leber-AIS</b>		
	<b>0</b>	<b>1-3</b>	<b>4-5</b>	<b>0</b>	<b>1-3</b>	<b>4-5</b>
<b>Alle Perioden (n=108)</b>	64	28	16	87	16	5
<b>2003 (n=24)</b>	7	13	4	14	10	0
<b>2006 (n=47)</b>	32	5	10	40	2	5
<b>2009 (n=37)</b>	25	10	2	33	4	0

**Tabelle 5: Schwere der Abdominal- und Leberverletzung nach AIS**

Dargestellt ist die Schwere der Abdominal- und Leberverletzung nach AIS Abdomen und Leber-AIS, differenziert nach: nicht verletzt (0), leicht verletzt (1-3) und schwer verletzt (4-5). Die Einteilung der Leberverletzungen ergibt sich aus Leberlazeration (Leber-AIS 2), oberflächlicher Ruptur (Leber-AIS 3), tiefer Ruptur (Leber-AIS 4) und massiver Ruptur (Leber-AIS 5).

### 3.5. Beatmung

Vor einer weiteren Betrachtung und Auswertung der Leberfunktion ist die Darstellung der Beatmungsformen, also mandatorische oder assistierte Spontanatmung, erforderlich. Im Vergleich der drei Perioden sinkt die Anzahl der mandatorischen Beatmungstage zugunsten der assistierten bzw. Spontanatmung kontinuierlich von 2003 nach 2009. Wurde zunächst im Jahr 2003 über einen längeren Zeitraum eine rein mandatorische Beatmungsform gewählt, konnten in 2009 bereits nach zwei Tagen die meisten Patienten in einen assistierten Spontanmodus überführt werden (Abbildung 5). Herr Daniel Gill-Schuster hat hierzu ausführliche Untersuchungen durchgeführt, die in seiner Promotionsarbeit beschrieben sind und auf die verwiesen wird.



**Abbildung 5: Mandatorische Beatmung in den ersten sieben Tagen**

Darstellung der Verteilung (Median) der assistierten und mandatorischen Beatmung der ersten 7 Tage in den Perioden 2003, 2006 und 2009 mit signifikantem Rückgang der mandatorischen Beatmung (zweiseitiger Kendall-Tau-Test,  $p=0,000$ )

## 3.6. Ernährung

Die Ernährung wurde in den einzelnen Perioden unter verschiedenen Therapieansätzen variiert. Im Einzelnen werden der enterale und parenterale Kostaufbau bzw. der kombinierte Kostaufbau in den drei Perioden dargestellt und mit den Veränderungen der Laborparameter und der Rate an Pneumonien verglichen.

### 3.6.1. Parenterale Ernährung

Entsprechend den verfolgten Therapieansätzen wurde im Jahr 2003 und 2006 mit einer parenteralen Ernährung begonnen, so dass an  $92,2 \pm 21\%$  bzw.  $97,5 \pm 9,0\%$  der ersten fünf Behandlungstage eine parenterale Ernährung durchgeführt wurde.

Im Gegensatz dazu erfolgte im Jahr 2009 dem Behandlungsziel entsprechend, primär eine enterale Ernährung. An nur noch  $65 \pm 37,4\%$  der ersten fünf Behandlungstage wurde eine parenterale Ernährung durchgeführt.

Die Patienten erhielten bei einer parenteralen Ernährung eine Kombination aus Kohlenhydraten sowie Aminosäuren und Fetten. Im Jahr 2006 jedoch wurde zusätzlich Omegaven® (Fresenius KABI Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H, Deutschland) als  $\Omega 3$  und  $6$  Fettsäuren standardmäßig der Ernährung hinzugefügt (im Median  $160\text{kcal/d}$ ). Der durch Fett verabreichte Anteil an der verabreichten Gesamtkalorienzahl wird dadurch in 2006 deutlich gesteigert und übersteigt ab Tag 6 die Kalorienanzahl der parenteral zugeführten Kohlenhydrate.

Die Aminosäuren wurden als Strukturproteine vorwiegend 2003 und 2006 verabreicht, hatten aber keinen relevanten Anteil an der Gesamtkalorienmenge (Tabelle 6, Abbildung 7).

Periode	Kohlenhydrate	Fette	Aminosäuren	Median parent. Kalorien bis Tag 7	Σ parent. Kalorien bis Tag 5	Σ parent. Kalorien bis Tag 7
2003	615 315 / 1350	0 0 / 226	0 0 / 82	698 435 / 1567	5483 2922/7628	7809 4139/9695
2006	598* 98 / 820	160* 0 / 434	0 0 / 58	632,9 372 / 1122	4188,1 2087/5605	5556 2957/7827
2009	98** 0 / 615	0** 0 / 0	0 0 / 0	148** 0 / 615	1230** 615/1941	1332** 770/2313

**Tabelle 6: Parenterale Kalorienverteilung in den drei Perioden bis Tag 7**

Die parenteralen Kalorien in den drei Perioden als Gesamtkalorien unterschieden sich zwischen den Jahren (Kruskal-Wallis-Test,  $p < 0,001$ ) sowie in der Unterteilung in Kohlenhydrate, Fette, Eiweiß (Kruskal-Wallis-Test,  $p < 0,001$ ) (jew. kcal/d bis Tag 7, Median und Q I/III), auch im Einzelvergleich unterschieden sich die drei Perioden signifikant (\*/\*\* gegen 2003 Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,001$ ) (Median, Quartil I/III).

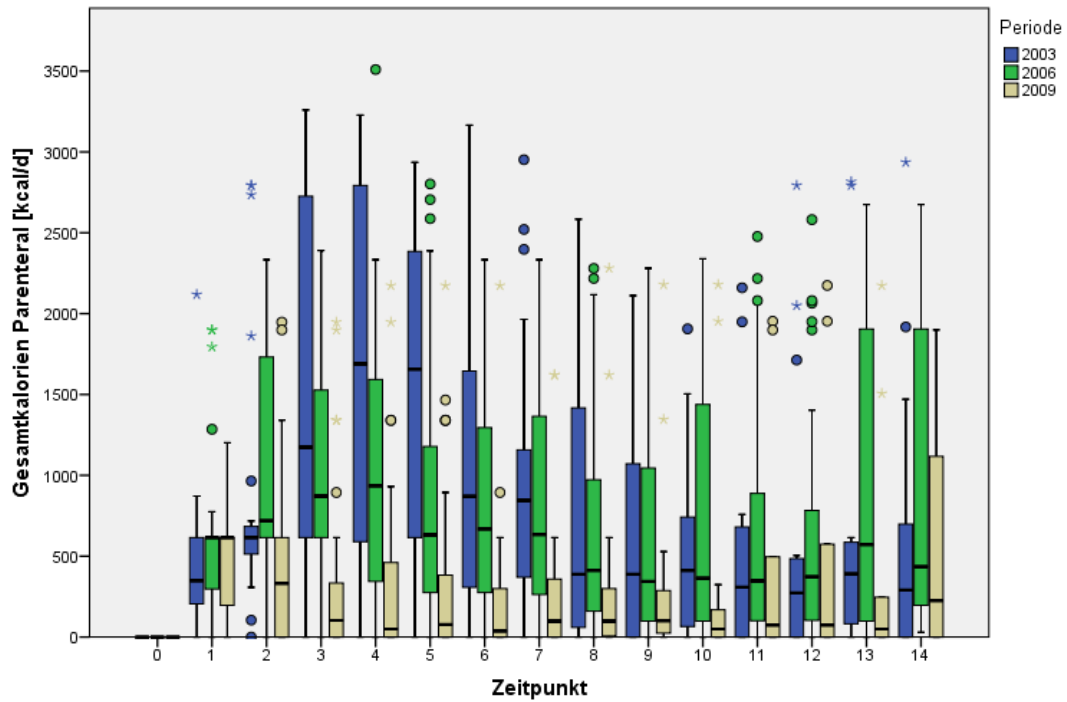
Insgesamt erhielten die Patienten in der ersten Woche der Intensivbehandlung im Median 435,6 (0 / 871,2) kcal/d. Wie in Tabelle 6 dargestellt, ist die Menge an parenteral verabreichten Gesamtkalorien sowie an Fetten, Aminosäuren und Kohlehydraten im Jahr 2009 signifikant niedriger als in den beiden Vergleichsjahren.

Im Vergleich der Periode 2003 mit 2006 erhielten die Patienten 2003 signifikant mehr Kohlehydrate und weniger Fette (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,001$ ), die Gesamtzahl der Kalorien und der Anteil an Aminosäuren waren vergleichbar.

Bei Betrachtung eines längeren Behandlungszeitraums bis Tag 14 erhielten die Patienten an parenteral verabreichten Kalorien im Median in 2003 512,5 (QI-QIII 41 / 1253,2) kcal/d, in 2006 563,75 (137,38 / 1049,88) kcal/d und in 2009 lediglich 49,2 (0 / 492) kcal/d. Die signifikant reduzierte Gesamtkalorienzufuhr der ersten sieben Tage war auch

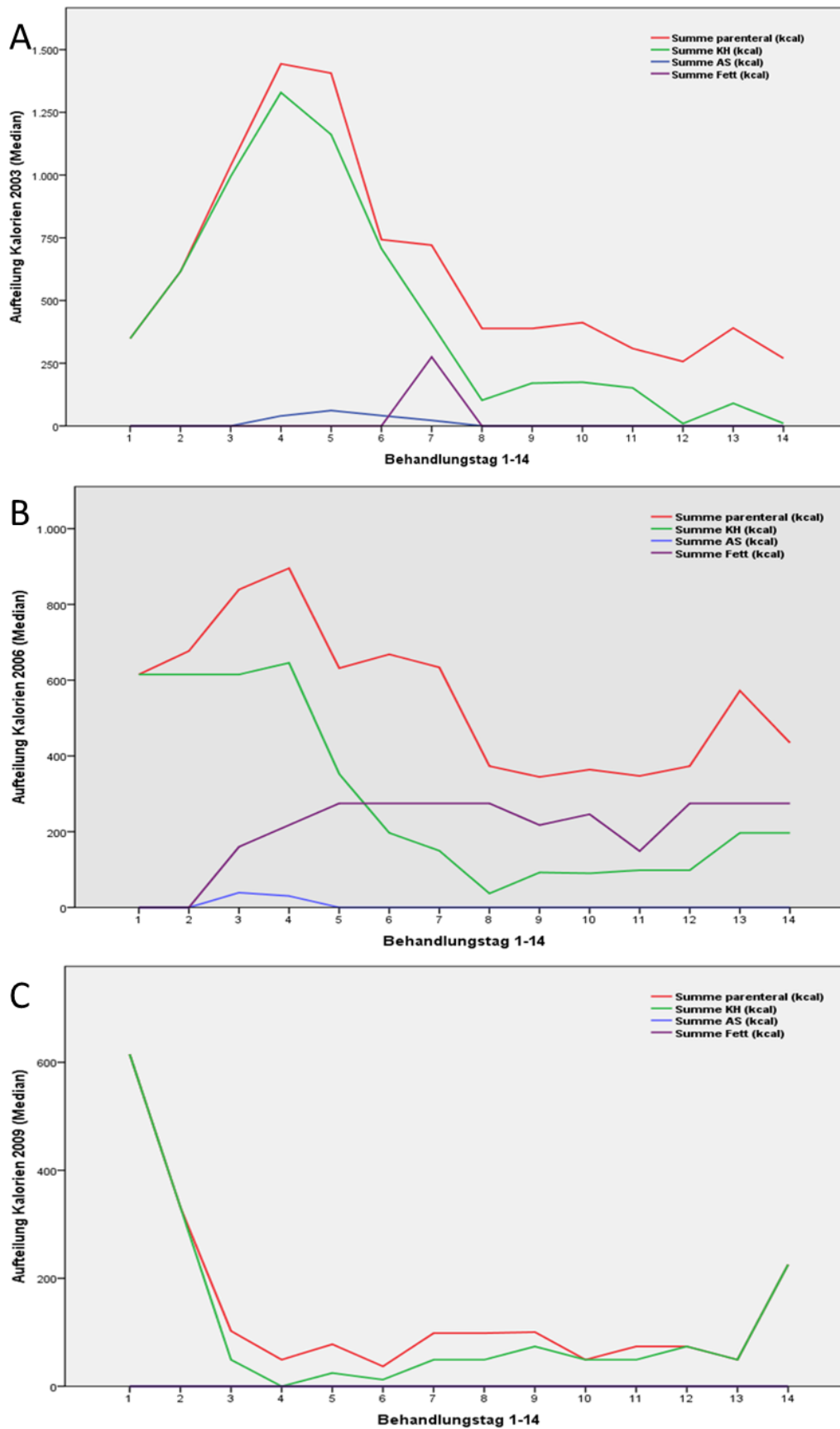


binnen der ersten 14 Tage zu beobachten, ebenso die Unterschiede in der Zufuhr an Fetten, Aminosäuren und Kohlehydraten (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,001$ ) (Abbildung 6, Abbildung 7).



**Abbildung 6: Gesamtkalorien pro Tag bis Tag 14**

Dargestellt sind die Gesamtkalorien (Median, kcal pro Tag) bis Tag 14 in den Perioden 2003, 2006 und 2009



**Abbildung 7: Aufteilung der parenteral zugeführten Kalorien**

Dargestellt sind die Kalorien (Median, kcal/d) als Gesamttagesmenge sowie für Kohlehydrate, Fette und Aminosäuren bis Tag 14 in 2003 (A), 2006 (B) und 2009 (C)

### 3.6.2. Enterale Ernährung

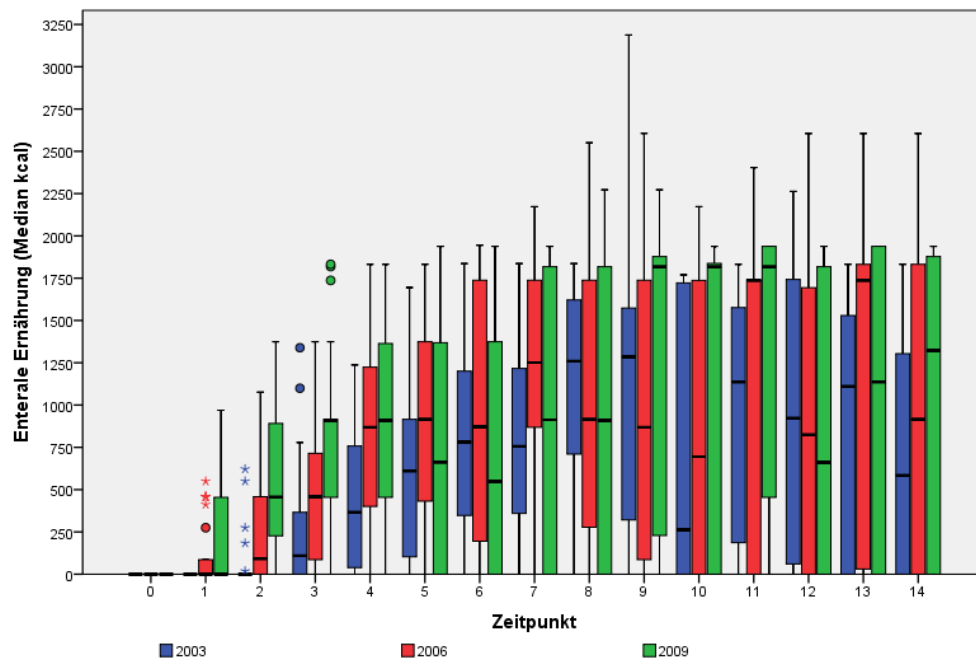
Entsprechend den drei unterschiedlichen Behandlungsprotokollen waren die Patienten im Jahr 2003 nur an  $46,6 \pm 28\%$  der ersten fünf Behandlungstage enteral ernährt worden. In den Perioden 2006 und 2009 war es Ziel, die enterale Ernährung bereits frühzeitig zu etablieren, entsprechend wurden die Patienten signifikant häufiger an  $74,7 \pm 28\%$  bzw.  $77,9 \pm 23\%$  der ersten fünf Tage enteral ernährt. Dies spiegelt sich auch in der signifikanten Zunahme der enteral verabreichten Kalorien der ersten Behandlungswoche mit einem Anstieg im Median von 0 auf  $454 \text{ kcal/d}$  wider (Kruskal-Wallis-Test,  $p < 0,01$ ). Betrachtet man den Behandlungszeitraum bis Tag 14, nivelliert sich die verabreichte Kalorienmenge zwischen den drei Perioden (Tabelle 7/Abbildung 8). Die enterale Ernährung wurde mittels Magensonde oder – nach Extubation bzw. Dekanülierung – oral appliziert. In den Perioden 2003 und 2006 wurde initial - bis ein enteraler Kostaufbau erfolgen konnte – als Immunonutrition das Flüssigpräparat „Impact®“ (Nestlé Health Science (Deutschland) GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) verabreicht, das Arginin, Omega-3-Fettsäuren und RNS-Nukleotide beinhaltet (Tabelle 7).

Periode	Impact bis Tag 7  Mittelwert (kcal/7d) +/- Std.abw.	Median enterale Kalorien bis Tag 7  Median (kcal/d) Quartil I/III	Median enterale Kalorien bis Tag 14  Median (kcal/d) Quartil I/III	$\Sigma$ enterale Kalorien bis Tag 5  Median (kcal/d) Quartil I/III	$\Sigma$ enterale Kalorien bis Tag 7  Median (kcal/d) Quartil I/III
2003	<b>69*</b> 244	<b>0**</b> 0 / 699	<b>321</b> 0 / 1136	<b>1005</b> 180 / 2106	<b>2771**</b> 955 / 4351
2006	<b>24</b> 150	<b>195</b> 0 / 916	<b>384</b> 0 / 1303	<b>2290</b> 695 / 3480	<b>4100</b> 1722 / 6228
2009	<b>0</b> 0	<b>454</b> 0 / 916	<b>454</b> 0 / 1363	<b>3182</b> 1839 / 4545	<b>3606</b> 2272 / 5954

**Tabelle 7: Enterale Kalorienverteilung in den drei Perioden bis Tag 7**

Dargestellt sind die enteralen Kalorien in den drei Perioden als Gesamtkalorien sowie für Impact, es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Perioden (Kruskal-Wallis-Test,  $p < 0,01$ )

\*\* 2003 versus 2006 signifikant; \* 2003 vs. 2006 (Mann-Whitney-U-Test)



**Abbildung 8: Enterale Ernährung bis Tag 14**

Dargestellt sind die enteralen Kalorien (Median, kcal/d) bis Tag 14 in den drei Perioden 2003, 2006 und 2009

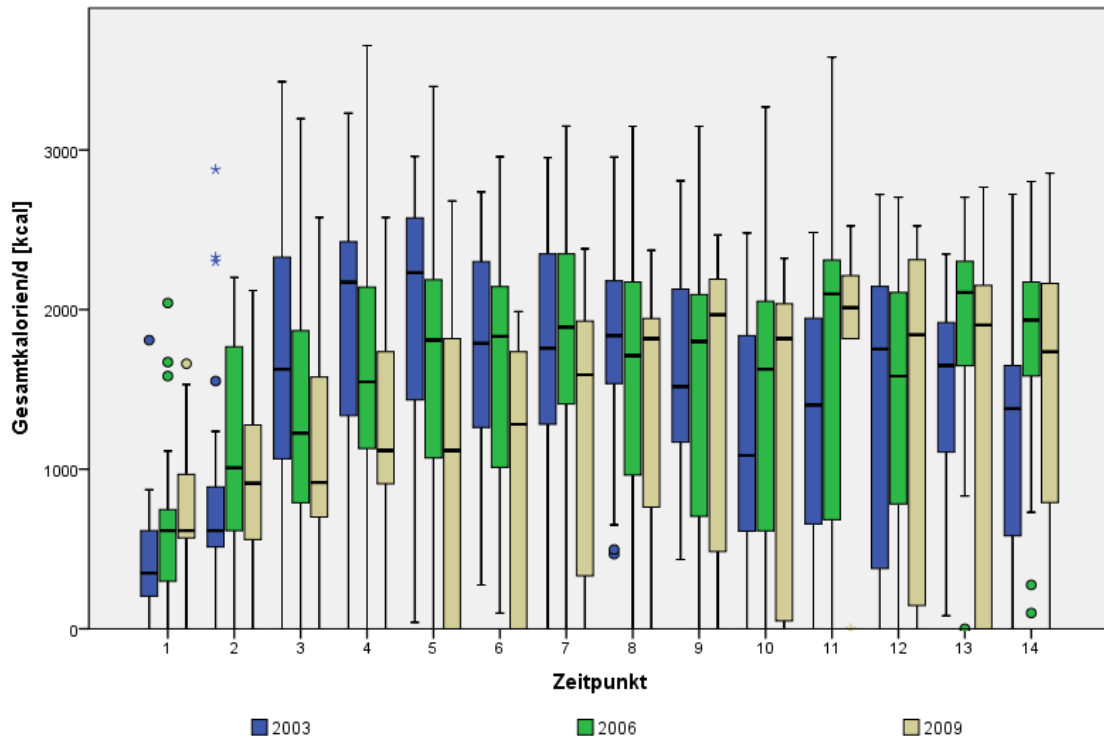
### 3.6.3. Parenterale und enterale Gesamtkalorien

Aus der Gesamtbetrachtung geht hervor, dass in den Perioden 2003 und 2006 binnen der ersten Woche signifikant mehr Kalorien/Tag verabreicht wurden (im Median 1210 bzw. 1113kcal/d) als im Jahr 2009 (851kcal/d) (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,001$ ). Im Behandlungszeitraum bis Tag 14 zeigt sich ein entsprechendes Bild (Tabelle 8 / Abbildung 9). Der Rückgang der Gesamtkalorien in 2009 ist im Wesentlichen durch eine Reduktion der parenteralen Kalorien bedingt, in den Perioden zuvor zeigt sich vor allem der immer frühere Beginn der enteralen Ernährung (Abbildung 10).

Periode	Kalorien/Tag bis Tag 7 (Median, Kcal/d7) Quartil I/III	Kalorien/Tag bis Tag 14 (Median, Kcal/14d) Quartil I/III	$\Sigma$ Kalorien bis Tag 5 (Median, Kcal/14d) Quartil I/III	$\Sigma$ Kalorien bis Tag 7 (Median, Kcal/14d) Quartil I/III
2003	<b>1211*</b> 349 / 2176	<b>1405*</b> 498 / 2118	<b>7249</b> 4426 / 8979	<b>11109</b> 8405 / 12278
2006	<b>1114*</b> 500 / 1936	<b>1472*</b> 615 / 2080	<b>6144,0</b> 4510 / 8166	<b>9911</b> 7911 / 12061
2009	<b>851</b> 0 / 1484	<b>916</b> 46 / 1818	<b>4547,0</b> 3084 / 6607	<b>6776</b> 3257 / 9853

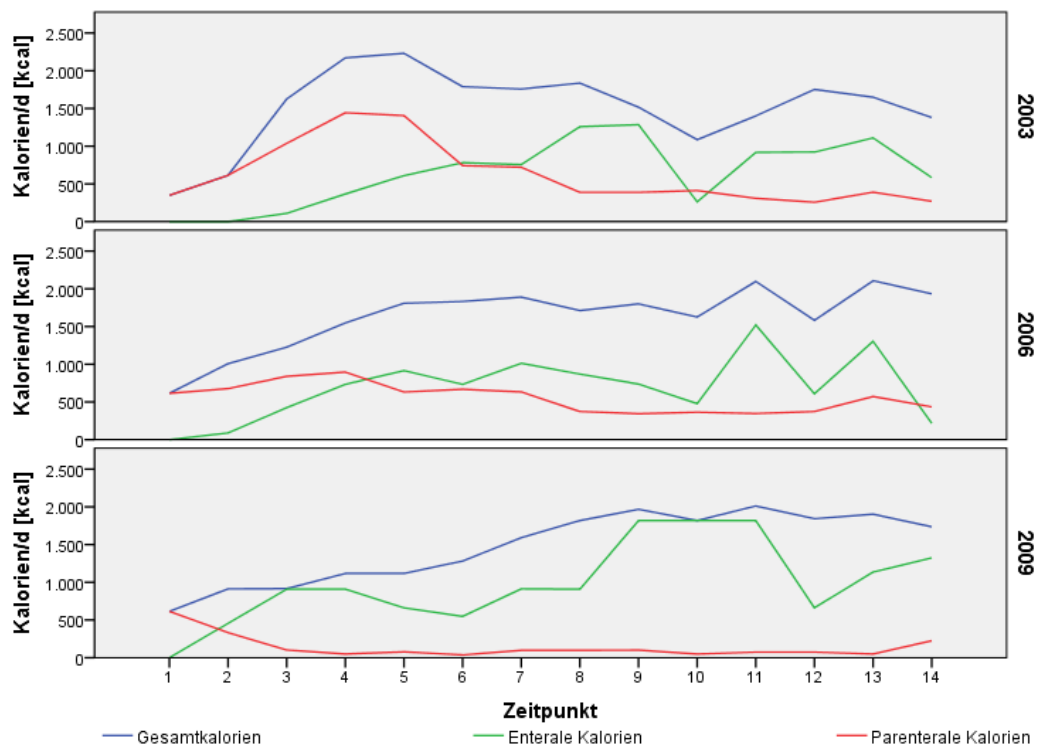
**Tabelle 8: Parenterale und enterale Gesamtkalorienverteilung**

Die parenteralen und enteralen Gesamtkalorien (Median, Quartil I/III; kcal/d) bis Tag 7 und 14 in den drei Perioden 2003, 2006 und 2009 unterscheiden sich signifikant (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ; \* gegen 2009 Mann-Whitney-U-Test  $p < 0,001$ )



**Abbildung 9: Gesamtkalorien bis Tag 14**

Verteilung der Gesamtkalorien bis Tag 14 (kcal/d; Median) in den Perioden 2003, 2006 und 2009



**Abbildung 10: Aufteilung parenterale/enterale Ernährung bis Tag 14**

Dargestellt sind die enteralen, parenteralen und Gesamtkalorien (Median, kcal/d) bis Tag 14 in den drei Perioden 2003, 2006 und 2009

### 3.6.4. Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht

In der weiteren Auswertung erfolgt die Berechnung der aufgenommenen Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (kcal/kg KG/d) in den ersten fünf, sieben und 14 Tagen sowie die Summe der aufgenommenen kcal/kg KG in den ersten fünf und sieben Tagen für die drei Perioden 2003, 2006 und 2009 sowie als Gesamtsumme.

Im Median bis Tag 7 haben sich die parenteral verabreichten Kalorien sowie die Gesamtkalorien signifikant von 2003 über 2006 bis 2009 reduziert. Im Gegenzug hat sich der Anteil der enteral verabreichten Kalorien im Median von 2003 auf 2006 signifikant erhöht, ohne relevante Veränderung im weiteren Verlauf zu 2009 (jeweils Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,01$ ).

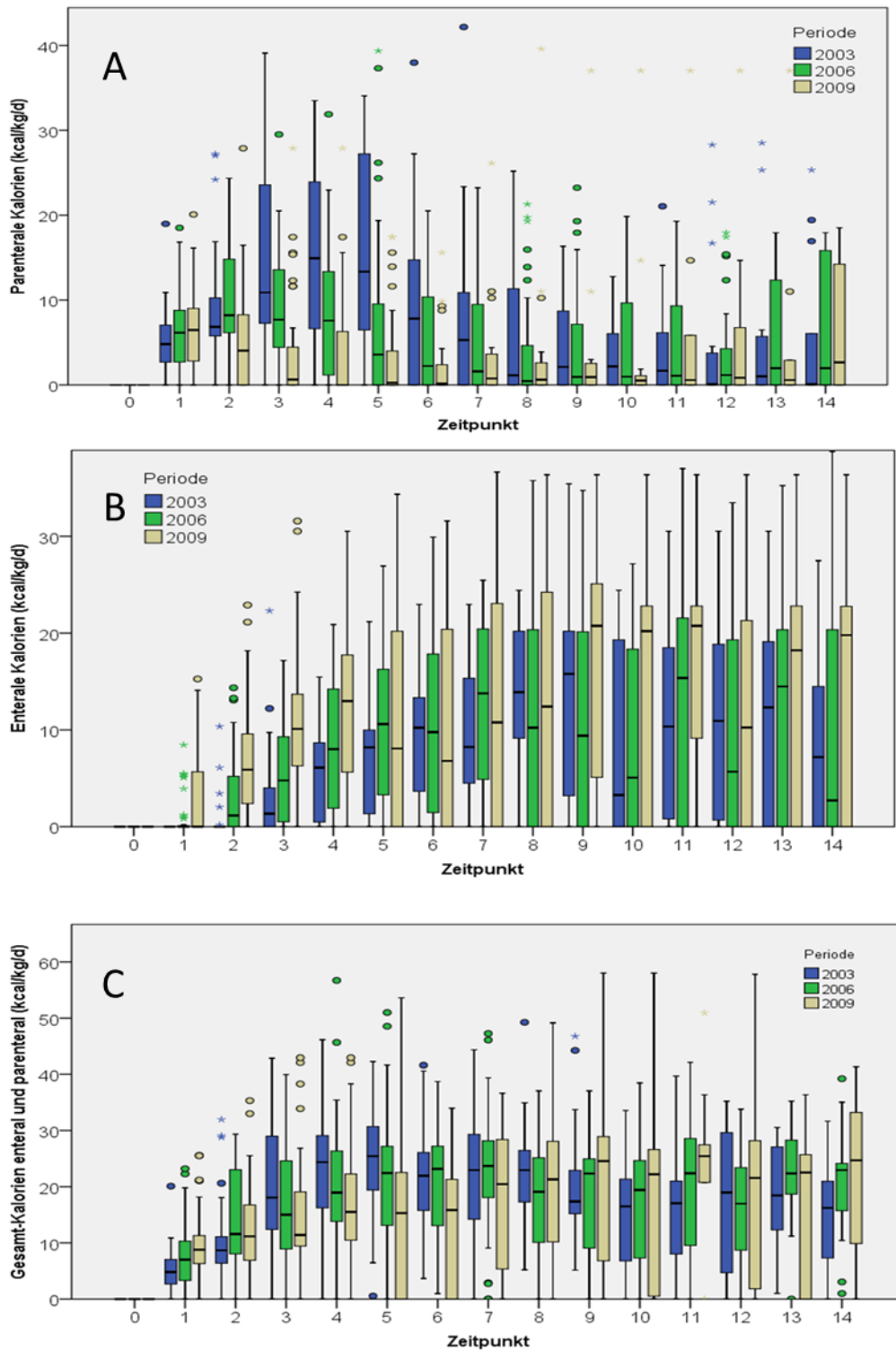
Die Summe aus enteral und parenteral verabreichten Kalorien je kg KG war binnen der ersten fünf Behandlungstage in den drei Beobachtungszeiträumen ohne signifikante Änderung. Gemäß der Änderungen des Behandlungsprotokolls zeigt sich binnen der ersten fünf Behandlungstage eine signifikante Reduktion der parenteral zugeführten Kalorien bei signifikant steigendem Anteil der enteralen Kalorien (jeweils Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$ ) (Tabelle 10 / Abbildung 11).

		Periode		
		2003	2006	2009
Enterale Kalorien im Median (kcal/kg/5d)	Median	0,53	2,93	4,82
	Quartil I	0,00	0,48	3,03
	Quartil III	2,19	6,11	10,10
Parenterale Kalorien im Median (kcal/kg/5d)	Median	8,65	4,94	0,52
	Quartil I	5,64	3,57	0,00
	Quartil III	13,88	8,79	4,17
Gesamtkalorien enteral und parenteral im Median (kcal/kg/5d)	Median	13,41	12,55	10,00
	Quartil I	8,90	8,52	6,78
	Quartil III	21,77	20,70	16,22
Enterale Kalorien im Median (kcal/kg/7d)	Median	2,19	5,23	4,78
	Quartil I	0,00	0,90	0,00
	Quartil III	5,95	8,59	11,42
Parenterale Kalorien im Median (kcal/kg/7d)	Median	7,51	4,37	0,31
	Quartil I	4,32	1,23	0,00
	Quartil III	11,66	8,02	5,33
Gesamtkalorien enteral und parenteral im Median (kcal/kg/7d)	Median	18,39	14,24	11,26
	Quartil I	13,14	10,34	5,03
	Quartil III	23,43	22,43	18,11
Enterale Kalorien im Median (kcal/kg/14d)	Median	3,74	5,39	8,52
	Quartil I	0,00	0,83	0,00
	Quartil III	13,52	10,78	15,27
Parenterale Kalorien im Median (kcal/kg/14d)	Median	5,81	2,14	0,52
	Quartil I	2,85	0,00	0,00
	Quartil III	7,92	8,39	2,81
Gesamtkalorien enteral und parenteral im Median (kcal/kg/14d)	Median	19,38	19,67	15,12
	Quartil I	11,30	11,63	5,30
	Quartil III	22,90	23,38	22,07

**Tabelle 9: Parenterale, enterale und Gesamtkalorien bis Tag 5, 7 und 14**

Parenterale, enterale und Gesamtkalorien (Median, QI/III in kcal) bis Tag 5, 7 und 14 in 2003, 2006 und 2009





**Abbildung 11: Kalorien pro Kilogramm Körpergewicht bis Tag 14**

Dargestellt sind die parenteralen (A), enteralen (B) und Gesamtkalorien (C) pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (kcal/kg KG/d) in den ersten 14 Tagen der drei Perioden 2003, 2006 und 2009. Bei den Gesamtkalorien konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

### 3.6.5. Ernährung und Pneumonie

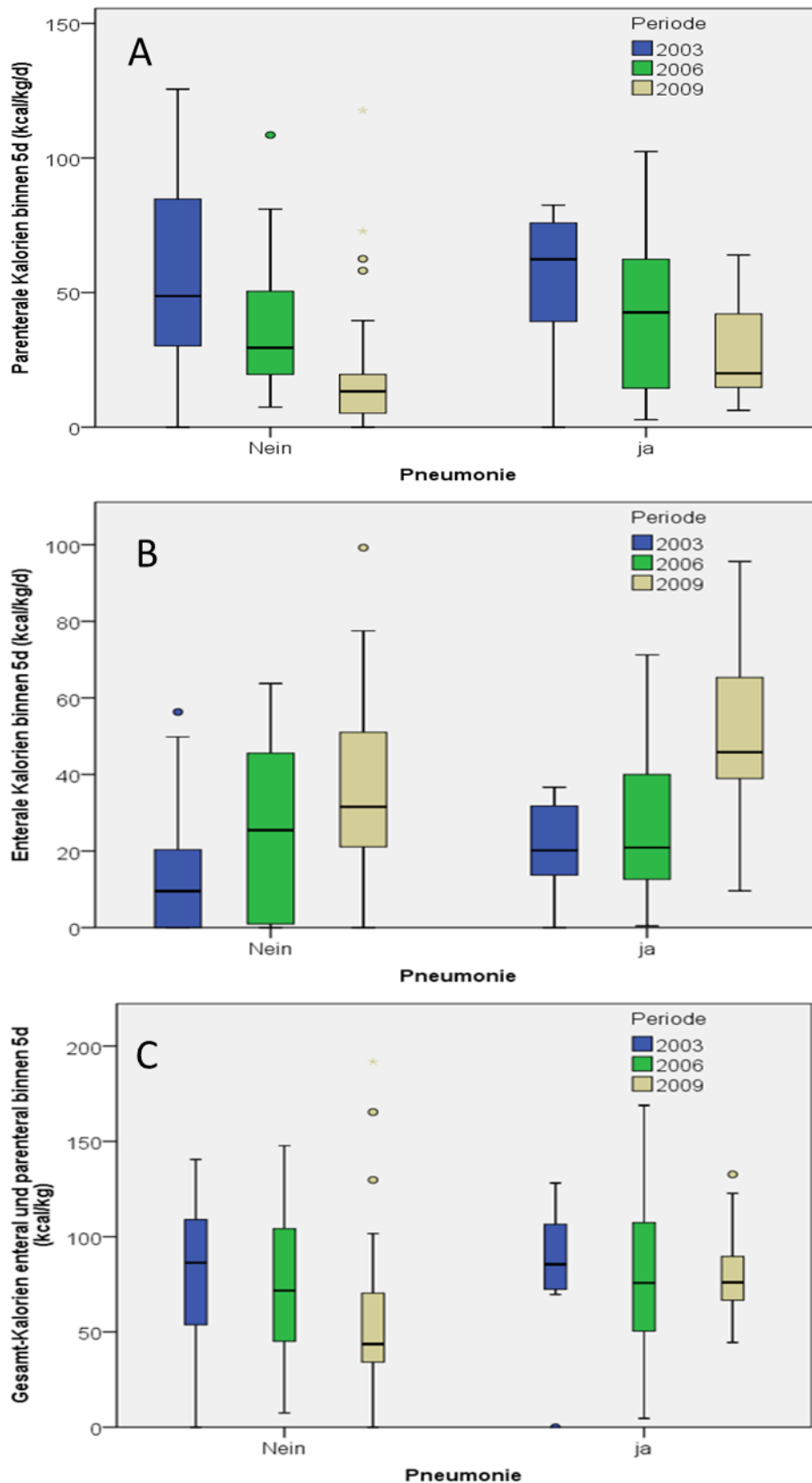
Bei Betrachtung der in der ersten Woche applizierten Kalorien zeigten sich bei Patienten mit einer Pneumonie signifikant höhere Mengen an verabreichten Kalorien je kg KG (Median 101 (QI/QIII 42/138) versus 122 (103/155 kcal/kg/d) sowie in der Gesamtmenge an verabreichten Kalorien bis Tag 7 ((7872 (3257/10829) versus 10100 (8268/11847) kcal)) (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$ ). Dieser Effekt war auch bei Betrachtung der kumulativ verabreichten Kalorien bis Tag 5 zu beobachten (4996 (3048/7476) versus 6470 (5306/7616) (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$ ) (Tabelle 10).

In den einzelnen Perioden konnte nur in 2009 ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pneumonie und der in Summe verabreichten Menge an Kalorien (bis Tag 5 und bis Tag 7) nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$ ) (Abbildung 12).

		Pneumonie	
		Nein	ja
Gesamtkalorien enteral und parenteral bis 5d (kcal/kg/d)	Median	64,96	76,00
	Quartil I	35,94	58,99
	Quartil III	98,81	107,30
Summe der Gesamtkalorien enteral und parenteral binnen d5 (kcal/kg/5d)	Median	4996,20	6469,93
	Quartil I	3048,00	5306,40
	Quartil III	7476,28	7615,61
Gesamtkalorien enteral und parenteral bis d7 (kcal/kg/d)	Median	101,68	121,60
	Quartil I	42,05	103,35
	Quartil III	137,90	154,53
Summe der Gesamtkalorien enteral und parenteral binnen 7d (kcal/kg/7d)	Median	7872,13	10100,80
	Quartil I	3256,50	8267,66
	Quartil III	10829,40	11846,47

**Tabelle 10: Gesamtkalorien und Pneumonie**

Dargestellt sind die Gesamtkalorien (Median/QI/III, kcal) bis Tag 5 und Tag 7 (kcal/kg/d) sowie als Summe unterschieden nach Vorliegen einer Pneumonie



**Abbildung 12: Kalorien und Pneumonie**

Dargestellt sind die parenteralen (A), enteralen (B) und Gesamtkalorien (C) (kcal/kg) binnen fünf Tagen mit dem Auftreten einer Pneumonie in den Perioden 2003, 2006 und 2009

### 3.6.6. Ernährung und Bilirubin

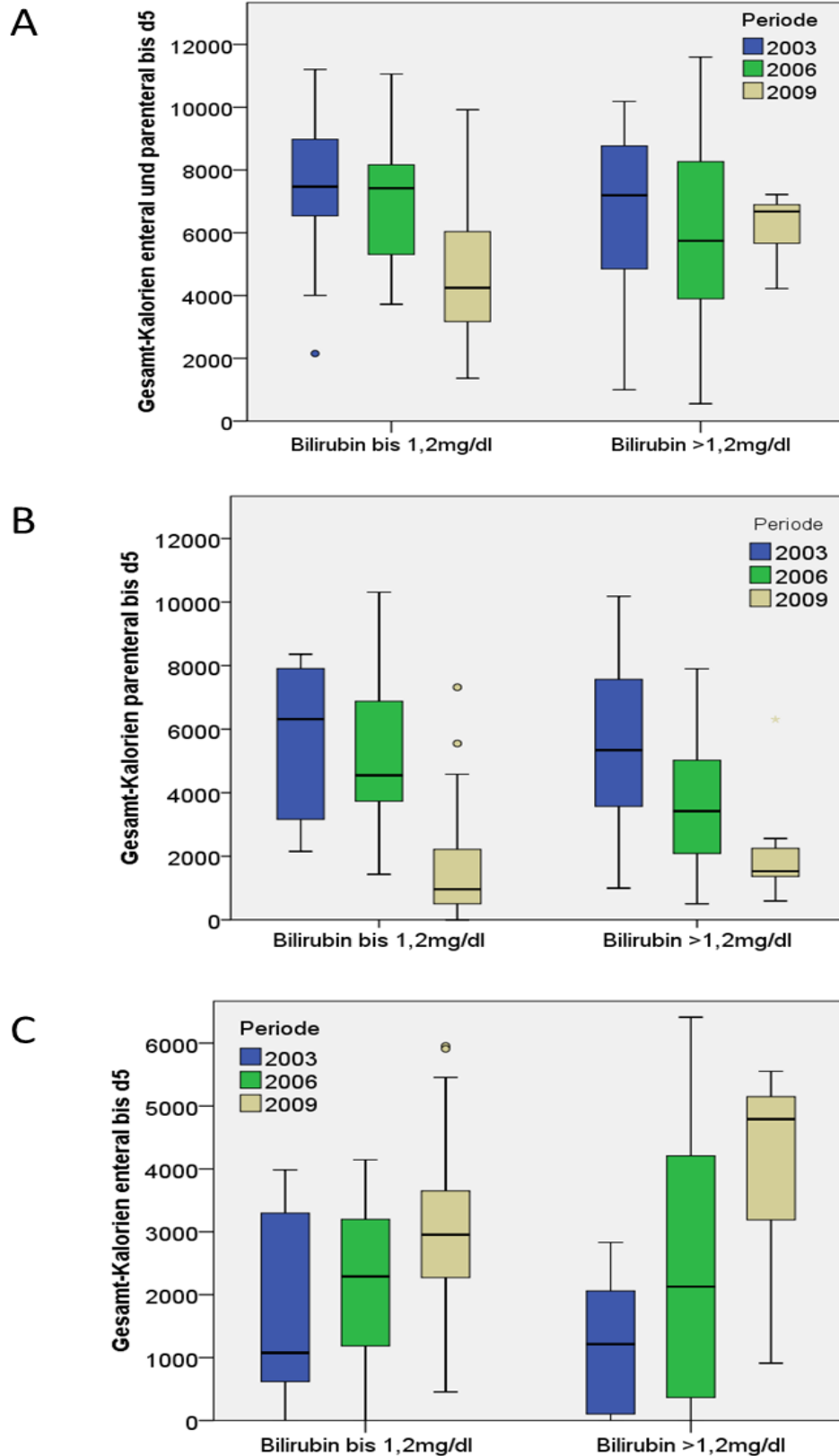
Die Korrelation der Leberdysfunktion binnen der ersten Woche (Bilirubin >1,2mg/dl) mit der Höhe der aufgenommenen Kalorien (Kcal) bis Tag 5 zeigt einen signifikanten Zusammenhang mit den parenteral aufgenommenen Kalorien (Rs 0,248; p=0,02) und den Gesamtkalorien (Rs 0,201; p=0,038) unabhängig von den einzeln untersuchten Perioden. In der Betrachtung der einzelnen Perioden ist nur in 2009 eine signifikante Korrelation mit den enteral zugeführten Kalorien und der Gesamtkalorienzahl zu verzeichnen (Tabelle 11). Bei differenzierter Betrachtung der einzelnen **parenteralen** Ernährungsbestandteile korreliert die Leberdysfunktion bis Tag 7 mit den Kalorienanteilen der Kohlehydrate und der Fette, jedoch nicht mit denen der Aminosäuren. Die Betrachtung der Untersuchungstage 5-8 bestätigt die Korrelation wie zuvor beschrieben. Bei Betrachtung des Anteils von **parenteraler zu enteraler** Ernährung binnen der ersten fünf Behandlungstage zeigte sich wiederum eine signifikante Korrelation mit einer überwiegend parenteralen Ernährung (> 50% bis Tag 5) (2-seitiger Fisher-Exact-Test, p=0,021;) (Tabelle 11). Entsprechend dazu erwies sich eine negative Korrelation zwischen enteralem Kostaufbau und dem Serum-Bilirubin-Spiegel (Median) der Tage 5-8 (Rs -0,266; <0,01). Die Untersuchungen in den einzelnen Perioden spiegeln die oben beschriebenen Ergebnisse wieder (Abbildung 13/weitere Daten und Berechnungen sind beim Autor auf Nachfrage einsehbar).

A		über 50% enteral ernährt bis d5		Gesamt
		nein	ja	
Leberdysfunktion bis d7	nein	8	46	54
	ja	11	42	53
Gesamt		19	88	107

B		über 50% parenteral ernährt bis d5		Gesamt
		nein	ja	
Leberdysfunktion bis d7	nein	10	45	55
	ja	1	41	42
Gesamt		11	86	97

**Tabelle 11 Leberdysfunktion und Ernährung**

Dargestellt ist das Auftreten einer Leberdysfunktion bis Tag 7 bei enteraler (A) und parenteraler (B) Ernährung (>50% bis Tag 5)



**Abbildung 13: Ernährung und Leberdysfunktion**

Dargestellt sind die parenteral-enteralen Gesamtkalorien (A) sowie die Aufschlüsselung in parenterale (B) und enterale (C) Kalorien bis Tag 5 und das Auftreten einer Leberdysfunktion (Bilirubin im Serum >1,2mg/dl) in den Perioden 2003, 2006 und 2009

### 3.7. Pneumonie und AIS

Das Auftreten einer Pneumonie in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere der einzelnen Körperregionen (AIS) zeigte eine signifikante Korrelation mit Verletzungen des Beckens (Rs 0.216, p-0,05). Verletzungen in den anderen untersuchten Körperregionen (Abdomen, Becken, Extremitäten, Schädel, Thorax und Wirbelsäule) wiesen keine signifikante Korrelation zum Auftreten einer Pneumonie auf.

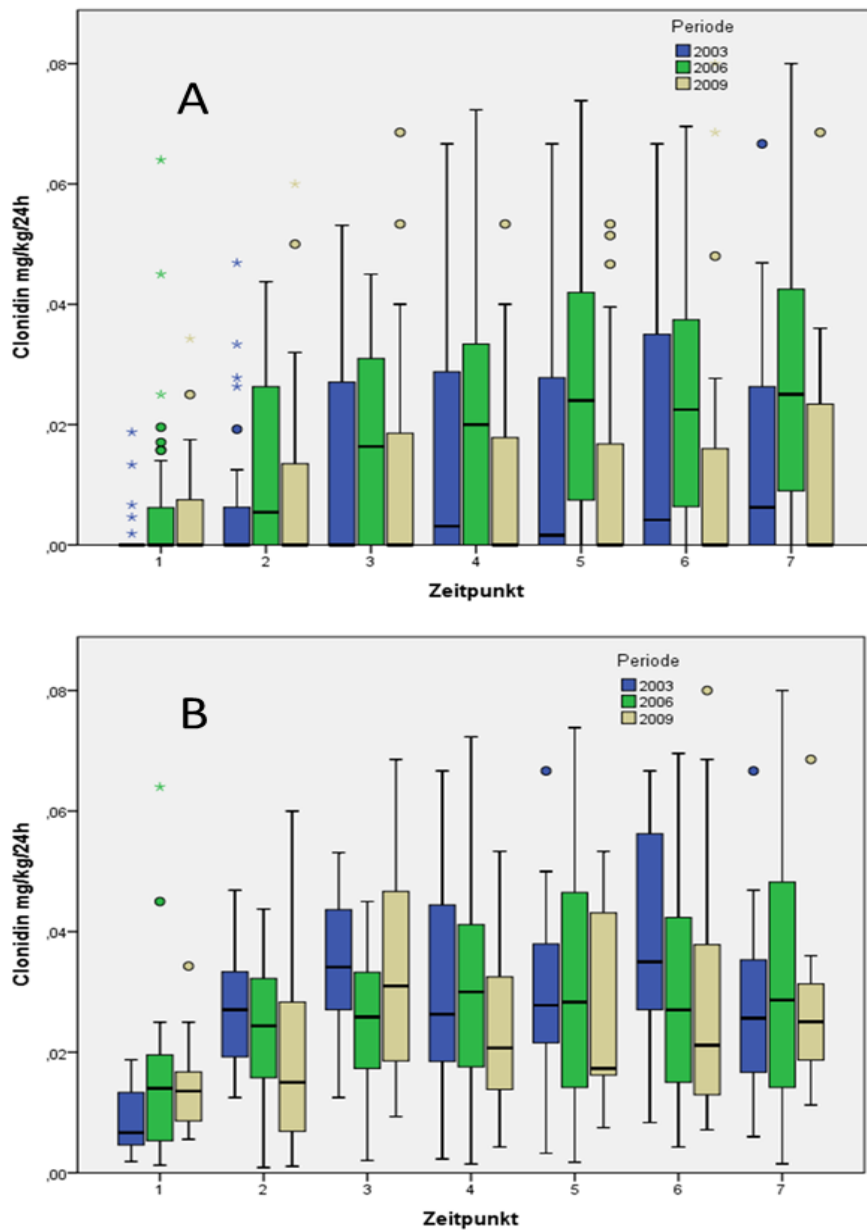
### 3.8. Sedierung

Die Sedierung wurde in den einzelnen Perioden entsprechend den Behandlungsprotokollen mit verschiedenen Sedierungstiefen und Kombinationen von Sedativa sowie deren verabreichten Dosen variiert. In 2006 wurden die Patienten tief sediert. Die Behandlung wurde 2009 mit dem Ziel weiterentwickelt, möglichst frühzeitig die Sedierung sowie den PEEP zu reduzieren und in eine assistierte Beatmung zu überführen.

In allen drei Perioden wurden folgende Medikamente eingesetzt: Clonidin, Midazolam, Propofol und Sufentanil. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden eine Berechnung der applizierten Menge in mg/kg/24h durchgeführt sowie nur Patienten in die Auswertung einbezogen, die tatsächlich mit dem entsprechenden Medikament behandelt wurden. Es werden im Folgenden die jeweiligen Werte an Tag 3 und Tag 5 sowie der Mittelwert der Gesamtmenge bis Tag 7 dargestellt.

#### 3.8.1. Clonidin

Der  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Agonist Clonidin wurde in allen Perioden eingesetzt (mit 91,9% am häufigsten in 2006), die Dosierung in den Perioden unterschied sich nicht signifikant (Abbildung 14).



#### Abbildung 14: Clonidindosierung

Dargestellt ist die Clonidindosierung (Median, mg/kg/d) aller Patienten (A) und der mit Clonidin behandelten Patienten (B) in den jeweiligen Perioden 2003, 2006 und 2009 bis Tag 7. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### 3.8.2. Midazolam

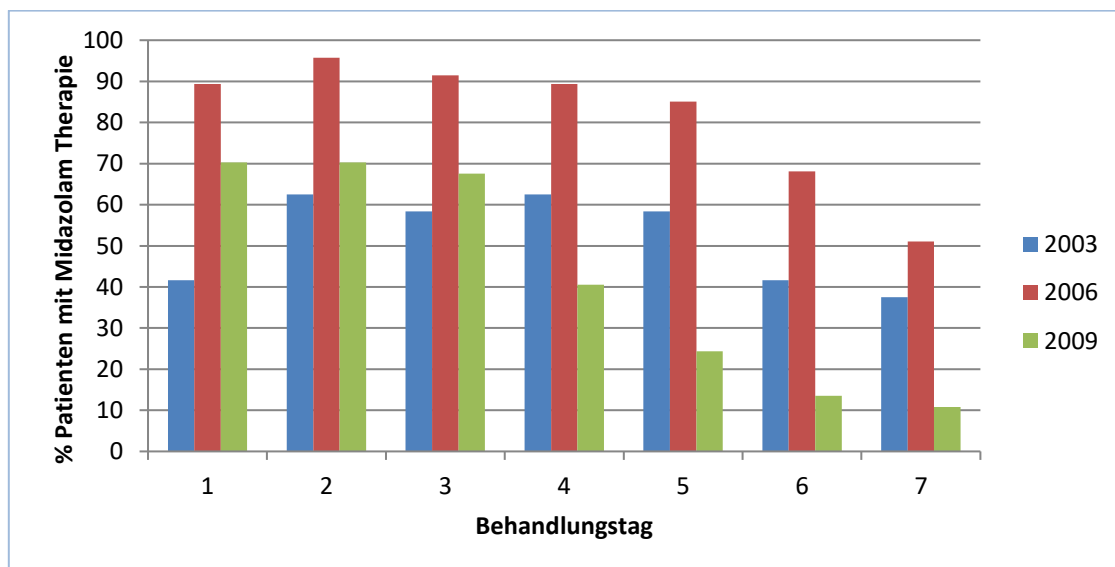
Das Benzodiazepin Midazolam wurde nach dem Behandlungsprotokoll in 2006 als Standardsedativum eingesetzt (> 80% behandelte Patienten bis Tag 5). In 2003 erhielten Midazolam 40-50% der Patienten bis Tag 7. In 2009 wurden zwar in den ersten drei Tagen etwa 70% der Patienten mit Midazolam behandelt, jedoch

erhielten im Zuge der Reduktion der Sedativa bis Tag 4 lediglich 40% und ab Tag 6 unter 20% der Patienten eine Midazolamtherapie (Tabelle 12 / Abbildung 15). Der Mittelwert der Summe über 7 Tage ist signifikant niedriger (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,002$ ) (Abbildung 16).

Periode	Tag 3 (behandelte Pat.) (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 5 (behandelte Pat.) (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 3 (alle Pat.) (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 5 (alle Pat.) (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	7d pro Tag Mittelwert mg/kg/d +/- Std.abw.	Summe 7d Mittelwert mg/kg/7d +/- Std.abw.
2003	2 1,58 2,5	1,81 0,75 2,67	1,54 0 2,08	0,69 0 2	0,60 0,22	10,02 6,56
2006	2,45 1,71 3	2,11 1,6 3,43	2,45 1,7 2,98	1,85 1,55 3,39	0,76 0,14	14,34 8,09
2009	2,31 0,94 3,03	2,02 1,69 2,17	1 0 2,77	0 0 0,8	0,52 0,18	8,85 7,89

**Tabelle 12: Midazolam**

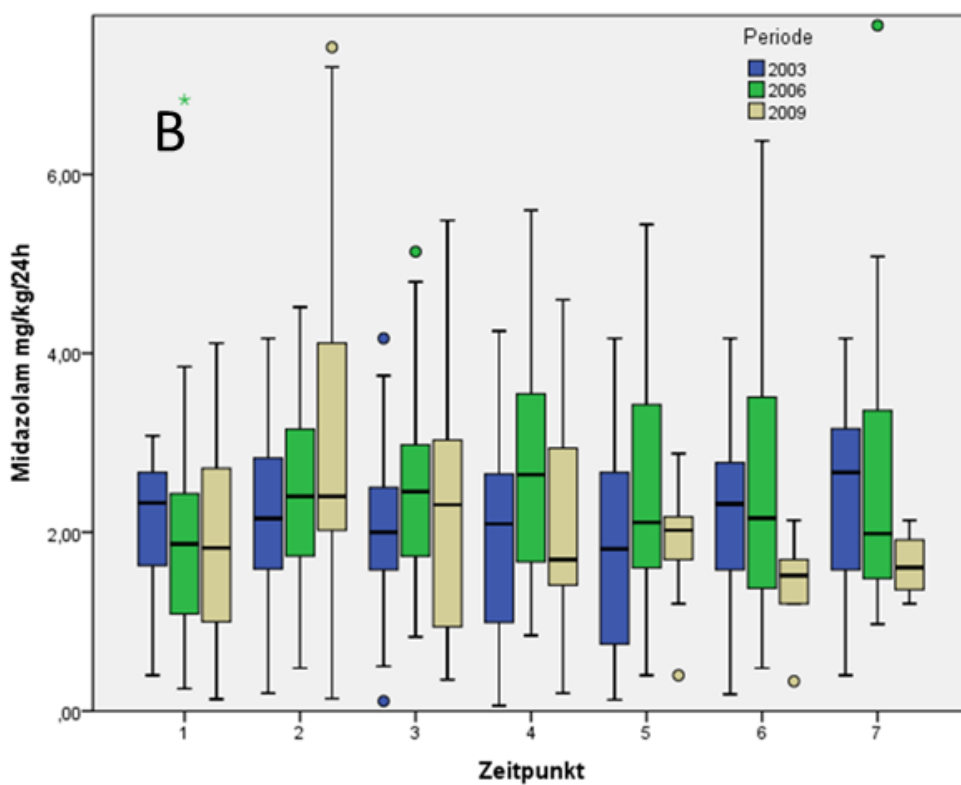
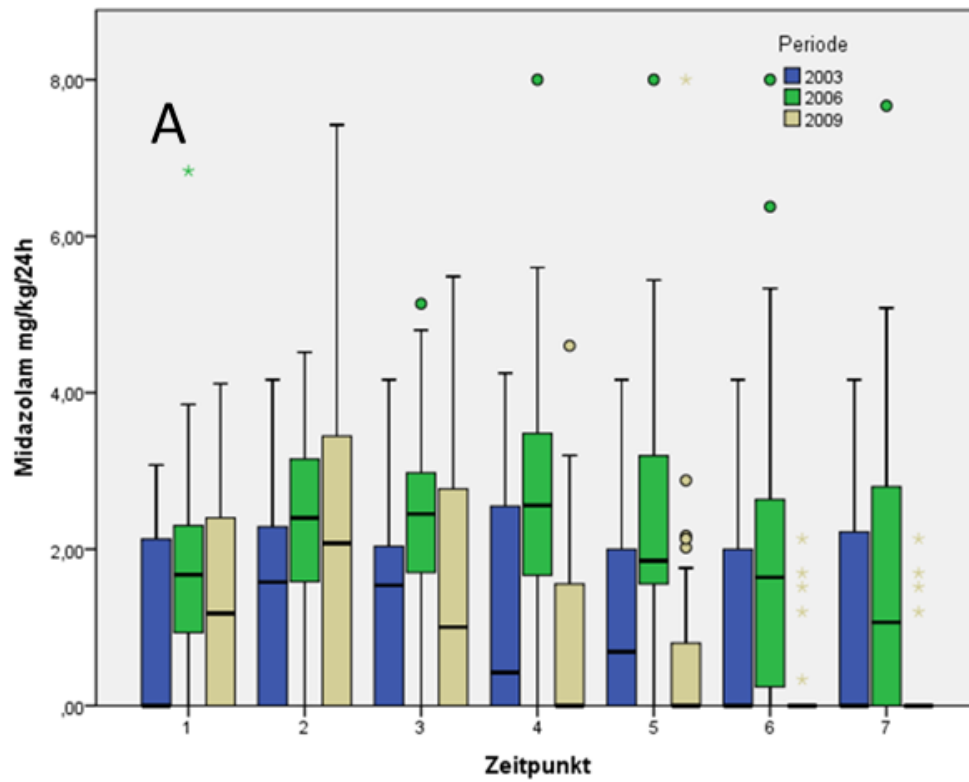
Dargestellt werden die Midazolamdosierungen an Tag 3 und Tag 5 (Median, QI/III, mg/kg/d) sowie Mittelwert der Summe bis Tag 7 und pro Tag in 7 Tagen der mit Midazolam behandelten Patienten sowie Tag 3 und 5 aller Patienten der drei Perioden. Der Mittelwert der Summe bis Tag 7 ist signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test;  $p=0,002$ ).



**Abbildung 15: behandelte Patienten mit Midazolam bis Tag 7**

Dargestellt ist der Anteil der mit Midazolam behandelten Patienten (%) bis Tag 7 in den Perioden 2003, 2006 und 2009





**Abbildung 16: Midazolamdosierung**

Dargestellt ist die Midazolamdosierung (Median, mg/kg/d) aller Patienten (A) und der mit Midazolam behandelten Patienten (B) in den Perioden 2003, 2006 und 2009 bis Tag 7

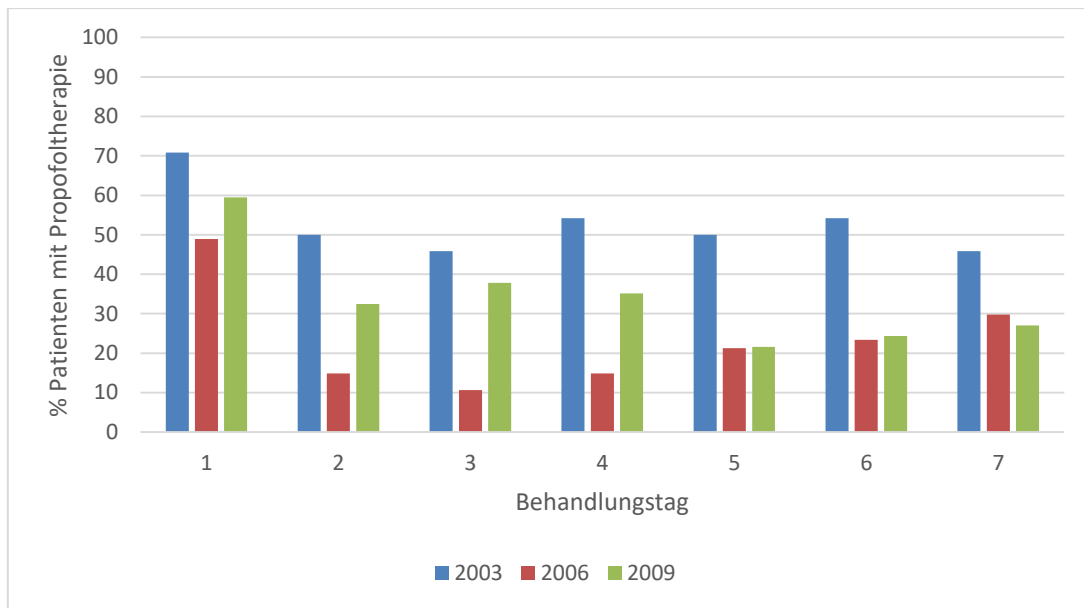
### 3.8.3. Propofol

Propofol wurde in 2003 entsprechend dem Behandlungsprotokoll als Standardsedativum eingesetzt. Innerhalb der ersten sieben Tage erhielten durchgehend mehr als 40% der Patienten Propofol (Abbildung 17). In 2006 gelangte es nur am ersten Behandlungstag zu einer nennenswerten Anwendung. In 2009 erhielten 20 bis 60% Propofol, jedoch in geringerer Dosierung als in 2003 und 2006. Der Mittelwert über sieben Tage (mg/kg/24h) sowie der Mittelwert der Summe über sieben Tage (mg/kg) ist 2006 signifikant niedriger als in den Vergleichsjahren (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ) (Tabelle 13).

Periode	Tag 3 (behandelte Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 5 (behandelte Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 3 (alle Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 5 (alle Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	7d pro Tag  Mittelwert mg/kg/d +/- Std.abw.	Summe 7d  Mittelwert mg/kg/7d +/- Std.abw.
2003	<b>55,56</b> 40 66,67	<b>43,13</b> 18,15 48,33	<b>0</b> 0 55,56	<b>8,29</b> 0 44,16	<b>39,73</b> 16,87	<b>187,71</b> 130,28
2006	<b>27,75</b> 14,5 51,2	<b>14,08</b> 6,15 19,2	<b>0</b> 0 0	<b>0</b> 0 0	<b>14,55</b> 13,38	<b>34,94</b> 39,47
2009	<b>32,91</b> 17,5 75,71	<b>42,01</b> 18,02 60,5	<b>0</b> 0 22,35	<b>0</b> 0 1,26	<b>29,61</b> 22,16	<b>105,05</b> 120,5

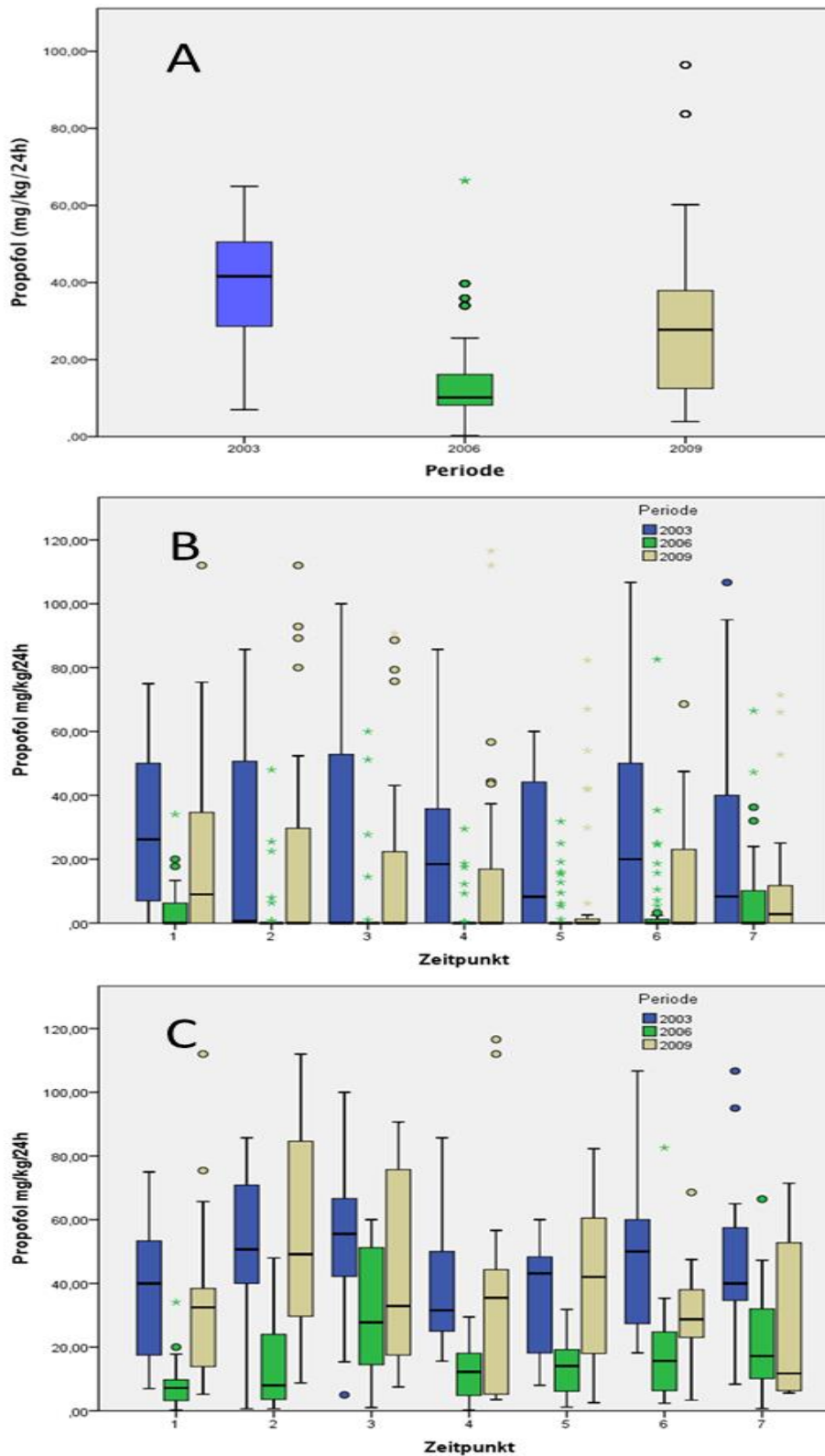
**Tabelle 13: Propofol**

Dargestellt werden die Propofoldosierungen an Tag 3 und Tag 5 (Median, QI/III, mg/kg/d) sowie der Mittelwert der Summe bis Tag 7 und pro Tag in 7 Tagen der mit Propofol behandelten Patienten sowie Tag 3 und 5 aller Patienten der drei Perioden



**Abbildung 17: behandelte Patienten mit Propofol bis Tag 7**

Dargestellt ist der Anteil der mit Propofol behandelten Patienten (%) bis Tag 7 in den Perioden 2003, 2006 und 2009



**Abbildung 18: Propofoldosierung**

Dargestellt sind die Propofoldosierungen im Median der drei Perioden (A), aller Patienten bis Tag 7 (B) und aller mit Propofol behandelten Patienten bis Tag 7 (C), jeweils in mg/kg/d

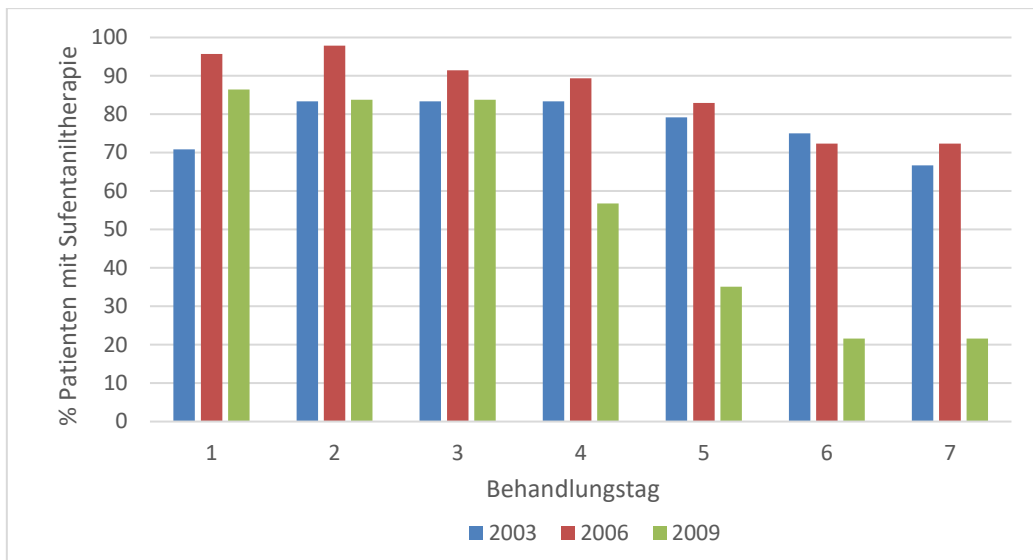
### 3.8.4. Sufentanil

Das Opioid Sufentanil wurde insbesondere in den ersten drei Behandlungstagen in allen drei Perioden eingesetzt. Im Zuge der Weiterentwicklung des Behandlungsprotokolls mit Ziel der frühzeitigen Spontanisierung der Beatmung in 2009 wurde sowohl die Behandlungsdosis als auch die Behandlungsdauer reduziert (Abbildung 19). Die Sufentanilgabe konnte sowohl pro Tag sowie als Summe über 7 Tage (jew. mg/kg/24h) von 2003 bis 2009 signifikant gesenkt werden (Kruskal-Wallis-Test; p=0,000) (Tabelle 14 / Abbildung 20: Sufentanil).

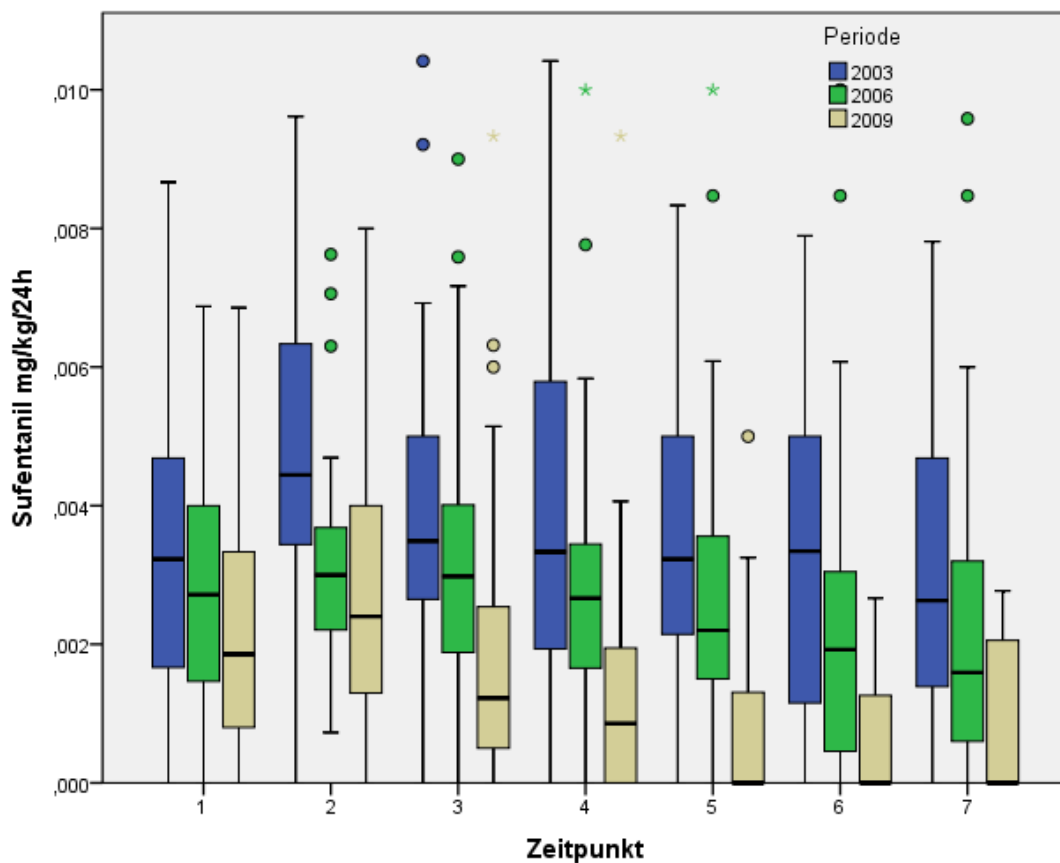
Periode	Tag 3 (behandelte Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 5 (behandelte Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 3 (alle Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	Tag 5 (alle Pat.)  (Median, mg/kg/24) Quartil I/III	7d pro Tag  Mittelwert mg/kg/d +/- Std.abw.	Summe 7d  Mittelwert mg/kg/7d +/- Std.abw.
2003	<b>0,0038</b> 0 0,1	<b>0,0039</b> 0 0,01	<b>0,0035</b> 0 0,01	<b>0,0032</b> 0 0,01	<b>0,0042</b> 0,0014	<b>0,026</b> 0,012
2006	<b>0,003</b> 0 0	<b>0,0024</b> 0 0	<b>0,003</b> 0 0	<b>0,0022</b> 0 0	<b>0,003</b> 0,0018	<b>0,019</b> 0,013
2009	<b>0,0014</b> 0 0	<b>0,0017</b> 0 0	<b>0,0012</b> 0 0	<b>0</b> 0 0	<b>0,0024</b> 0,0016	<b>0,01</b> 0,008

**Tabelle 14: Sufentanil**

Dargestellt werden die Sufentanildosierungen an Tag 3 und Tag 5 (Median, QI/III, mg/kg/d) sowie der Mittelwert der Summe bis Tag 7 und pro Tag in 7 Tagen der mit Sufentanil behandelten Patienten sowie Tag 3 und 5 aller Patienten der drei Perioden



**Abbildung 19: Anteil der mit Sufentanil behandelten Patienten in % bis Tag 7**



**Abbildung 20: Sufentanil**

Dargestellt ist die Sufentanilgabe (Median, mg/kg/d) aller mit Sufentanil behandelten Patienten in den jeweiligen Perioden 2003, 2006 und 2009 bis Tag 7

### 3.8.5. Sedierung und Pneumonie

Bei der Untersuchung einer Korrelation zwischen dem Auftreten einer Pneumonie und der applizierten Sedierung (Summe bis Tag 7, mg/kg) war lediglich Midazolam signifikant mit einer Pneumonie korreliert (Mann-Whitney-U-Test;  $p=0,024$ ). Für die verwendeten Sufentanil-Dosierungen konnte eine Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Entwicklung einer Pneumonie festgestellt werden.

Unter dem Aspekt der zunehmend reduzierten Beatmungsdauer zwischen den Jahren 2003, 2006 und 2009 zeigte sich keine Korrelation zwischen der Entwicklung einer Pneumonie und der Sedierung bis Tag 5.

### 3.9. Bilirubin

Eine Leberdysfunktion kann durch eine Intensivtherapie auftreten, die durch eine Erhöhung des Serum-Bilirubin-Spiegels (Bilirubin  $>1,2\text{mg/dl}$ ), als laborchemischer Marker, nachgewiesen werden kann. Die Häufigkeit einer Leberdysfunktion war in den Zeiträumen bis Tag 7, Tag 5-8 und bis Tag 14 von 2003 zu 2006 signifikant zunehmend und auf die niedrigste Häufigkeit 2009 abfallend, wie in Tabelle 15 dargestellt (Kruskal-Wallis-Test  $p<0,001$  sowie Kolmogorov-Smirnov-Test  $p<0,001$ ) (Abbildung 21).

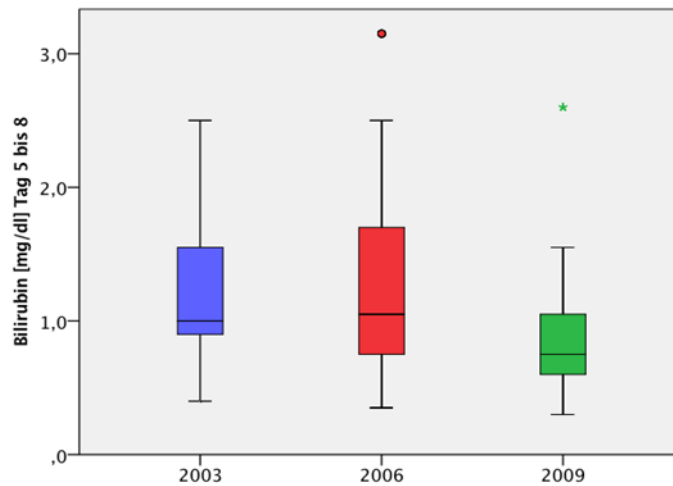
Die Höhe des Serum-Bilirubin-Spiegels (Median, mg/dl) bis Tag 7 und Tag 5-8 korrelierte signifikant mit der Letalität ( $R_s$  0,226 bzw. 0,213;  $p<0,05$ ). Die Letalität korreliert ebenso mit dem Auftreten einer Leberdysfunktion sowie entsprechend einem steigenden SOFA-Score ( $R_s$  0,267,  $p>0,01$ ; 2-seitiger Fischer-Exact-Test;  $p<0,05$ ).

A: bis Tag 7			Periode			
			2003	2006	2009	
Bilirubin gesamt	Median		0.90	1.00	0.70	
	Quartil I		0.60	0.70	0.50	
	Quartil III		1.30	1.70	1.00	
	Anzahl		157	306	222	
Bilirubin Gruppe	0	Anzahl	103	180	183	
		(%)	65,6%	58,8%	82,4%	
	1	Anzahl	35	68	28	
		(%)	22,3%	22,2%	12,6%	
	2	Anzahl	19	47	10	
		(%)	12,1%	15,4%	4,5%	
	3	Anzahl	0	6	0	
		(%)	0,0%	2,0%	0,0%	
	4	Anzahl	0	5	1	
		(%)	0,0%	1,6%	0,5%	
	B: bis Tag 14			Periode		
				2003	2006	2009
Bilirubin ges	Median		0.90	1.10	0.70	
	Quartil I		0.60	0.70	0.50	
	Quartil III		1.40	1.70	1.10	
	Anzahl		271	509	307	
Bilirubin Gruppe	0	Anzahl	177	288	239	
		(%)	65,3%	56,6%	77,9%	
	1	Anzahl	44	114	41	
		(%)	16,2%	22,4%	13,4%	
	2	Anzahl	45	83	15	
		(%)	16,6%	16,3%	4,9%	
	3	Anzahl	5	10	11	
		(%)	1,8%	2,0%	3,6%	
	4	Anzahl	0	14	1	
		(%)	0,0%	2,8%	0,3%	

**Tabelle 15: Bilirubin bis Tag 7 und 14**

Der Bilirubinspiegel im Serum (Median, mg/dl) unterscheidet sich in den drei Perioden signifikant. Dargestellt ist ergänzend die Verteilung der Patienten (Behandlungstage) gemäß SOFA-Score bis Tag 7 (A) und 14 (B), Bilirubin Gruppe 0: Bilirubin <1,2mg/dl; Gruppe 1: 1,2-1,9mg/dl; Gruppe 2: 2,0-5,9mg/dl; Gruppe 3: 6,0-11,9mg/dl; Gruppe 4: ≥ 12,0mg/dl





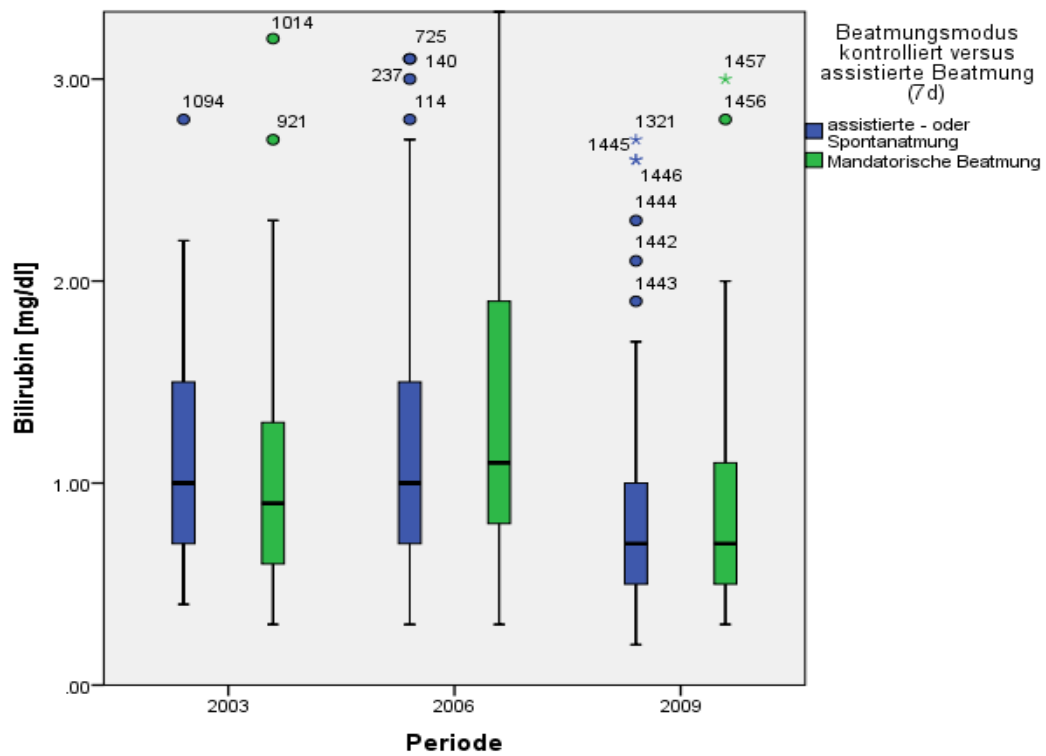
		Periode		
		2003	2006	2009
Bilirubin ges	Median	1.10	1.10	.80
	Perzentil 25	.80	.80	.60
	Perzentil 75	1.50	1.65	1.10

**Abbildung 21: Bilirubin Tage 5-8**

Dargestellt ist der Bilirubinspiegel im Serum (Median, mg/dl) der Tage 5-8 mit signifikanter Reduktion in 2009 (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ).

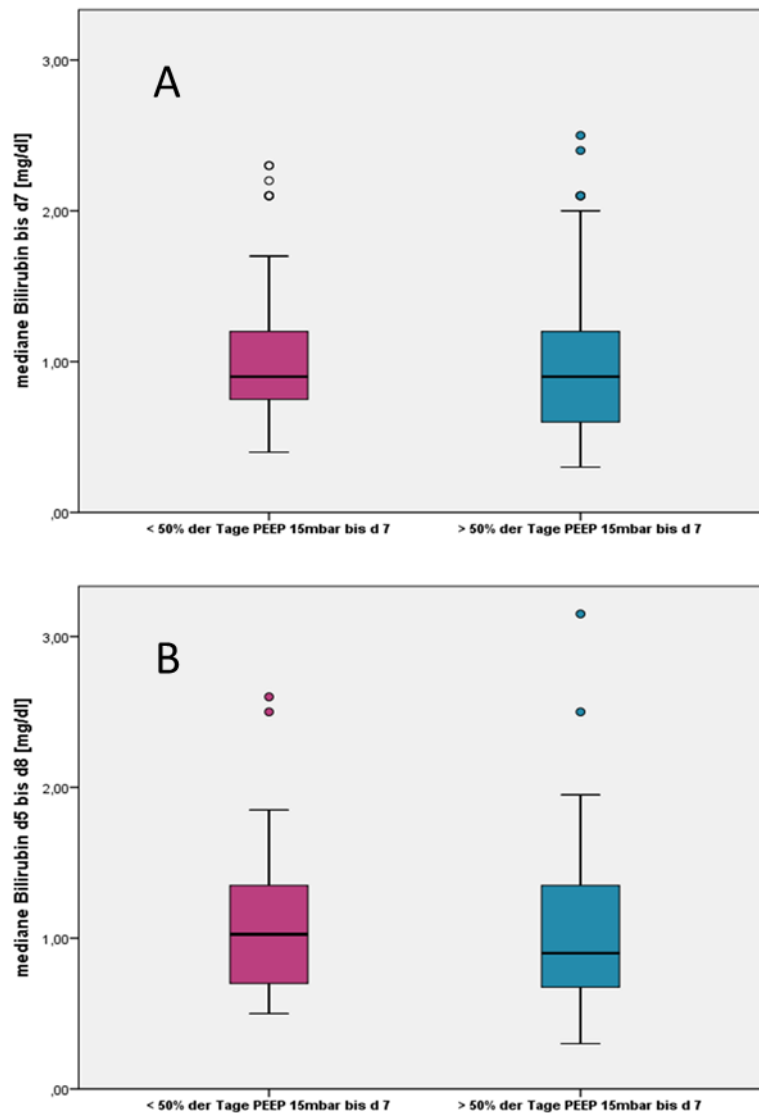
### 3.9.1. Bilirubin und Beatmung

Einerseits kann der gewählte Beatmungsmodus (assistierte Spontanatmung vs. mandatorische Beatmung) eine Leberdysfunktion induzieren, andererseits kann dies auch durch eine Beatmung mit hohen PEEP-Werten ausgelöst werden. Im Vergleich der Höhe des Bilirubins bis Tag 7 und der Tage 5-8 in Abhängigkeit zum angewendeten Beatmungsmodus bis Tag 5 (jeweils >50% der jeweiligen Beatmungsform) konnte weder in der jeweiligen Periode, noch im Vergleich der Jahre 2003, 2006 und 2009 untereinander ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Abbildung 22). Ebenfalls fand sich keine Korrelation zu den angewendeten PEEP-Werten von 15mbar in den ersten sieben Tagen (Abbildung 23).



**Abbildung 22: Bilirubin und Beatmungsform**

Die Höhe des Bilirubinspiegels im Serum in Bezug auf eine kontrollierte oder assistierte/Spontanatmung in den Jahren 2003, 2006 und 2009 zeigt keine signifikanten Unterschiede.



### Abbildung 23: Bilirubin und PEEP

Die Mediane des Bilirubins in den Behandlungstagen 1 bis 7 (A) und 5-8 (B) im Verhältnis zur PEEP-Anwendung mit 15mbar größer oder kleiner 50% in den ersten sieben Tagen weisen keinen signifikanten Unterschied auf.

### 3.9.2. Bilirubin und Pneumonie

Zwischen dem Auftreten einer Leberdysfunktion bis Tag 7 (Serumbilirubinspiegel >1,2mg/dl) oder der Höhe des Serumbilirubinspiegels bis Tag 7 bzw. Tag 5-8 (mg/dl,Median) konnte statistisch keine Korrelation mit der Entwicklung einer Pneumonie nachgewiesen werden (jew. Spearman-Rho;  $p < 0,05$ ).

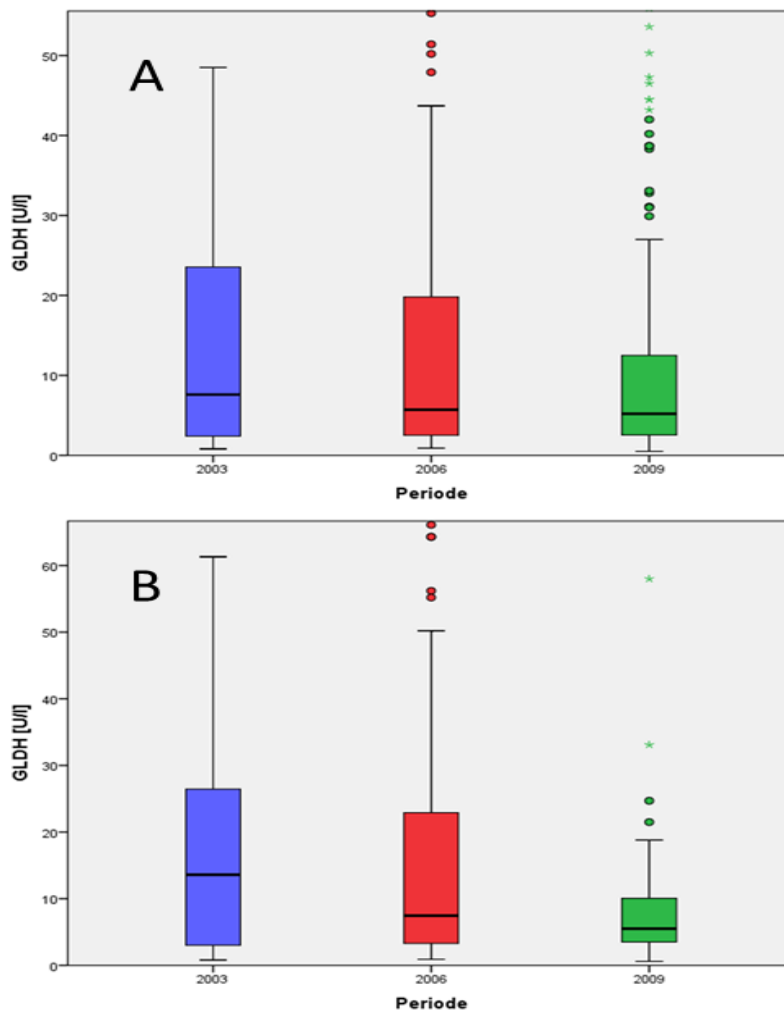
### 3.10. Untersuchung weiterer Parameter: Leberenzyme, Synthese- und Cholestaseparameter

Die erhobenen Laborwerte von Leberenzymen, der Synthese- und der Cholestaseparameter der ersten sieben Behandlungstage wurden auf Unterschiede in der Höhe des Serums über die drei Perioden 2003, 2006 und 2009 untersucht. Statistisch konnten für die GPT, GOT, AP sowie die GLDH keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die GGT ( $p=0,006$ ), CHE ( $p<0,001$ ), TPZ ( $p=0,001$ ) sowie das AT ( $p<0,001$ ) waren signifikant abnehmend (Kruskal-Wallis;  $p<0,05$ ) (Tabelle 16).

Die Glutamatdehydrogenase (GLDH) ist vor allem bei Ischämie, toxischem Schaden und Stauungsleber erhöht, daher erfolgt hierzu eine differenzierte Betrachtung und Auswertung. Die GLDH (Median, U/l) ist in den drei Perioden mit 7,6 U/l in 2003, 5,7 U/l in 2006 und 5,2 U/l in 2009 ist nicht signifikant unterschiedlich, jedoch in allen drei Perioden erhöht (Normwert für Männer 4 und Frauen 3 U/l). In den Tagen 5-8 kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, dennoch zeigt sich mit einem Median von 13,6 U/l in 2003, 7,5 U/l in 2006 und 5,5 U/l in 2009 ein tendenzieller Unterschied. Die Werte sind zur besseren Ansicht bis 60 U/l reduziert (Abbildung 24).

		Periode		
		2003	2006	2009
<b>GPT (U/l)</b>	Median	59	53	50
	Quartil I	31	32	30
	Quartil III	104	90	85
<b>GOT (U/l)</b>	Median	58	63	62
	Quartil I	37	43	39
	Quartil III	94	108	117
<b>GGT (U/l)</b>	Median	62	54	30
	Quartil I	21	26	20
	Quartil III	151	115	59
<b>AP (U/l)</b>	Median	68	61	56
	Quartil I	46	39	43
	Quartil III	112	101	80
<b>GLDH (U/l)</b>	Median	9,5	7,6	5,7
	Quartil I	3,0	3,2	2,7
	Quartil III	23,7	22,8	13,5
<b>CHE (U/l)</b>	Median	3,5	3,2	3,2
	Quartil I	2,8	2,4	2,6
	Quartil III	4,5	4,2	4,1
<b>TPZ (%)</b>	Median	70	67	67
	Quartil I	62	55	59
	Quartil III	77	74	75
<b>ATIII (%)</b>	Median	85	71	70
	Quartil I	72	58	57
	Quartil III	104	82	85

**Tabelle 16: Laborwerte von Leberenzymen, der Synthese- und Cholestaseparameter bis Tag 7**



**Abbildung 24: GLDH**

Die GLDH (Median, U/l) bis Tag 7 (A) und Tag 5-8 (B) in den drei Perioden ist nicht signifikant unterschiedlich, jedoch in allen drei Perioden erhöht und reduziert sich bis 2009 tendenziell.

### 3.11. Multivariate Analyse: Transfusion, ISS, Alter, Kalorien, Ppeak und Pneumonie

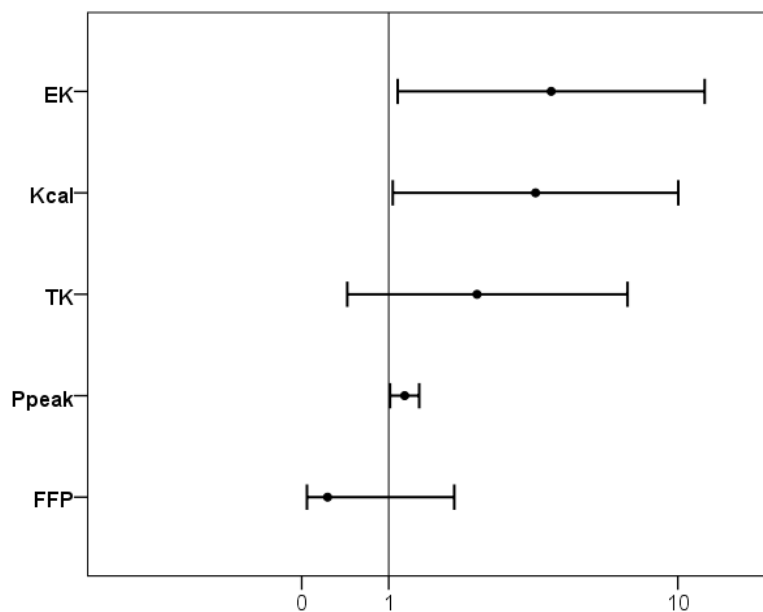
Die multivariate Analyse mit der Entwicklung einer Pneumonie als abhängigem Faktor, adjustiert auf das Alter der Patienten sowie den ISS (Schweregrad der Verletzung), ergab, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten am ersten Behandlungstag (Odds ratio (OR) 3,646), der Spitzenbeatmungsdruck ( $P_{Peak}$ ) (OR 1,135) sowie die in Summe verabreichten Kalorien (gewichtet ab 5000kcal in den ersten fünf Tagen, OR 3,219) unabhängige Risikofaktoren darstellen. Auch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden (OR 2,02,

95% CI 0,609; 6,697) (Tabelle 17 / Abbildung 25). Eine Gesamtkalorienmenge pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag oberhalb des Mittelwerts von 13 in den ersten 5 Tagen ist mit einer Odds Ratio von 2,509 ebenfalls als Risikofaktor anzusehen, jedoch mit  $p=0,056$  knapp unter dem Signifikanzniveau.

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		Signifikanz
		Unterer Wert	Oberer Wert	
FFP	0,372	0,082	1,686	0,200
TK	2,020	0,609	6,697	0,250
EK	3,646	1,074	12,383	0,038
$P_{peak}$	1,135	1,010	1,275	0,033
Kcal	3,219	1,033	10,034	0,044

**Tabelle 17: Multivariate Untersuchung**

Multivariate Analyse von FFP, TK, EK, mittlerer Beatmungsspitzenwert der ersten 7 Tage ( $P_{peak}$ ) und Gesamtkalorien (</>5000kcal bis Tag 5) mit Pneumonie als abhängiger Faktor, adjustiert auf das Alter der Patienten.



**Abbildung 25: Multivariate Analyse zur Entwicklung einer Pneumonie**

Dargestellt ist die Odds Ratio, eine Pneumonie zu entwickeln, adjustiert auf Alter der Patienten und ISS. Dargestellte Parameter sind die Gaben von Erythrozytenkonzentraten (EK) am ersten ICU-Tag, Kalorien (Gesamtkalorien enteral und parenteral), die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK), der Beatmungsspitzenwert ( $P_{peak}$ ) und die Gabe von Blutplasma (Fresh Frozen Plasma/FFP).

## 4. Diskussion

Patienten mit Mehrfachverletzungen in Folge eines Traumas erleiden zu über 40% eine relevante Verletzung des Thorax. Sowohl durch das Trauma mit Verletzung der Lunge als auch durch die intensivmedizinische Behandlung mit künstlicher Ernährung und Sedierung besteht während des intensivstationären Aufenthalts ein hohes Risiko, eine Pneumonie oder eine Leberdysfunktion zu entwickeln.

Auf der anästhesiologisch-operativen Intensivstation der Universitätsklinik Frankfurt am Main wurde deshalb seit 2003 an einem standardisierten Protokoll zur optimalen Versorgung von Patienten mit thorakalen Verletzungen gearbeitet, das über die Folgejahre modifiziert wurde. Während dieser standardisierten Versorgung der Patienten mit einem Thoraxtrauma wurden die Unfallopfer in den drei Untersuchungsperioden (2003, 2006, 2009) unterschiedlich hinsichtlich Ernährung und Sedierung behandelt. Die vorliegende Arbeit ist ein Teil von zwei Promotionsarbeiten, die auf gleicher Datenbasis unterschiedliche Fragestellungen untersuchten. In der Promotionsschrift von Herrn Daniel Gill-Schuster sind die Ergebnisse zur Evaluation der Beatmung und Transfusion in Abhängigkeit zur Entwicklung einer Pneumonie untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Therapiestandards der drei Untersuchungsjahre an 108 Patienten wissenschaftlich retrospektiv zu überprüfen, unter dem primären Fokus auf der Entwicklung einer Pneumonie und / oder Leberdysfunktion in Abhängigkeit der Ernährung und Sedierung.

Über den Beobachtungszeitraum wurde die parenterale Ernährung zugunsten des frühenteralen Kostaufbaus reduziert. In Korrelation zur Reduktion der Gesamtkalorien bzw. entsprechend den verabreichten Kalorien pro kg KG/d reduzierte sich der Anteil an Patienten mit einer Leberdysfunktion im Jahre 2009, während für die Höhe des PEEP sowie die Beatmungsform kein Einfluss auf die Leber nachgewiesen werden konnte. Als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Pneumonie zeigte sich zusätzlich die Ernährung mit kumulativ > 5000 kcal in den ersten fünf Behandlungstagen.



Für die Interpretation der Ergebnisse ist der Vergleich der demographischen Daten des untersuchten Kollektives wie Alter und Geschlecht mit den Daten der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) relevant. Diese Daten waren im Wesentlichen ähnlich. Im Einzelnen war das Alter der Patienten im Zeitraum 2003 mit im Mittel 36 Jahren leicht unterhalb des Durchschnittsalters der DGU-Trauma-Datenbank (41,7 Jahre), in den Jahren 2006 (44 Jahre) und 2009 (46 Jahre) lagen sie im Durchschnitt der Altersverteilung (DGU: 2006: 43,1 Jahren; 2009: 45,5 Jahren) [51]. Patienten mit einem Polytrauma sind überwiegend männlichen Geschlechts, so dokumentiert in den Jahresberichten gemäß DGU mit einem Anteil der Männer in allen drei untersuchten Jahren von 72%, in unserer Untersuchungspopulation in den drei Jahren mit 66%, 83,3% und 2009 mit 62,2%.

Die Verletzungsschwere des untersuchten Kollektivs (IS-Score 42, 36 und 36 Punkten in den Jahren 2003, 2006 und 2009) war im Vergleich mit den vorliegenden Daten der DGU-Datenbank deutlich höher (24,3, 24,5 und 24,9 Punkten in den Jahren 2003, 2006 und 2009) [52]. Dies kann Folge der Einschlusskriterien sein, da nur Patienten mit einem AIS Thorax  $\geq 3$  in der Arbeit berücksichtigt wurden. Der Anteil an Patienten mit einer abdominellen Verletzung betrug in der DGU-Trauma-Datenbank gemäß den Jahresberichten für 2003 21,4%, für 2006 20% und für 2009 19,2% [53][54][55]. Unsere Patienten liegen mit einem AIS Abdomen  $\geq 3$  von 50%, 28,3% und 13,5% in 2003 und 2006 deutlich über denen der DGU-Datenbank, in 2009 jedoch darunter.

Bezüglich des Behandlungsergebnisses lag die mittlere Letalitätsrate in der DGU-Trauma-Datenbank im Vergleich zu unserem Kollektiv höher: 2003 bei 16,9%, 2006 bei 12,8% und 2009 bei 13,5%; bei unseren Patienten mit einer höheren Verletzungsschwere im Jahr 2003 14,9%, im Jahr 2006 10,8% und im Jahr 2009 8,3%. Insofern ist die Gesamtverletzungsschwere wie auch der Anteil an Patienten mit einer Verletzung des Abdomens (2003 und 2006) höher als im DGU Durchschnitt bei niedrigerer Letalität. Die niedrigere Letalität lässt sich aber nicht mit dem geringfügig niedrigeren Alter der Patienten erklären. Möglicherweise ist dies ein Hinweis, dass neben dem Schockraummanagement und der unfallchirurgischen Versorgung das

implementierte Behandlungskonzept positiv zum Überleben der Patienten beigetragen haben könnte. Nicht sicher auszuschließen ist jedoch, dass die niedrigere Letalität ggf. mit einem niedrigeren Anteil an schweren Schädelhirntraumata (SHT) in den Jahren 2006 und 2009 zusammenhängt (DGU 2003 AIS  $\geq 3$  60% SHT (in diesem Kollektiv 58,3%), DGU 2006 SHT 60,7% (in diesem Kollektiv 43,7%) DGU 2009 SHT 58,4% (in diesem Kollektiv 43,2%), da ein Schädelhirntrauma die Letalität in der frühen Phase nach einem Polytrauma negativ beeinflusst [56].

Neben der im Vergleich niedrigeren Letalität zeigte sich in unserem Kollektiv auch eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation (siehe Promotion Daniel Gill-Schuster). Einer der entscheidenden Faktoren für die Verweildauer der Patienten in der Intensivstation ist die Beatmungsdauer. Die Beatmungsdauer konnte in unserem Patientenkollektiv signifikant reduziert werden (ISS 26 bis 50 Punkte: 2003: 17 Tage, 2006: 12 Tage und 2009: 9 Tage; siehe Promotion Daniel Gill-Schuster). Der Vergleich mit den Daten der DGU Trauma Datenbank zeigt, dass die Patienten im Jahr 2003 9,7 Tage beatmet waren, im Jahr 2006 im Mittel 9,2 Tage und im Jahr 2009 im Mittel 8,7 Tage. In der vergleichbaren Gruppe der Patienten mit einem IS-Score von 16-25 Punkten lag im Jahr 2006 die Beatmungszeit noch über der mittleren Beatmungszeit der DGU-Trauma-Datenbank, jedoch im Jahr 2009 mit im Median 4 Tagen Beatmungszeit weit unter der Beatmungszeit von 8,7 Tagen der DGU. Betrachtet man die schwerer verletzten Patienten mit einem IS-Score von 26-50 Punkten zeigt sich, dass im Jahr 2003 mit 17 Tagen und 2006 mit 12 Tagen auch hier erwartungsgemäß die Beatmungszeiten oberhalb des DGU-Niveaus lagen. Im Beobachtungsjahr 2009 wurde mit im Median 9 Tagen Beatmungszeit bei schwerer Verletzung der Patienten der Durchschnitt der DGU Trauma-Datenbank erreicht. Dies ist hervorzuheben, da in der Literatur z.B. von Wurm et al. für Patienten mit einem Thoraxtrauma eine 1,2 Tage längere Beatmungszeit angegeben wird im Vergleich zu Patienten ohne eine Verletzung des Thorax [57]. Auch Bardenheuer et al. wiesen bei 2069 Patienten mit Lungenkontusion (AIS Thorax  $>3$ ) eine längere Beatmungszeit, Intensiv- und Krankenhausverweildauer als bei Patienten mit keiner oder geringer Verletzung des Thorax nach (AIS Thorax  $<3$ ). Die Verletzungsschwere der Patienten lag mit  $22,2 \pm 13,1$  Punkten deutlich unter denen des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs [58].

Ein relevanter Faktor für die Länge der Verweildauer auf der Intensivstation ist die Entwicklung einer Pneumonie [59, 60]. Weiterhin stellt die Entwicklung einer Pneumonie eine der relevantesten Komplikationen für Patienten mit einem Thoraxtrauma dar [61-63].

Das allgemeine Risiko, eine Pneumonie auf der Intensivstation zu entwickeln, hängt dabei von unterschiedlichen Faktoren ab, wie die Länge der Beatmungszeit [64, 65], ein hohes Atemzugvolumen [40, 66], die Dauer und die Tiefe der Sedierung [67] sowie die Ernährung [40]. In den Auswertungen von Daniel Gill-Schuster wird eine primäre Steigerung der Pneumonieraten von 2003 auf 2006 gefolgt von einer Reduktion im Jahr 2009 durch das Behandlungskonzept unter das Ausgangsniveau 2003 dargestellt. Die Verletzungsschwere, nach IS-Score sowie nach AIS-Thorax beurteilt, zeigte ebenso wie das Auftreten einer Leberdysfunktion, keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln [66].

Zwei Faktoren, die in dieser Arbeit näher untersucht wurden, sind die Ernährung und die Sedierung. Die Sedierung ist, wie oben beschrieben, einer der relevanten Faktoren für die Entwicklung einer Pneumonie. In den hier untersuchten drei Perioden wurde die Sedierung unterschiedlich variiert. Entgegen der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wurde die Sedierungstiefe in 2003 und zum Teil in 2006 nicht nach einem Scoringssystem, z. B. der „Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)“ bewertet, dokumentiert oder angepasst. Des Weiteren sollte gemäß aktuellen Empfehlungen eine tiefe Sedierung, die in den Jahren 2003 und 2006 erfolgte, lediglich wenigen speziellen Indikationen vorbehalten sein und das Weaning so früh wie möglich erfolgen, um ein besseres Ergebnis zu erreichen [68].

Die Betrachtung der Sedierungsdaten des hier untersuchten Kollektives muss unter dem Vorbehalt erfolgen, dass das Behandlungskonzept multimodal erfolgte, d. h. im Sinne einer 72h Beatmung mit einem PEEP von 15mbar in 2006 erforderte entsprechend eine längere Sedierung. Die Reduktion der Beatmungsdauer stellt aber per se einen Faktor zur Reduktion von ventilatorassoziierten Pneumonien dar [69-72].

In unserer Patientengruppe war eine Korrelation zwischen der Summe des verabreichten Midazolams in den ersten sieben Tagen (mg/kg/d) und dem Auftreten einer Pneumonie signifikant. In 2006 wurde Midazolam als Hauptsedativum unter Reduktion des Propofols verwendet, es traten jedoch keine signifikant höheren Pneumonien im Vergleich der drei Perioden auf. Propofol als Sedativum hatte keinen Einfluss auf die Pneumonierate.

Clonidin wurde als Anxiolytikum in allen drei Perioden unterstützend mit ähnlichen Dosierungen eingesetzt und korrelierte nicht mit der Rate an Pneumonien. Als Analgetikum wurde Sufentanil in den Jahren 2003 und 2006 analog zur längeren Beatmungsdauer verabreicht und im Jahr 2009 bereits ab Tag 4 ausgeschlichen.

Ein Vergleich mit der Literatur stützt die negativen Ergebnisse zum Einsatz des Midazolams. So untersuchten Fraser et al. in sechs verschiedenen Studien, die 1235 Patienten einschlossen, den Einfluss einer benzodiazepingeführten im Vergleich zu einer nicht-benzodiazepingeführten Sedierung auf die Beatmungsdauer, das Auftreten eines Delirs, das Outcome und die Mortalität von Intensivpatienten. Die Beatmungs- und die Intensivbehandlungsdauer konnte unter einer Nicht-Benzodiazepin-Sedierung um 1,9 bzw. 1,62 Tage gesenkt werden. Das Risiko eines Delirs sowie die Kurzzeit-Mortalität blieben gleich [73]. Da in unserer Kohorte kein Delir-Score durchgängig erhoben wurde, konnten hier keine weitergehenden Untersuchungen erfolgen.

Weitere negative Nebenwirkungen von Midazolam wurden durch Weinbroum et al. beschrieben: nach initialer Gabe von Midazolam folgte eine Senkung des spontanen Atemminutenvolumens um 25% bei 45% seiner untersuchten Patienten, bei Propofol lediglich bei 26% [74]. Ein Effekt, den wir nicht direkt untersuchen konnten, der aber ggf. eine weitere Rolle in der schnelleren Extubation der Patienten gespielt haben könnte, ist in einer Studie von Dale et al. durch die Einführung eines Sedierungsprotokolls und die darin festgelegte Untersuchung nach RASS sowie die möglichst zügige Reduktion der Gesamtsedativa beschrieben. Im Ergebnis konnten hier insbesondere die

Midazolamgabe um 34,8% und die Dauer der maschinellen Beatmung um 17,6% gesenkt werden [75].

In Zusammenschau der Datenlage in der Literatur kann die in unserem Kollektiv dokumentierte Reduktion des Midazolams ein Faktor sein, der zur Verkürzung der Intensivverweildauer beigetragen hat. Die Reduktion des Sufentanils in 2009 erklärt sich auch aufgrund der gezielt früheren Extubation im Vergleich zu den Jahren 2003 und 2006. Einhergehend mit der Reduktion der Sedativa in 2009 konnten die Beatmungszeit und die Intensivverweildauer gesenkt werden.

Neben der Sedierung ist auch die Ernährung ein relevanter Faktor, der mit dem Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln, assoziiert ist [39, 76, 77]. Ein schlechter Ernährungszustand korreliert während eines klinischen Aufenthalts mit einer erhöhten Morbidität und Letalität; ebenso kann nach Felber eine Hyperalimentation im Stoffsstoffwechsel nach erlittenem Polytrauma zu Komplikationen und Bakteriämien führen [78]. Nach den aktuellen ESPEN-Leitlinien ist eine kalorische Ernährung um 25 kcal/kg KG/d empfohlen, es wird jedoch nicht darauf eingegangen, wann, wie schnell oder auf welche Weise diese erfolgen soll [39]. Die aktuelle Leitlinie „Parenterale Ernährung“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin empfiehlt für die Intensivmedizin den Verzicht auf eine parenterale Ernährung, falls eine enterale Ernährung möglich ist oder in 5-7 Tagen nach Behandlungsbeginn voraussichtlich vollständig möglich sein wird. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut empfiehlt, eine enterale der parenteralen Ernährung zur Prävention einer nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie vorzuziehen [79]. Auch Patienten, die <5 Tage nicht ausreichend enteral ernährt werden können, sollten keine zusätzliche parenterale Ernährung erhalten. Falls eine parenterale Ernährung erfolgt, sollte eine Mischung aus etwa 60% Kohlenhydratenergie zu 40% Fettenergie mit zusätzlichen Aminosäurebestandteilen gewählt werden [80].

Betrachtet man die Daten zu Patienten mit Lungenverletzung, z. B. in einer Arbeit mit 1000 Patienten aus 44 Kliniken mit einer Lungenverletzung und eingeleiteter Beatmung

in den ersten sechs Tagen, wurde entweder minimal-enteral mit einer reduzierten Energiemenge von ca. 400 kcal/d oder vollenteral mit etwa 1300 kcal/d ernährt. Durch die unterschiedliche Ernährung konnte weder die Beatmungsdauer noch die Letalität gesenkt werden, aber es traten weniger gastrointestinale Komplikationen bei der minimal-enteral ernährten Gruppe auf. In Bezug auf das Auftreten einer Pneumonie konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch weicht das Patientenkollektiv in der Schwere der Verletzung von unseren Patienten ab, da bereits 50% aller Patienten bereits nach sechs Tagen extubiert wurden und die vollenterale Ernährung bereits nach 1,2 Tagen erreicht werden konnte [81]. Nach Felbinger beweist die EDEN-Studie kein erhöhtes Risiko durch frühzeitige enterale Ernährung, sondern unterstützt eher die Notwendigkeit einer frühen, wenngleich nicht hochkalorischen Einleitung [67].

Unsere initiale parenterale Ernährung wich deutlich von den heutigen Leitlinien ab. In 2003 und 2006 wurden bis Tag 5 mit 92,2 bzw. 97,5% nahezu alle Patienten mindestens partiell parenteral ernährt, lediglich in 2009 lag diese Zahl mit 65% niedriger. Einschränkung zu den Leitlinien muss ausgeführt werden, dass es sich bei unseren Patienten um polytraumatisierte Patienten handelte, bei denen eine vollenterale Ernährung bis Tag 5 nicht immer möglich war. Im Median wurden den Patienten in den ersten 14 Tagen 512,5 kcal/d in 2003, 563,75 kcal/d in 2006 und mit lediglich 49,2 kcal/d in 2009 parenteral zugeführt. Diese signifikante Reduktion in 2009 war primär im Behandlungsalgorithmus, entsprechend den Empfehlungen in der Literatur, vorgesehen.

Die Kohlenhydrate als Hauptenergielieferant überwiegen in allen drei Perioden, jedoch ist der Anteil der Fette (Omegas) bei gleichzeitigem Aufbau der enteralen Ernährung in 2006 ab Tag 6 sogar größer als der der Kohlenhydrate. Nachdem in der Literatur die Empfehlungen für die Substitution von Omega-3-Fettsäuren revidiert wurde, ist auch das Behandlungskonzept entsprechend bis 2009 angepasst worden [39, 82-86].

Gemäß den Ernährungsempfehlungen für intensivmedizinisch zu versorgende Patienten wurde der frühzeitige enterale Kostenaufbau bis Tag 5 über die Perioden von 46,6% in 2003 auf 74,7 bzw. 77,9% in 2006 und 2009 gesteigert. Die parenteral und enteral

verabreichten Kalorien wurden ebenfalls bis 2009 signifikant reduziert (Median, kcal/d in den ersten 7 Tagen 1210,6 in 2003, 1113,7 in 2006 und 851 in 2009). Im Jahr 2009 wurden nur noch gelegentlich Patienten mit mehr als 2200 kcal/d behandelt, während dies in 2003 und 2006 häufiger und an mehreren Behandlungstagen der Fall war. In 2003 ist ein rascher Anstieg der Gesamtkalorien, insbesondere des parenteralen Anteils bis Tag 4 auf über 2000 kcal, zu verzeichnen. In 2006 wird die 2000 kcal-Tageszufuhr ab Tag 6 erreicht, in 2009 ist dies erst ab Tag 9 der Fall. Die parenterale Ernährung spielte für die zugeführten Gesamtkalorien in 2009 keine bedeutende Rolle mehr.

Betrachtet man nicht die absolute Anzahl verabreichter Kalorien, sondern die körperlsgewichtsbezogene Menge in kcal/kgKG/d, lag diese mit 10,25 kcal bis Tag 14, 13,77 kcal bis Tag 7 und 12,15 kcal bis Tag 5 deutlich unter der oben angeführten Tagesempfehlung von 20-25 kcal/kg KG/d. Auffällig ist die Reduktion der Gesamtkalorien (kcal/kg/d) über die drei Perioden bis Tag 7 ( $18,4 > 14,2 > 10,66$ ) sowie bis Tag 5 ( $13,4 > 12,55 > 10$ ).

In der Gesamtbetrachtung ist eine Verbesserung der Ernährungsstrategie analog der Leitlinien zur restriktiveren parenteralen und frühzeitigen enteralen, jedoch mit einer geringeren Gesamtkalorienzufuhr im Vergleich zur Leitlinie in der Akutphase der Behandlung bis Tag 5 und 7 vorgesehenen Ernährung als Summe, pro Tag und pro Kilogramm Körpergewicht über die Perioden bis 2009 erreicht worden.

Grundfragestellung der vorliegenden Untersuchung war eine mögliche Korrelation zwischen der applizierten Ernährung und der Entwicklung einer Pneumonie, nachdem die künstliche Ernährung eines Patienten zur Entwicklung einer Pneumonie führen kann. Die Abwägung dabei ist, dass eine rein enterale Ernährung mit einer Hypoalimentation, eine rein parenterale mit einer Hyperalimentation und höherem Infektionsrisiko bis hin zu einem verspäteten Weaning assoziiert ist [87]. So kann es bei enteraler Ernährung durch Reflux zu einer Aspiration kommen [42]. Bei der parenteralen Ernährung kann es durch hyperkalorische Zufuhr, insbesondere in den ersten Behandlungstagen und im Post-Aggressions-Stoffwechsel, zur Ausbildung einer Bakteriämie und damit zu einem erhöhten Pneumonierisiko kommen [88]: In einer Studie aus 2007 wurden 200

Patienten totalparenteral ernährt. In dieser Untersuchung korrelierte die Höhe der zugeführten parenteralen Kalorien mit der Ausbildung einer Bakteriämie. Als Konsequenz wurde gemäß den heutigen Leitlinien empfohlen, eine parenterale Ernährung restriktiv einzusetzen und insbesondere eine hyperkalorische Situation zu vermeiden. Weitere Studien bestätigen das erhöhte nosokomiale Infektionsrisiko sowie eine höhere Mortalität bei frühparenteraler oder gemischt parenteral-enteraler Ernährung im Vergleich zur rein enteralen Ernährung in den ersten sieben Tagen nach Trauma [89] [90].

In einer Studie aus 2013 wurden 1100 Patienten nach stumpfem Trauma bezüglich der enteralen Kalorienzufuhr pro Tag in den ersten sieben Intensivliegetagen auf deren Nutzen und Risiken untersucht und dazu in fünf Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe erhielt keine Ernährung, die fünfte mit 16-30kcal/KG/d die meisten enteralen Kalorien. Ergänzend wurde der Einfluss auf eine möglicherweise erfolgte begleitende parenterale Ernährung untersucht. Im Ergebnis entwickelten mit 49% der Patienten in Gruppe 5 die meisten eine beatmungsassoziierte Pneumonie, in Gruppe 1 mit 23% die wenigsten. Eine zusätzliche parenterale Ernährung erhöhte das Risiko einer Bakteriämie um den Faktor 2,5 und der Entwicklung einer Pneumonie um 2,4 sowie die Letalität [91]. Vergleicht man diese Daten mit den Daten unserer Patienten, zeigte sich auch in unserem Kollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der verabreichten Kalorien (enteral, parenteral und Gesamtkalorien bis Tag 7 sowie bis Tag 14) und der Entwicklung einer Pneumonie. In der Einzelbetrachtung fiel auf, dass nur im Jahr 2009 eine Signifikanz zwischen der enteralen und Gesamtkalorienmenge zu dem Risiko, eine Pneumonie zu entwickeln, verzeichnet wurde. Wir können hier nur spekulieren, aber die Gesamtkalorienzahl ist insgesamt signifikant geringer und der prozentuale enterale Kalorienanteil größer als in 2003 und 2006. Diejenigen Patienten, die in 2009 eine Pneumonie entwickelten, erhielten innerhalb der Periode mehr Gesamtkalorien als die Patienten ohne Pneumonie, während das Verhältnis in 2003 und 2006 jeweils nicht signifikant unterschiedlich ist. Die Gesamtkalorien pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag sowie deren Summe bis Tag 7 korrelierten ebenfalls signifikant mit dem Auftreten einer Pneumonie. In der Einzelbetrachtung für 2009 mit der geringsten Kaloriengabe pro Kilogramm Körpergewicht und der niedrigsten Menge an



parenteral verabreichten Kalorien konnte ein signifikanter Zusammenhang der Summe der enteralen Kalorien und der Gesamtkalorien (kcal/KG/d) bis Tag 5 sowie der Gesamtkalorien (kcal/kgKG/d) und der parenteralen Kalorien (kcal/kgKG/d) bis Tag 7 nachgewiesen werden. Die Betrachtung bis Tag 5 ist jedoch aufgrund der insbesondere in 2009 unterschiedlichen Beatmungs- und Intensivdauer aussagekräftiger. Die Höhe der insgesamt zugeführten Kalorien korreliert signifikant mit dem Auftreten einer Pneumonie. Dies unterstützt das obenstehende Ergebnis: Da in 2009 vor allem enteral ernährt wurde, steigt das Pneumonierisiko mit der Höhe der Gesamtkalorien; die parenterale Ernährung ist ein zusätzlicher Risikofaktor.

Auch die Ergebnisse der multivariaten Analyse, adjustiert auf die Verletzungsschwere und das Alter der Patienten, unterstreichen bei dem vorliegenden Kollektiv, dass eine hochkalorische Ernährung ein unabhängiges Risiko zur Entwicklung einer Pneumonie bei Patienten mit einer zugeführten Summe >5000 kcal in den ersten fünf Tagen ist (OR 3,319; 95% CI 1,253; 8,793). Die Gesamtkalorien >13 kcal/kgKG/d bis Tag 5 weisen eine deutliche Tendenz auf, auch wenn das Signifikanzniveau mit  $p=0,054$  nicht erreicht wird (OR 2,509; 95% CI 0,976; 6,450). Diese Ergebnisse belegen eine Verbesserung der Ernährung der Intensivpatienten über die Perioden bis zur Periode 2009 als Folge einer geringeren zugeführten Gesamtkalorienzahl und frühenteralem Ernährungsaufbau unter Reduktion oder Vermeidung parenteraler Ernährung analog zur Studienlage, jedoch mit einer deutlich geringeren Kalorienzufuhr (kcal/kgKG/d) als in den Empfehlungen der gegenwärtigen Literatur.

Die Ernährung kann sich ebenso auf die Funktion der Leber auswirken. Eine hochkalorische Ernährung führt zu einer Verfettung der Leber sowie einem Anschwellen auf das bis zu 2-4fache der normalen Organgröße [92]. In Studien zeigten Patienten mit bereits gering erhöhten Leberwerten eine signifikant höhere Mortalität [20, 21]. Als Marker der Leberdysfunktion wurde das Bilirubin als Teil der Berechnung des SOFA-Scores definiert. Nach erlittenem Trauma kann eine Leberdysfunktion zu einer erhöhten Mortalität von 15-50% führen [93]. In einer Studie aus 2013 wird das Serumbilirubin bei frühparenteral und spätparenteral ernährten Patienten auf einer Intensivstation ab Tag 8 verglichen. Bei den spätparenteral ernährten Patienten kommt es im Gegensatz zu den

oben angeführten Studien zu einem signifikanten Anstieg des Bilirubins, senkte jedoch das Risiko einer Cholestase [94]. Das Entstehen von Lebererkrankungen aufgrund längerer parenteraler Ernährung stellt ein Risiko für den Patienten dar [95]. Es besteht ein signifikant erhöhtes Risiko einer Leberdysfunktion aufgrund einer hochkalorischen Ernährung > 25kcal/kg/KG sowie einer total-parenteralen Ernährung [35].

Im vorliegenden Erhebungszeitraum bestätigt sich der Zusammenhang einer Leberdysfunktion sowohl mit der parenteralen Ernährung als auch mit der Höhe der Gesamtkalorien, wenngleich die unserem Kollektiv zugeführten Gesamtkalorien deutlich unter dem empfohlenen Tagesbedarf lagen. Die parenterale Ernährung korreliert ebenso signifikant wie der parenterale Kostaufbau <50% bis Tag 5 mit einer Leberdysfunktion (Serum Bilirubin  $\geq 1,2\text{mg/dl}$ ) bis Tag 7 und von Tag 5-8. Durch die Reduktion der parenteralen als auch der Gesamtkalorien konnte das Auftreten einer Leberdysfunktion nach einem Anstieg in 2006 von 41,2% erheblich auf 17,6% in 2009 und somit deutlich unter den Ausgangswert von 34,4% in 2003 gesenkt werden. Bis Tag 14 ist eine ähnliche Reduktion festzustellen.

In der Literatur wird neben einem Einfluss der Ernährung die Möglichkeit eines Auftretens einer Leberdysfunktion im Zusammenhang mit einer mandatorischen Beatmung sowie die Höhe des PEEP beschrieben.

Ein wesentliches Element des Behandlungskonzeptes war die Einstellung der Höhe des PEEP sowie die Dauer der Applikation eines PEEP von 15mbar, um Atelektasen im Rahmen der Lungenkontusion zu verhindern oder zu reduzieren. Der erhöhte PEEP wiederum soll im experimentellen Schweineversuch im Jahr 2000 durch einen venösen Rückstau auch zu einem verminderten Blutfluss in der Leber und somit zu einer Zerstörung der Leberzellintegrität, der Entwicklung einer Leberdysfunktion und einer daraus resultierenden Leberwerterhöhung beigetragen haben [17]. Eine Arbeit aus dem Jahre 1995 zeigt PEEP-abhängig einen verminderten venösen Rückfluss sowie eine Erhöhung des Widerstandes der Lebervenen mit vermindertem intrahepatischen Blutfluss [18]. In einem weiteren Versuch an Schweinen 2011 konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe des PEEP und einer Leberschädigung festgestellt werden [96].

In unserem Kollektiv ist das Auftreten eines Leberversagens (SOFA-Score 4 Punkte) in allen Perioden mit 0% in 2003, 2,8% in 2006 und 1% in 2009 bei der Schwere der Verletzungen unserer Patienten als sehr gering zu bezeichnen. Für 2006 ist anzumerken, dass nach AIS relevante, schwere Leber- und Abdominalverletzungen vorlagen. Da ein Anstieg des Bilirubins jedoch erst nach wenigen Tagen zu verzeichnen ist, können erhöhte Bilirubinwerte, die erst nach Beendigung einer mandatorischen Behandlung auftreten, dem Kollektiv der assistiert beatmeten zugeordnet werden. Auch die statistische Untersuchung der Korrelation zwischen der assistierten oder mandatorischen Beatmung >50% bis Tag 7, der Beatmungsform in den Perioden bis Tag 5 und Tag 5-8 oder der Höhe des PEEP bis Tag 7 und der Entwicklung der Serum-Bilirubinwerte bis Tag 7 und Tag 5-8, war in unserem Kollektiv ohne relevantes Ergebnis. Somit kann postuliert werden, dass die Beatmung in unserem Kollektiv als relevanter Einfluss auf die Leberfunktion unwahrscheinlich war. Hierzu muss jedoch angemerkt werden, dass alle Patienten ein haemodynamisches Monitoring mittels PiCCO-Katheter erhielten. Damit ist gemäß den oben zitierten Ergebnissen aus den Tierversuchen davon auszugehen, dass die negativen Auswirkungen einer Beatmung mit einem hohen PEEP durch eine adäquate Volumen- und Kreislauftherapie ausgeglichen werden konnten. Neben der Assoziation zwischen der Invasivität der Beatmung konnte auch in den vorliegenden Daten keine Korrelation zwischen dem Auftreten einer Leberdysfunktion und der Entwicklung einer Pneumonie aufgezeigt werden.

Im Standardmonitoring der Patienten war zusätzlich die Auswertung der Leber-assoziierten Serumlaborparameter der  $\gamma$ GT, CHE, TPZ sowie AT möglich. Auf Grund der unspezifischen Veränderungen der Parameter in Rahmen der Intensivbehandlung (toxisch-medikamentöse Schäden, Akutphase) wurde auf eine weitergehende Untersuchung verzichtet.

In die Gesamtbetrachtung konnten insgesamt 108 Patienten (62%) der drei Beobachtungsjahre in dieser Untersuchung eingeschlossen werden. In Folge der Weiterentwicklung des Behandlungskonzeptes konnte sowohl die Beatmungszeit als

auch die intensivstationäre Verweildauer signifikant reduziert werden. Nach einem Anstieg im Jahr 2006 bis 2009 sank die Pneumonierate ebenso wie die Leberdysfunktionen deutlich unter das Ausgangsniveau. In der Auswertung erwiesen sich in der univariaten Analyse die Therapie mit Midazolam sowie die Höhe der enteralen, parenteralen und der Gesamtkalorien bis Tag 7 als Risikofaktoren zur Entwicklung einer Pneumonie. Das Risiko, eine Leberdysfunktion zu entwickeln, korrelierte, wenn Patienten an >50% der ersten fünf Tage parenteral ernährt wurden sowie mit der Höhe der Gesamtkalorien in den einzelnen Perioden.

Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie zeigte sich in der multivariaten Analyse unter Einbeziehung der Auswertungen von Daten aus der Arbeit von Daniel Gill-Schuster als signifikante Faktoren die Gabe von Erythrozytenkonzentraten am ersten Behandlungstag mit einem 3,4fach erhöhten, die Summe der applizierten Gesamtkalorien bis Tag 5 größer 5000kcal mit einem 3,3fach erhöhten Risiko sowie der applizierte Beatmungsspitzenruck.

In der Konsequenz aus den Ergebnissen wurde in den vergangenen Jahren die Indikation zur Transfusion noch kritischer bewertet, die parenterale Kalorienzufuhr noch restriktiver indiziert und die enterale Kalorienzufuhr in der ersten Behandlungswoche begrenzt. Auf die Gabe von Midazolam wird, außer bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, in der Routinebehandlung verzichtet.

## 5. Zusammenfassung

Polytraumatisierte Patienten erleiden in ca. 40% der Fälle eine Verletzung des Thorax. Die Verletzung des Thorax erhöht die Dauer der Beatmungszeit, das Pneumonie-Risiko, die Intensiv- und Krankenhausverweildauer sowie das Letalitätsrisiko. Seit 2003 wurde im Universitätsklinikum Frankfurt am Main ein standardisiertes Behandlungsverfahren zur intensivmedizinischen Behandlung nach Polytrauma implementiert und weiterentwickelt. Eckpunkte des Konzeptes sind eine kinetische Therapie im Rotorest® Bett, eine initiale Beatmung mit einem PEEP von 15mbar, eine frühzeitige assistierte Spontanatmung und frühzeitige enterale Ernährung. In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen der Weiterentwicklung des Behandlungsprotokolls, insbesondere die Auswirkungen der Ernährung und Sedierung auf die Leberfunktion und die Entwicklung einer Pneumonie, untersucht. Das Behandlungsprotokoll sah folgende Behandlungsstandards vor: 2003: Kontrollierte Beatmung und Therapie im Rotorest® Bett in den ersten Tagen, PEEP-Einstellung entsprechend der Oxygenierung, individuelle Entwöhnung von der Beatmung und der Rotorest®-Therapie. Der Kostaufbau überwiegend parenteral, Sedierung mit Propofol und Midazolam. 2006: 72h Beatmung mit einem PEEP von 15mbar, Rotorest®-Bett, zügige assistierte Beatmungsform. Individuelle Entwöhnung von der Beatmung und der Rotorest®-Therapie, der Kostaufbau parenteral und enteral, Sedierung überwiegend mit Midazolam. 2009: Reduktion der Rotorest®-Therapie mit einem PEEP von 15mbar auf 40 bis 48h, PEEP-Reduktionsprotokoll. Der Kostaufbau erfolgte primär enteral, die Sedierung mit vorwiegend Propofol und z. T. Midazolam.

Es konnten retrospektiv 108 Patienten (ISS  $37 \pm 13$ ) eingeschlossen werden. Bei 38,3% der Patienten lagen unvollständige Akten vor, oder die Rotorest® Therapie wurde erst nach 48h begonnen. Durch das Konzept konnten die Beatmungszeit von  $17 \pm 15$  auf  $8 \pm 8$  Tage und die intensivstationäre Verweildauer von  $17 \pm 9$  auf  $10 \pm 9$  Tage signifikant reduziert werden ( $p < 0,001$ ), die Krankenhausverweildauer blieb gleich. Die Pneumonierate fiel nicht signifikant von 25% in 2003 nach einem Anstieg auf 37% in 2006 auf 17% in 2009. Das Pneumonierisiko stieg mit der Höhe der aufgenommenen kcal/kgKG, der Gesamt-kcal/d bis Tag 7 sowie der Summe der kcal bis Tag 5 signifikant

( $p < 0,05$ ). Eine Leberdysfunktion erhöhte das Letalitätsrisiko signifikant ( $R_s$  0,267;  $p < 0,01$ ). Die Rate an Leberdysfunktionen binnen der ersten 14 Tage fiel von 34,7% in 2003 nach einem Anstieg auf 43,4% im Jahr 2006 auf 22,1% in 2009 ( $p < 0,001$ ). Eine Leberdysfunktion korrelierte, bei Auftreten bis Tag 7, sowohl mit einer überwiegend parenteralen Ernährung bis Tag 5 ( $p = 0,021$ ) als auch der Höhe der parenteralen kcal ( $R_s$  0,248;  $p = 0,02$ ) und der Höhe der Gesamt-kcal ( $R_s$  0,201;  $p = 0,038$ ). Der Anteil an Patienten mit parenteraler Ernährung konnte von 92,2% (bis Tag 5) in 2003 und 97,5% in 2006 auf 65% in 2009 signifikant reduziert werden, ebenso wie die Gesamtmenge an verabreichten Kalorien bis Tag 7 (von 1210kcal/d auf 1113kcal/d und 2009 auf 851kcal/d;  $p < 0,001$ ). Keine Korrelation bestand zwischen der Entstehung einer Leberdysfunktion und der Beatmung, der Höhe des PEEP oder der Entwicklung einer Pneumonie. Im Gegensatz dazu erhöhte die verabreichte Menge von Midazolam in den ersten 7 Tagen (mg/kg/d) das Pneumonie-Risiko signifikant ( $p = 0,024$ ). Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie stellten sich die Transfusion von EKs (OR 3,646 95%CI 1,074-12,383), die Höhe der verabreichten Gesamtkalorien (>5000kcal) binnen der ersten fünf Tage (OR 3,219 95%CI 1,033-10,034) und die Höhe des Beatmungsspitzendruckes (OR 1,135 95%CI 1,010-1,275) dar.

Die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigen den kritisch abzuwägenden Einsatz von Midazolam in der Intensivtherapie. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Ernährung auf die Morbidität der Patienten entsprechend der Literatur. Die vorliegenden Ergebnisse weisen weiter darauf hin, dass bei schwerverletzten Patienten auch die Gesamtkalorienzufuhr gering zu halten ist, um die Rate an Pneumonien zu reduzieren. Die Beatmung mit einem PEEP von 15mbar in den ersten Behandlungstagen unter PiCCO-Monitoring erscheint hierbei keine negativen Auswirkungen auf die Entwicklung einer Leberdysfunktion zu haben.

Zusammenfassend kann durch ein vorwiegend enterales Ernährungsschema, mit unter den Empfehlungen der AWMF liegenden Gesamtkalorien, das Auftreten von Leberdysfunktionen und die Rate an Pneumonien signifikant reduziert, durch ein strukturiertes Therapiekonzept mit u.a. reduziertem Einsatz von Midazolam eine signifikante Reduktion der Beatmungszeit sowie der Intensivverweildauer erreicht und eine Reduktion der Pneumonierate unterstützt werden.

## 6. Summary

Poly-traumatized patients suffer an injury of the thorax in approximately 40% of cases. Injury of the thorax increases the time of artificial ventilation, risk of pneumonia, duration of intensive care and length of hospital of stay, as well as mortality risk. Since 2003, the University Hospital in Frankfurt am Main has implemented and advanced a standardized method of intensive care following poly-trauma. Cornerstones of this concept are kinetic therapy in a Rotorest® bed, initial ventilation with a PEEP of 15 mbar, early assisted spontaneous breathing and early enteral nutrition. This work examined the effects of advancements to the treatment protocol, especially the effects of nutrition and sedation on liver function and development of pneumonia. The treatment protocol earmarked the following treatment standards: 2003: Controlled ventilation and therapy in a Rotorest® bed in the first few days, with PEEP set in accordance with oxygenation, and individual withdrawal from ventilation as well as Rotorest® therapy. Nutrition was predominantly parenteral, sedation being performed with Propofol and Midazolam. 2006: 72h of ventilation at a PEEP of 15 mbar, Rotorest® bed, ventilation with rapid assistance. Individual withdrawal from ventilation and Rotorest® therapy, parenteral and enteral nutrition, sedation predominantly with Midazolam. 2009: Reduction in Rotorest® therapy at a PEEP of 15 mbar from 40 to 48 h, PEEP reduction protocol. Nutrition was primarily enteral, sedation being performed mainly with Propofol and partly with Midazolam.

108 patients (ISS 37+13) could be included retrospectively. In the case of 38.3% of patients, files were incomplete or Rotorest® therapy was only begun after 48 h. The concept allowed significant reductions in ventilation time from  $17 \pm 15$  to  $8 \pm 8$  days, and intensive care duration from  $17 \pm 9$  to  $10 \pm 9$  days ( $p < 0.001$ ), the length of hospital stay remaining constant. The rate of pneumonia dropped insignificantly from 25% in 2003, with an interim rise to 37% in 2006, to 17% in 2009. The risk of pneumonia rose significantly with the consumed kcal/kg(body weight), total kcal/d until day 7, as well as the sum of kcal until day 5 ( $p < 0.05$ ). Liver dysfunction significantly increased the mortality risk (Rs 0.267;  $p < 0.01$ ). The rate of liver dysfunctions within the first 14 days

dropped from 34.7% in 2003, with an interim rise to 43.4% in 2006, to 22.1% in 2009 ( $p < 0.001$ ). Liver dysfunctions occurring until day 7 correlated with predominantly parenteral nutrition until day 5 ( $p = 0.021$ ) as well as the parenteral kcal (Rs 0.248;  $p = 0.02$ ) and total kcal (Rs 0.201;  $p = 0.038$ ). The proportion of patients receiving parenteral nutrition could be reduced significantly from 92.2% (until day 5) in 2003 and 97.5% in 2006 to 65% in 2009, just like the total calories administered until day 7 (from 1210 kcal/d to 1113 kcal/d, and 851 kcal/d in 2009;  $p < 0.001$ ). There was no correlation between occurrence of liver dysfunction and ventilation, PEEP setting or development of pneumonia. In contrast, the amount of Midazolam (mg/kg/d) administered in the first 7 days significantly increased the risk of pneumonia ( $p = 0.024$ ). Independent risk factors in the development of pneumonia included transfusion of erythrocyte concentrates (OR 3.646, 95% CI 1.074-12.383), the total administered calories (>5000 kcal) within the first five days (OR 3.219, 95% CI 1.033-10.034) and the peak ventilation pressure (OR 1.135, 95% CI 1.010-1.275).

The data obtained in this study confirm that a use of Midazolam in intensive therapy should be assessed critically. Furthermore, literature reveals that nutrition significantly influences patient morbidity. The acquired results also indicate that total caloric intake for severely injured patients should be kept low in order to reduce the rate of pneumonia. Ventilation at a PEEP of 15 mbar in the first days of treatment including PiCCO monitoring appears to have no negative impact in terms of development of liver dysfunction.

In summary, a primarily enteral nutrition schedule observing the total calories recommended by the Association of Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) can significantly lower the occurrence of liver dysfunction and rate of pneumonia, while structured therapy involving, for example, reduced use of Midazolam can significantly shorten ventilation times and intensive care durations, besides helping lower the rate of pneumonia.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (2006); Gesundheitsberichterstattung des Bundes; <http://www.destatis.de>
2. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2012, <http://www.baua.de/de/Informationen-fuer-die-Praxis/Statistiken/Unfaelle/Gesamtunfallgeschehen/Gesamtunfallgeschehen.html>
3. Weissbuch Schwerverletztenversorgung, Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2. erweiterte Auflage, 2012; [http://www.dgu-online.de/fileadmin/published\\_content/5.Qualitaet\\_und\\_Sicherheit/PDF/20\\_07\\_2012\\_Weissbuch\\_Schwerverletztenversorgung\\_Auflage2.pdf](http://www.dgu-online.de/fileadmin/published_content/5.Qualitaet_und_Sicherheit/PDF/20_07_2012_Weissbuch_Schwerverletztenversorgung_Auflage2.pdf)
4. Haas, N.P., et al., [*Trauma center 2000. How many and which trauma centers does Europe need around the year 2000?*]. Unfallchirurg, 1997. 100(11): p. 852-8.
5. Kuhne, C.A., et al., [*Trauma centers in Germany. Status report*]. Unfallchirurg, 2006. 109(5): p. 357-66.
6. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Traumaregister Jahresbericht 2012
7. World J Emerg Surg. 2013 Apr 5;8(1):14.  
Non operative management of abdominal trauma -- a 10 years review. Raza M, Abbas Y, Devi V, Prasad KV, Rizk KN, Nair PP
8. Langenbecks Arch Surg. 2006 Aug;391(4):350-4. Epub 2005 Nov 1.  
Predictive factors of liver injury in blunt multiple trauma.  
Matthes G, Stengel D, Bauwens K, Seifert J, Rademacher G, Mutze S, Ekkernkamp A
9. Seekamp, A., et al., [*Liver failure as part of multiple organ failure following polytrauma*]. Unfallchirurg, 1991. 94(10): p. 502-7.
10. Zentralbl Chir. 2012 May 7. [Epub ahead of print] [Liver Parameters in Intensive Care Medicine.] Penndorf V, Saner F, Gerken G, Canbay A.  
Source Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland. PMID 22565500
11. Tscherne, H., et al., [*Degree of severity and priorities in multiple injuries*]. Chirurg, 1987. 58(10): p. 631-40.
12. Lange, D.J.v.K.W.A., A Detailed Injury Scale for Accident Investigation. STAPP Car Crash Journal, New York 1968. 12: p. 240-259.
13. Baker, S.P., et al., The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma, 1974. 14(3): p. 187-96.
14. Cohn, S.M., Pulmonary contusion: review of the clinical entity. J Trauma, 1997. 42(5): p. 973-9.
15. Demling, R.H. and E.A. Pomfret, Blunt chest trauma. New Horiz, 1993. 1(3): p. 402-21.
16. Raghavendran, K., et al., Lung contusion: inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. Shock, 2009. 32(2): p. 122-30.
17. Kotzampassi, K., D. Paramythiotis, and E. Eleftheriadis, Deterioration of visceral perfusion caused by intra-abdominal hypertension in pigs ventilated with positive end-expiratory pressure. Surg Today, 2000. 30(11): p. 987-92.

18. Brienza, N., et al., Effects of *PEEP on liver arterial and venous blood flows*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(2): p. 504-10.
19. Braun J, Renz-Polster H (Hrg.): Basislehrbuch Innere Medizin, 2. korrigierte Auflage 2001, Urban&Fischer-Verlag, S.601 ff.
20. Brienza, N., et al., Jaundice in *critical illness: promoting factors of a concealed reality*. *Intensive Care Med*, 2006. 32(2): p. 267-74.
21. Thomson, S.J., et al., 'Liver function tests' on the intensive care unit: a prospective, observational study. *Intensive Care Med*, 2009. 35(8): p. 1406-11.
22. Zhai, R., et al., Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax*, 2009. 64(9): p. 784-90.
23. Yang, L.M., J. Tan, and W.L. Yang, [Effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory on central venous pressure]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011. 91(27): p. 1884-5.
24. Henrion, J., Hypoxic hepatitis. *Liver Int*, 2012. 32(7): p. 1039-52.
25. Abboud, G. and N. Kaplowitz, Drug-induced liver injury. *Drug Saf*, 2007. 30(4): p. 277-94.
26. *World J Emerg Surg*. 2013 Apr 5;8(1):14.  
Non operative management of abdominal trauma -- a 10 years review. Raza M, Abbas Y, Devi V, Prasad KV, Rizk KN, Nair PP
27. *Langenbecks Arch Surg*. 2006 Aug;391(4):350-4. Epub 2005 Nov 1.  
Predictive factors of liver injury in blunt multiple trauma.  
Matthes G, Stengel D, Bauwens K, Seifert J, Rademacher G, Mutze S, Ekkernkamp A
28. Matthes, G., et al., Predictive factors of liver injury in blunt multiple trauma. *Langenbecks Arch Surg*, 2006. 391(4): p. 350-4.
29. Matthes et al. , Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 05.-08.04.2005. Düsseldorf, Köln: German Medical Science; 2005. Doc05dgch3263
30. Heuer, M., et al., Prognostic factors of liver injury in polytraumatic patients. *Results from 895 severe abdominal trauma cases*. *J Gastrointest Liver Dis*, 2009. 18(2): p. 197-203.
31. Raza, M., et al., Non operative management of abdominal trauma -- a 10 years review. *World J Emerg Surg*, 2013. 8(1): p. 14.
32. Heise, T., L. Heinemann, and A.A. Starke, Simulated postaggression metabolism in healthy subjects: metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism*, 1998. 47(10): p. 1263-8.
33. *Zentralbl Chir*. 2012 May 7. [Epub ahead of print] [Liver Parameters in Intensive Care Medicine.] Penndorf V, Saner F, Gerken G, Canbay A.  
Source Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen, Deutschland. PMID 22565500
34. Thomas L (Hrsg.): Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Auflage 1998, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main
35. Grau, T., et al., Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care*, 2007. 11(1): p. R10.
36. Dudrick, S.J. and R.L. Ruberg, Principles and practice of parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 1971. 61(6): p. 901-10.
37. Esch/Kochs/Bause: Anästhesie und Intensivmedizin, 2., korrigierte Auflage 2002, Georg-Thieme-Verlag GmbH Stuttgart, S.418-426

38. Coss-Bu, J.A., et al., Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr*, 2001. 74(5): p. 664-9.
39. Kreymann, K.G., et al., ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*, 2006. 25(2): p. 210-23.
40. Mentec, H., et al., Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med*, 2001. 29(10): p. 1955-61.
41. Wahed, M., M. Geoghegan, and J. Powell-Tuck, Novel substrates. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007. 19(5): p. 365-70.
42. Novak, F., et al., Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*, 2002. 30(9): p. 2022-9.
43. Daly, J.M., et al., Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*, 1992. 112(1): p. 56-67.
44. Gadek, J.E., et al., Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med*, 1999. 27(8): p. 1409-20.
45. Pacht, E.R., et al., Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2003. 31(2): p. 491-500.
46. Nelson, J.L., et al., Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2003. 27(2): p. 98-104.
47. Hasenboehler, E., et al., Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. *World J Emerg Surg*, 2006. 1: p. 29.
48. Stahel, P.F., W.R. Smith, and E.E. Moore, Role of biological modifiers regulating the immune response after trauma. *Injury*, 2007. 38(12): p. 1409-22.
49. Farber, M.S., J. Moses, and M. Korn, Reducing costs and patient morbidity in the enterally fed intensive care unit patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2005. 29(1 Suppl): p. S62-9.
50. Schlag, G., H. Redl, and S. Hallstrom, The cell in shock: the origin of multiple organ failure. *Resuscitation*, 1991. 21(2-3): p. 137-80.
51. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Jahresbericht 2012, [http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht\\_2012.pdf](http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht_2012.pdf)
52. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Jahresbericht 2012, [http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht\\_2012.pdf](http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht_2012.pdf)
53. [http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht\\_2003.pdf](http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht_2003.pdf)
54. [http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht\\_2007.pdf](http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht_2007.pdf)
55. [http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht\\_2010.pdf](http://www.traumaregister.de/images/stories/downloads/jahresberichte/TR-DGU-Jahresbericht_2010.pdf)
56. Bansal, V., et al., Hemorrhage is More Prevalent than Brain Injury in Early Trauma Deaths: The Golden Six Hours. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2009. 35(1): p. 26-30.

57. Wurm S., W.A., Wagner F., Bühren V., Das schwere Thoraxtrauma im Rahmen des Polytraumas. *GMS german medical science*, 2008.
58. Bardenheuer, M., et al., [Epidemiology of the severely injured patient. A prospective assessment of preclinical and clinical management. AG Polytrauma of DGU]. *Unfallchirurg*, 2000. 103(5): p. 355-63.
59. Rosenthal, V.D., et al., The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *Am J Infect Control*, 2005. 33(3): p. 157-61.
60. Rosenthal, V.D., et al., Time-dependent analysis of extra length of stay and mortality due to ventilator-associated pneumonia in intensive-care units of ten limited-resources countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Epidemiol Infect*, 2011. 139(11): p. 1757-63.
61. Prin, M. and G. Li, Complications and in-hospital mortality in trauma patients treated in intensive care units in the United States, 2013. *Inj Epidemiol*, 2016. 3(1): p. 18.
62. Maher, L. and S. Jayathissa, Blunt chest trauma in a non-specialist centre: Right treatment, right place? *Emerg Med Australas*, 2016.
63. Wutzler, S., et al., Kinetic therapy in multiple trauma patients with severe thoracic trauma: a treatment option to reduce ventilator time and improve outcome. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2016.
64. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control*, 1999. 27(6): p. 520-32.
65. Rello, J., et al., Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(6): p. 1742-6.
66. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*, 2000. 342(18): p. 1301-8.
67. Schweickert, W.D., et al., Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 2004. 32(6): p. 1272-6.
68. S3-Leitlinie der AWMF: Langfassung der Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin", gültig bis 01.12.2014 [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-0121.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0121.pdf)
69. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control*, 1999. 27(6): p. 520-32.
70. Karcz, M.K. and P.J. Papadacos, Noninvasive ventilation in trauma. *World J Crit Care Med*, 2015. 4(1): p. 47-54.
71. Meade, M.O., et al., Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008. 299(6): p. 637-45.
72. Deja, M., T. Trefzer, and C. Geffers, [Prevention of ventilator-associated pneumonia: what's evidence-based treatment?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2011. 46(9): p. 560-7.
73. Fraser, G.L., et al., Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*, 2013. 41(9 Suppl 1): p. S30-8.

74. Weinbroum, A.A., et al., Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: a randomized prospective comparison. *Intensive Care Med*, 1997. 23(12): p. 1258-63.
75. Dale, C.R., et al., Improved Analgesia, Sedation and Delirium Protocol Associated with Decreased Duration of Delirium and Mechanical Ventilation. *Ann Am Thorac Soc*, 2014.
76. Karatas, M., et al., An assessment of ventilator-associated pneumonias and risk factors identified in the Intensive Care Unit. *Pak J Med Sci*, 2016. 32(4): p. 817-22.
77. Chen, Y.C., Critical analysis of the factors associated with enteral feeding in preventing VAP: a systematic review. *J Chin Med Assoc*, 2009. 72(4): p. 171-8.
78. Felbinger, T.W., M. Hecker, and G. Elke, [Nutrition of the critically ill - Is less more? How much energy for the ICU patient?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2014. 49(2): p. 114-22.
79. Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINO) beim Robert-Koch-Institut Bundesgesundheitsbl 2013 56:1578–1590 DOI 10.1007/s00103-013-1846-7 Online publiziert: 16.Oktober 2013 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
80. Kreymann G et al. *Intensivmedizin* ¼Aktuel Ernaehr Med 2007;32, Supplement 1: S89 - S92
81. Rice, T.W., et al., Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*, 2012. 307(8): p. 795-803.
82. Kagan, I., et al., Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. *Intensive Care Med*, 2015. 41(3): p. 460-9.
83. Bertolini, G., et al., Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med*, 2003. 29(5): p. 834-40.
84. Heyland, D.K. and A. Samis, Does immunonutrition in patients with sepsis do more harm than good? *Intensive Care Med*, 2003. 29(5): p. 669-71.
85. Annetta, M.G., et al., Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anesthesiol*, 2016. 82(3): p. 320-31.
86. Weimann, A., [Immunonutrition in intensive care medicine]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2013. 108(1): p. 85-94; quiz 95.
87. Reid, C., Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *J Hum Nutr Diet*, 2006. 19(1): p. 13-22.
88. Dissanaïke, S., et al., The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care*, 2007. 11(5): p. R114.
89. Casaer, M.P., et al., Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*, 2011. 365(6): p. 506-17.
90. Sena, M.J., et al., Early supplemental parenteral nutrition is associated with increased infectious complications in critically ill trauma patients. *J Am Coll Surg*, 2008. 207(4): p. 459-67.
91. Chung, C.K., et al., Experience with an enteral-based nutritional support regimen in critically ill trauma patients. *J Am Coll Surg*, 2013. 217(6): p. 1108-17.

92. Burke, J.F., et al., Glucose requirements *following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. Ann Surg, 1979. 190(3): p. 274-85.*
93. Bechstein, W.O., et al., [Intensive care treatment of post-traumatic liver failure]. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr, 2002. 119: p. 405-9.*
94. Vanwijngaerden, Y.M., et al., Withholding parenteral nutrition during critical illness increases plasma bilirubin but lowers the incidence of biliary sludge. *Hepatology, 2013.*
95. Moreno Villares, J.M., [Parenteral nutrition-associated liver disease]. *Nutr Hosp, 2008. 23 Suppl 2: p. 25-33.*
96. Kredel, M., et al., Hepatic effects of lung-protective pressure-controlled ventilation and a combination of high-frequency oscillatory ventilation and extracorporeal lung assist in experimental lung injury. *Med Sci Monit, 2011. 17(10): p. BR275-81.*

## 8. Danksagung

Im Zusammenhang mit der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bei vielen Menschen bedanken:

Der größte Dank gebührt PD Dr. Tobias Bingold, der mich auf dem Weg der Erstellung dieser Arbeit von der Idee über die Datengewinnung bis zur wissenschaftlichen Auswertung und Erörterung mit seinem Fachwissen und freundschaftlichem Rat auch in Zeiten zeitlicher Bedrängnis begleitete.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Sayan vom Archiv des Universitätsklinikums Frankfurt am Main für die Bereitstellung der Akten.

Bei der Hanns-Seidel-Stiftung München bedanke ich mich für die ideelle und finanzielle Förderung während des Medizinstudiums, auf dessen Fundament diese Arbeit erst erstellt werden konnte sowie beim Ehrenbürgermeister der Gemeinde Kriftel, Paul Dünte, der mich bei der Bewerbung für das Stipendium maßgeblich unterstützte.

Ein großer Dank gebührt meiner Frau Adriana sowie meinen Kindern Anna Sophia und Greta Madita, die mir in meinem Beruf, für die Erstellung dieser Arbeit und in meinem Leben stets ein großer Rückhalt waren und sind.

Meinen Eltern Lieselotte und Joachim möchte ich sehr für die Unterstützung während des Medizinstudiums danken, ebenso meinen Freunden, die oft bei gemeinschaftlichen Aktivitäten auf mich verzichten mussten. Insbesondere mein langjähriger guter Freund Jörg Filzinger hat alle Höhen und Tiefen des Studiums und dieser Arbeit freundschaftlich begleitet.

## 9. Lebenslauf

### Daniel Matthias Fries

#### Bildung

---

1986-1990	Lindenschule, Grundschule	Kriftel
1990-1996	Weingartenschule	Kriftel
1996-1999	Main-Taunus-Schule	Hofheim am Taunus
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife		
1997-1999	Ausbildung zum Rettungssanitäter	
Abschluss: staatlich geprüfter Rettungssanitäter		
2001-2007	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main	
Abschluss: Approbation als Arzt		

---

#### Beruflicher Werdegang

---

2000-2007	Tätigkeit als Krankenpflegehelfer in Voll- bzw. Teilzeit an den Städtischen Kliniken Frankfurt am Main-Höchst	
2005	Famulatur Viktoria Hospital, Mahé	Seychellen
2006-2007	Praktisches Jahr an den Kliniken des Main Taunus-Kreises	Bad Soden/Taunus
2007	Approbation als Arzt	
2008	Erlangung der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin	
2007-2015	Assistenzarzt an der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Bad Soden am Taunus und Hofheim am Taunus	
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. Uwe Horas		
2015	Erlangung der Gebietsbezeichnung Orthopädie und Unfallchirurgie	
seit 2015	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, Orthopädische Praxis Dr.J.Baron, Frankfurt am Main	

Sprachkenntnisse: Englisch in Wort und Schrift, Französisch Grundkenntnisse

Frankfurt/Main, 11.08.2017

---

(Ort, Datum)



---

(Unterschrift)



## 10. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Auswirkungen der Intensivtherapie auf die Leberfunktion sowie die Entwicklung einer Pneumonie bei Patienten mit traumatischer Verletzung der Lunge – Retrospektive Nachuntersuchung in den Zeiträumen 2003, 2006 und 2009

in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie unter Betreuung und Anleitung von Herrn PD Dr. Tobias Bingold ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt/Main, 11.08.2017

---

(Ort, Datum)



---

(Unterschrift)