

**Aus der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie Tübingen**

**Erforderliche Frequenz der Blutgasanalysen
in einem geregelten System**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Walter, Vanessa Charlotte

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Schenk

2. Berichterstatter: Professor Dr. M Bitzer

3. Berichterstatter: Professor Dr. P. Rosenberger

Tag der Disputation: 29.01.2019

für

Bettina, Carolin,

Clemens und Ralf

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Eine kleine Historie	1
1.2	Die Intensivtherapie heute	2
1.3	Die Zukunft der Intensivstation	3
1.4	Blutgasanalyse.....	5
1.4.1	Metabolite	5
1.4.2	Elektrolyte	6
1.4.3	Säure-Basen-Parameter	7
1.4.4	Sauerstoffparameter	8
1.5	Fragestellung	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Tiermodell und Tierschutz	11
2.2	Setting und Studiendesign	11
2.3	Vorbereitung und Prämedikation	12
2.4	Anästhesie	13
2.5	Überwachung und Homöostase	14
2.5.1	Platzierung der Gefäßkatheter	14
2.5.2	Platzierung des Blasenkatheters.....	14
2.5.3	Überwachung der Beatmungsparameter	15
2.5.4	Aufrechterhaltung der Homöostase	15
2.5.5	Lagerungsplan.....	17
2.5.6	Beendigung des Versuches.....	18
2.6	Probengewinnung	18
2.7	Versuchsreihe AP und NAP	18

2.8	Auswertung der Daten	19
2.9	Statistische Auswertung	20
2.10	Literaturrecherche	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Metabolite	21
3.1.1	Glukose	21
3.1.2	Lactat	22
3.2	Elektrolyte	24
3.2.1	Natrium	24
3.2.2	Chlorid	25
3.2.3	Kalium	27
3.3	Säure-Basen-Parameter	28
3.3.1	Basenabweichung	28
3.3.2	pH(T)	30
3.3.3	Kohlendioxidpartialdruck	31
3.4	Entscheidungsbaum NAP – Zeit bis zur nächsten BGA	33
3.4.1	Metabolite	34
3.4.2	Elektrolyte	35
3.4.3	Säure-Basen-Parameter	36
3.5	Entscheidungsbaum AP – Zeit bis zur nächsten BGA	38
3.5.1	Metabolite	39
3.5.2	Elektrolyte	40
3.5.3	Säure-Basen-Parameter	41
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	43
4	Diskussion	44
5	Zusammenfassung	52
6	Abbildungsverzeichnis	53

7	Literaturverzeichnis.....	54
8	Erklärung zum Eigenanteil.....	60
9	Danksagung.....	61
10	Lebenslauf	62

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
AP	Versuchsreihe Autopilot
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation (Scoring-System)
BGA	Blutgasanalyse(n)
Ca	Calcium
Cl	Chlorid
COHb	Carboxyhämoglobin
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
Glu	Glukose
h	Stunden
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
K	Kalium
KG	Körpergewicht
Lac	Lactat
MAP	mittlerer arterieller Druck
MethHb	Methämoglobin
mg/dL	Milligramm pro Deziliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/L	Millimol pro Liter
MW	Mittelwert

MTTF	Mean Time To Failure
MTBF	Mean Time Between Failures
Na	Natrium
NAP	Versuchsreihe Nicht-Autopilot
O ₂ Hb	Oxyhämoglobin
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pH(T)	Azidität bzw. Alkalinität der Probe
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
SBE	Säure-Basen-Abweichung
Temp	Temperatur
tHb	Gesamthämoglobin
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
ZVD	zentralvenöser Druck
°C	Grad Celsius

1 Einleitung

1.1 Eine kleine Historie

Geschichte der Intensivmedizin

Die erste Allgemeinanästhesie durch Ether wurde schon am 30. März 1842 von Crawford W. Long durchgeführt. Doch sollte es weitere 80 Jahre dauern, bis die Notwendigkeit einer speziellen Überwachung von Patienten nach einer Allgemeinanästhesie und Operation zur Errichtung erster Aufwachräume führte (1). 1930 ließ schließlich Dr. Martin Kirschner in Tübingen eine erste postoperative Intensivpflege bauen, die direkt an die chirurgische Einheit angegliedert war (2). Während des zweiten Weltkrieges hatte die Zentralisation von postoperativen Patienten den Vorteil, auch mit wenig Schwestern auszukommen. Die Vorteile einer solchen Spezialisierung zur besseren Versorgung von Patienten wurden nach dem Krieg erkannt sowie auch die Notwendigkeit solcher Einrichtungen für jedes Krankenhaus (3).

Die Poliomyelitis-Epidemien in den 1950er Jahren in Europa führten zu bedeutenden Weiterentwicklungen der Intensivtherapie. Die Erfindung der eisernen Lunge reduzierte die Mortalität, doch war sie auch das erste Beispiel von begrenzter Kapazität durch teure Anschaffungs- und Betriebskosten. Erst die Tracheotomie und Beatmung mittels Beutel durch den dänischen Anästhesisten Björn Ibsen brachte eine deutliche Reduktion der Mortalität und gilt heute als die Geburtsstunde der Intensivmedizin (4). Aus den auf Beatmung von Poliomyelitispatienten spezialisierten Einheiten wurden allgemeine Aufwachräume und daraus schließlich Intensivstationen.

Die Anfänge des Akutlabors und der Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse fand ihre Anfänge ebenfalls zur Zeit der Poliomyelitis in Dänemark. Die Erkenntnis, dass das klinische Bild der Patienten hauptsächlich durch eine hohe CO₂-Retention und eine respiratorische Azidose bestimmt war, führte zur Bestimmung des Partialdruckes von CO₂ im Blut durch Dr. Poul Astrup mittels pH-Messung und vor allem zur Anpassung der Beatmung aufgrund der Messergebnisse (5).

Die Blutgasanalyse ist heute der häufigste angeordnete Labortest auf der Intensivstation und dient nach wie vor der Evaluierung kritisch kranker Patienten hinsichtlich der Beatmung, dem Säure-Basen-Status, den Metaboliten Glukose und Lactat sowie den Elektrolytverhältnissen (6).

1.2 Die Intensivtherapie heute

Die Intensivtherapie heute ist geprägt von enormen technischen Weiterentwicklungen. Es ist jetzt möglich, die meisten vitalen Organfunktionen vorübergehend durch Maschinen zu ersetzen, sei es die Lungenfunktion über ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung), die Nieren mittels Dialyse oder das Herz über LVADs (linksventrikuläre Assistenzsysteme). Dies ermöglicht es, heutzutage ein ganz anderes Patientengut als noch vor 50 Jahren mittels Intensivtherapie zu therapieren. Doch die Medizin findet sich heute immer mehr im Spannungsfeld zwischen technisch machbarem und den ökonomischen Rahmenbedingungen wieder (7). Besonders ist davon auch die Intensivstation als hochtechnisierter Bereich des Krankenhauses betroffen. In den USA stiegen die jährlichen Intensivkosten 2005 beispielsweise um 44% gegenüber dem Jahr 2000 (2). Laboruntersuchungen stellen dabei den größten Kostenfaktor eines Tages auf der Intensivstation dar und die BGA ist die häufigste auf Intensivstationen angeordnete Laboruntersuchung (1, 6). Studien zeigen, dass bis zu 30% der angeordneten BGAs unnötig sind (8). Viele werden aufgrund einer

„klinischen Routine“ oder einfach aufgrund eines bereits etablierten arteriellen Zugangs abgenommen (9, 10). Doch Tests, die zu keiner Konsequenz in der Behandlung des Patienten führen, sollten aus ökonomischen Gesichtspunkten überdacht werden. Das gilt vor allem aber auch vor dem Hintergrund der nicht zu unterschätzenden Komplikationen, wie iatrogene arterio-venöse Fisteln, ischämische Komplikationen, Nervenläsionen im Punktionsgebiet und Anämie (11-14). Diese Komplikationen entstehen vor allem durch häufige arterielle Punktionen, wenn kein fester Zugang zur Arterie gelegt wird.

Ziel muss es sein, die BGA auf ein notwendiges Maß zu reduzieren, um eine kosteneffektive Patientenbehandlung mit einem geringeren Risiko für Komplikationen zu erreichen, ohne die Patientensicherheit oder das Outcome zu verschlechtern. Dabei können Richtlinien, Checklisten oder Entscheidungsbäume helfen, wie einige Versuche mit Protokollen für BGA zeigen konnten (6, 11, 15-17). Doch gibt es bisher keine Richtlinie zur Notwendigkeit einer BGA, die vorangegangene Messwerte zur Entscheidung nutzt und auch Elektrolyte und Metabolite miteinschließt.

1.3 Die Zukunft der Intensivstation

Die große Herausforderung der Zukunft wird es sein, vor dem Hintergrund weiter steigender Zahlen an Intensivbetten im Verhältnis zu normalen Krankenhausbetten, ausreichend gut ausgebildete Ärzte und Pfleger für die Intensivstationen zu finden (18, 19). Um diesem schon bestehenden Mangel bei weiter steigenden Zahlen an Intensivpatienten zu begegnen, werden neue technische Innovationen notwendig sein. Eine schon in der Anwendung befindliche Möglichkeit stellen Tele-Intensivstationen dar. Sie ermöglichen es Intensivmedizinern, Patienten aus der Ferne, etwa in ländlichen Regionen, zu überwachen und so das Outcome deutlich zu verbessern (20). Als weiterer Vorteil der Tele-Intensivstation wird die Möglichkeit von unterstützender Software genannt. Solche Software ist bei der Verschreibung von Medikamenten schon im Einsatz und dies brachte mehr Sicherheit (21). Der nächste Schritt wird die Integration von Leitlinien in computerbasierte Entscheidungssysteme sein. So

kann die Akzeptanz und klinische Anwendung von Leitlinien deutlich verbessert werden. Der Nutzen ist zwar unbestritten, aufgrund der Vielzahl von Leitlinien sind Kliniker jedoch oft nicht genug damit vertraut (22).

Nicht nur Computer, sondern auch die Automatisierung hat inzwischen in allen Lebensbereichen Einzug gehalten. Sie wird wohl auch die Zukunft der Medizin entscheidend mitprägen. Die Luftfahrt ist durch die Etablierung von Autopiloten sicherer geworden, da der Pilot sich auf weniger Dinge konzentrieren muss und so seine Aufmerksamkeit auf kritische Punkte richten kann (23). Dies sollte auch das Ziel für die Medizin sein: die Sicherheit in komplexen Umgebungen wie der Intensivstation durch eine höhere Folgebereitschaft für klinische Leitlinien und die Assistenz von Computersystemen zu erhöhen und so das klinische Ergebnis zu verbessern (24, 25). Die Möglichkeiten und Chancen, die sich durch eine Automatisierung ergeben, sind vielfältig und vielversprechend. Doch besonders im Bereich der Medizin müssen solche Systeme äußerst stabil und verlässlich funktionieren. Das System muss Artefakte erkennen, braucht verlässliche Dateneingaben und sollte diese auf Validität prüfen können (26). Eine Möglichkeit die Güte dieser Automation zu validieren ist der Begriff der Mean Time To Failure der nach europäischer Norm zur Bestimmung der Maschinensicherheit zu verwenden ist. Dieser beschreibt die mittlere Zeit bis zum Ausfall eines Gerätes. In einer Sonderform der Mean Time Between Failures wird die mittlere Betriebsdauer zwischen Ausfällen beschrieben, in einem System das nach der Reparatur als neuwertig zu betrachten ist. Inzwischen hat der Begriff der Mean Time To Failure auch Einzug in die Medizin gehalten. Unter anderem zur Evaluierung chirurgischen Erfolgs (27), der Haltbarkeit von Implantaten (28) und der erfolgreichen antiviralen Therapie (29).

Bisher gibt es in der Literatur jedoch noch keine Studien zur Machbarkeit eines automatisierten Intensivmanagements oder einem automatisierten Erhalt der Homöostase.

1.4 Blutgasanalyse

1.4.1 Metabolite

Glukose ist ein wichtiger Energielieferant im Organismus. Gehirn, Niere und Erythrozyten sind auf die Versorgung mit Glukose angewiesen, alle anderen Zellen können auch über Fettverbrennung Energie gewinnen. Es werden verschiedene Messwerte der Blutglukose unterschieden. Nüchternglukose bezeichnet einen Messwert nach mindestens 8-stündiger Nahrungskarenz, dieser sollte unter 100mg/dL liegen. Als postprandialer Status werden Messwerte 2-3 Stunden nach Nahrungsaufnahme bezeichnet. Die Messwerte sollten beim Gesunden unter 140 mg/dL liegen. Der HbA_{1c} beschreibt den Anteil an glykiertem Hämoglobin am Gesamthämoglobin und wird auch als Blutzuckergedächtnis bezeichnet. Der HbA_{1c} dient der Evaluierung des durchschnittlichen Blutzuckers der letzten Wochen, insbesondere bei Diabetes Patienten. Bei Gesunden sollte dieser Wert unter 5,7% liegen. Hypoglykämien können, besonders wenn sie unbemerkt bleiben, zu schweren neurologischen Symptomen wie Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit und Koma führen. Zur sicheren Vermeidung von Hypoglykämien stellten bei der automatisierten Steuerung 75 mg/dL die untere Grenze des Normbereiches dar. Ab einem Messwert von 80 mg/dL wurde die Glukoseinfusion automatisch gestartet. Der Zielwert der Regelung lag bei einem Messwert von 100 mg/dL. Die aktuelle Studienlage deutet auch auf einen schädlichen Einfluss von Hyperglykämien auf das Überleben von Intensivpatienten hin (30-32). In Bezug auf diese Erkenntnisse lag der obere Normwert bei 120 mg/dL. Der Referenzbereich der Glukosewerte zur Intensivtherapie liegt bei Messwerten zwischen 75 mg/dL und 120 mg/dL.

Lactat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Eine anaerobe Stoffwechsellage entsteht bei einer erschöpften Kompensation nach einem Zustand, in dem der Sauerstoffverbrauch über dem Sauerstoffangebot lag, etwa aufgrund von Hypoxie, Minderperfusion oder im Rahmen einer Sepsis. Eine hohe Lactatproduktion ohne ausreichende Verwertung durch Metabolisierung in der Leber, den Nieren und im Herzen führt zu einer Laktatazidose und hängt somit auch mit dem Säure-Basen-Status und dem pH-Wert zusammen. Lactat gilt heute als Biomarker für die Schwere einer Erkrankung und wird inzwischen auch

zum Überwachen einer Behandlung und deren Ansprechen eingesetzt (33-35). Die Therapie einer Hyperlactatämie mittels Dichloracetat verringerte zwar die Höhe der Lactatwerte, zeigte aber keinen Vorteil im klinischen Ergebnis. Lactat als Zielparameter einer Therapie ist damit mittlerweile obsolet, die serielle Lactatmessung zur frühzeitigen Therapie und zur Überwachung des Krankheitsverlaufes führte jedoch in Studien zu einer Mortalitätsreduktion (36). Lactatwerte sollten allgemein nicht über 1,6 mmol/L ansteigen.

1.4.2 Elektrolyte

Natrium ist im Organismus entscheidend für die Regulation des Wasserhaushaltes und für die Aufrechterhaltung des Membranpotenzials an Nervenzellen zuständig. Eine rasche Hyponatriämie kann zu Hirnödemen und epileptischen Anfällen führen. Die gefürchtetste Komplikation ist die zentrale pontine Myelinolyse ausgelöst durch einen zu schnellen Wiederanstieg des Natriums bei der Therapie. Bei einer chronischen Hyponatriämie hat die kompensatorische Aufnahme von Stoffen in die Gehirnzellen schon begonnen. Bei einer zu schnellen Korrektur kann es zu einem Gehirnödem, einer folgenden Herniation, bis hin zum Tod kommen. Doch auch Hyponatriämien ohne direkte neurologische Symptome sind mit deutlich erhöhten Mortalitätsraten assoziiert (37, 38). Ein großes Problem ist aber nicht nur die Vermeidung von Hyponatriämien, sondern besonders auch die angemessene Therapie ohne folgende Hyponatriämie, wie es häufig bei Patienten auftritt (39). Des Weiteren haben Hyponatriämien Einfluss auf die Glukosenutzung und die hepatische Glukoneogenese und können so zu Hyperglykämien und einer verschlechterten Lactatclearance beitragen. Die Natriumwerte sollten innerhalb des Referenzbereiches von 135 – 146 mmol/L bleiben.

Chlorid ist das Gegenion zum Natrium und somit ebenfalls am Wasserhaushalt und am Membranpotenzial beteiligt. Hyperchlorämie bei Patienten erhöht die Inzidenz von akuten Nierenschäden und ist assoziiert mit erhöhter Mortalität (40-43). Außerdem haben die Chloridlevel Einfluss auf die Blutgerinnung (44, 45).

Der Referenzbereich für Chlorid liegt bei Werten zwischen 98 mmol/L und 106 mmol/L.

Kalium befindet sich im Organismus zu 98% intrazellulär und ist für die Ausbildung von Aktionspotenzialen entscheidend verantwortlich. Hyperkaliämien treten häufig bei Niereninsuffizienz, der Gabe von kaliumsparenden Diuretika oder endokrin bedingt auf. Hypokaliämien lassen sich meist auf Emesis oder Diarrhö zurückführen. Verschiebungen in der Kaliumkonzentration können sowohl bei Hyper- als auch bei Hypokaliämie zu Herzrhythmusstörungen bis hin zum kardiogenen Schock führen. Im Bereich des Elektrolyten Kalium konnten computerbasierte Entscheidungs- und Warnsysteme das Management der Kaliumkonzentrationen bereits verbessern (46-48). Optimaler Weise liegt der Kaliumwert zwischen 3,4 und 4,6 mmol/L.

Calcium ist vor allem zur Stabilisierung des Ruhepotenzials von Nervenzellen von Bedeutung, Hypocalcämie im Rahmen einer Hyperventilation führt zu einer erhöhten Erregbarkeit mit Parästhesien und Pfötchenstellung der Extremitäten. Hypercalciämien sind meist tumorassoziiert und bewirken eine geringere Erregbarkeit. In der Folge können Herzrhythmusstörungen, Obstipation und Paresen auftreten. Die Calciumwerte sollten zwischen 1,15 und 1,29 mmol/L liegen.

1.4.3 Säure-Basen-Parameter

Die Basenabweichung (SBE) beschreibt metabolische Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, ermittelt unter respiratorischen Standardbedingungen mit 100% Sauerstoffsättigung, 37° C und 40 mmHg CO₂-Partialdruck. Die Basenabweichung ist ein errechneter Parameter, der den Bedarf an Säuren oder Basen angibt, die benötigt werden, um einen Liter Blut auf einen normalen pH von 7,4 einzustellen. Der SBE dient vor allem zur Abschätzung des therapeutischen Ziels, als Anhalt für die Menge an Puffersubstanz, die eingesetzt werden muss, um die Basenabweichung auszugleichen (49). Studien konnten zeigen, dass vor allem Störungen in Richtung metabolischer Azidose ein signifikanter Marker für einen schlechten Outcome waren (50). Ob eine Ursachen-Wirkungsbeziehung zwischen SBE und Mortalität besteht, wird

kontrovers diskutiert. Die zu Grunde liegende Ursache scheint jedoch von größerer Bedeutung als die Schwere der Azidose zu sein (49, 51). Der Referenzbereich für die Basenabweichung reicht von -3 mmol/L bis +3 mmol/L.

Der pH-Wert ist eine dimensionslose Zahl und gibt die Konzentration von Wasserstoffionen an. Der pH-Wert lässt somit eine Unterscheidung in Säuren und Basen zu. Im Blut ist der pH über dem Bohr-Effekt entscheidend mit der Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins verbunden. Auch für die Enzymaktivität spielt der pH eine wichtige Rolle und muss in engen Grenzen von 7,35 – 7,45 stabil gehalten werden.

Der Kohlendioxidpartialdruck gibt den Anteil des Kohlendioxids am Gesamtdruck innerhalb eines Gasgemisches an. Hyperkapnie, ein erhöhter Kohlendioxidpartialdruck, kann durch Hypoventilation oder im Rahmen einer Kompensation einer metabolischen Alkalose auftreten. Bei einer Hyperkapnie ohne Kompensation einer metabolischen Alkalose wird eine respiratorische Azidose verursacht. Durch eine hohe maschinelle Beatmung oder bei der Kompensation einer metabolischen Azidose kommt es zu einer Hypokapnie. Ohne Kompensationsmechanismus wird durch eine Hypokapnie eine respiratorische Alkalose hervorgerufen mit einem erniedrigten Plasma-Calciumspiegel und den dazu gehörigen Symptomen wie erhöhte Erregbarkeit von Muskeln und Nerven. Die Messwerte für den Kohlendioxidpartialdruck sollten zwischen 32 mmHg und 48 mmHg liegen.

1.4.4 Sauerstoffparameter

Der Sauerstoffpartialdruck beschreibt den Anteil des Sauerstoffes am Gesamtdruck innerhalb eines Gasgemisches. Der Sauerstoffpartialdruck ist ein Maß für die Sauerstoffaufnahme in der Lunge. Diese ist abhängig vom alveolären Sauerstoffpartialdruck, dem intra- und extrapulmonalen Shunt und der Diffusionskapazität des Lungengewebes. Bei einem hohen pO_2 besteht das Risiko einer Sauerstofftoxizität vor allem bei Neu- und Frühgeborenen. Ein niedriger pO_2 zeigt eine unzureichende Sauerstoffaufnahme durch die Lunge an.

Der Referenzbereich für den Sauerstoffpartialdruck liegt bei Werten zwischen 83 mmHg und 108 mmHg.

Unter dem Gesamthämoglobin werden alle Hämoglobinarten (Desoxy-, Oxy-, Carboxy-, Met-, Sulfhämoglobin) zusammengefasst, es beschreibt die potentielle Sauerstofftransportkapazität. Die Sauerstofftransporteigenschaften werden durch die Hämoglobinmenge des Oxyhämoglobins und den Sauerstoffpartialdruck bestimmt. Ein hoher Gesamthämoglobingehalt kann durch eine erhöhte Viskosität des Blutes zu einer Belastung des Herzens oder einer verminderten Mikrozirkulation führen, ausgelöst durch eine Polycythaemia rubra vera, Dehydratation oder chronische Herz- und Lungenerkrankungen. Ein niedriger Gesamthämoglobingehalt kann durch eine verminderte Erythrozytenproduktion bedingt sein oder durch Blutungen, Hämolyse oder eine übermäßige Hydratation. Ein niedriger tHb kann durch den verminderten arteriellen Sauerstoffgehalt zu einer Gewebhypoxie führen. Die Messwerte für das Gesamthämoglobin sollten sich zwischen 7,4 und 10,9 mmol/L befinden.

Die Fraktion des oxygenierten Hämoglobins zeigt die Ausnutzung der potentiellen Sauerstofftransportkapazität an. Ein hohes Oxyhämoglobin spricht für eine ausreichende Ausnutzung der Sauerstofftransportkapazität. Ein niedriges Oxyhämoglobin deutet auf eine verschlechterte Sauerstoffaufnahme oder eine große Fraktion von Dyshämoglobinen hin. Der Referenzbereich für Oxyhämoglobin liegt zwischen 94 – 99%.

Durch die reversible Bindung von Kohlenstoffmonoxid an Hämoglobin entsteht die Fraktion des Carboxyhämoglobins, das zu den Dyshämoglobinen gehört. Kohlenstoffmonoxid konkurriert um die Bindungsstelle mit Sauerstoff, hat jedoch eine 250-fach höhere Affinität. Carboxyhämoglobine können keinen Sauerstoff transportieren, verringern die Sauerstofftransportkapazität und können so zu einer Hypoxie führen. Die Carboxyhämoglobinfraktion ist bei Kohlenmonoxidintoxikationen erhöht, aber auch auf bis zu 10% bei starken Rauchern. Bei Gesunden sollte ein Anteil von 0,8% Carboxyhämoglobin nicht überstiegen werden.

Das Methämoglobin kann ebenfalls keinen Sauerstoff binden, vermindert damit die Sauerstofftransportkapazität und gehört auch zu den Dyshämoglobinen. MetHb entsteht durch Autooxidation des zentralen zweiwertigen Eisenions zu einem dreiwertigen Eisenion. Das Enzym Methämoglobin-Reduktase reduziert oxidiertes Methämoglobin wieder zu Oxyhämoglobin und hält so den Anteil dieses Derivates unter 1,5%. Medikamente oder Chemikalien mit Nitro- oder Aminogruppen können jedoch zu einer gesteigerten Methämoglobinbildung führen und bei einem Methämoglobinanteil von 70% tödlich sein. Der normale Methämoglobinanteil liegt zwischen 0,2 – 0,6%.

1.5 Fragestellung

Die Zielsetzung dieser Dissertation war es, die Notwendigkeit einer BGA durch vorhandene Daten zu bestimmen und so Entscheidungsbäume zu entwickeln, wann die nächste BGA notwendig wird. Zudem sollten in einer Machbarkeitsstudie die Sicherheit und der Nutzen einer Automatisierung innerhalb des Intensivmanagements und dem Erhalt der Homöostase getestet und evaluiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Tiermodell und Tierschutz

Für die Untersuchung auf Sicherheit der automatisierten Intensivstation, zur ausführlichen Probengewinnung für die Analysen auf Notwendigkeit von BGAs, sowie zur Erprobung neuer Methoden war ein Tiermodell unabdingbar. Es fanden sich keine anderen Methoden oder Verfahren, mit dem sich das angestrebte Ziel erreichen ließ. Um die beim Menschen ergriffenen therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen anwenden zu können, war ein Großtiermodell notwendig. Zudem sollte die Tierart in Metabolismus und Physiologie dem Menschen möglichst nahe sein. Zu jeder Zeit mussten ethische Grundsätze und Tierschutz-Standards eingehalten werden. Dies schloss Primaten von den Versuchen aus, da mit dem verwendeten Schweinemodell eine Tierart verfügbar war, deren artspezifische Fähigkeit unter den Versuchseinwirkungen zu leiden weniger stark ausgeprägt war und für den verfolgten Zweck ebenfalls ausreichend war (vgl. §7a Abschnitt 2.1 Tierschutzgesetz). Der Antrag zur Genehmigung der Studie erfolgte bei der zuständigen Stelle des Regierungspräsidiums Tübingen und wurde nach positivem Votum der Ethikkommission unter AZ C2/13 zugelassen. Der Umgang und die medizinische Behandlung der Versuchstiere fand stets unter Einhaltung der geltenden Tierschutzbestimmungen, Aufsicht eines Tierarztes und unter größter Sorgfalt statt.

2.2 Setting und Studiendesign

Die Versuchsreihen fanden in der experimentellen Medizin Tübingen statt. Dort befindet sich eine funktionelle Intensivstation. Ausgestattet mit einem Beatmungsgerät, einem Überwachungsmonitor, der SpaceStation (ein Infusomat- und Perfusor-System mit EDV-Schnittstelle), einem Blutgasanalysegerät sowie einem Messgerät für die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT). Im Nebenraum befindet sich ein Lager für Verbrauchsmaterialien. Hierbei

sei erwähnt, dass alle regulär auf Intensivstation oder in der Klinik zu findenden Verbrauchsmaterialien wie Spritzen, Tupfer, Kanülen, Binden und Pflaster nicht extra aufgelistet wurden, jedoch alle speziell verwendeten Geräte und Materialien. Des Weiteren befindet sich in der experimentellen Medizin ein Kühlschrank für Medikamente und eingefrorene Proben und einige Computerarbeitsplätze.

Beatmungsgerät	Evita XL	Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck
Monitor	IntelliVue MP 50 Anesthesia	Philips Health Systems, Hamburg
SpaceStation	SpaceCom Infusomat®Space Perfusor®Space	B.Braun Melsungen AG, Melsungen
Blutgasanalysegerät	ABL 800 Flex	Radiometer GmbH, Willich
ACT-Messgerät	ACT-Plus	Medtronic GmbH, Meerbusch

Bei den Versuchen handelte es sich um angewandte präklinische Forschung mit Tierversuchen.

2.3 Vorbereitung und Prämedikation

Die Versuchstiere bekamen eine periphere Venenverweilkanüle und eine Prämedikation mit Atropinsulfat 0,1% (0,05mg/kg KG), Ketaminhydrochlorid 100mg/ml (7mg/kg KG), Azaperone 10mg/kg KG und Midazolamhydrochlorid 1mg/kg KG. Es erfolgte dann der Transport zum Intensivplatz, dort wurden die Tiere zunächst gewogen, vermessen und die Stellen der EKG-Klebelektroden rasiert. Nach der sicheren Fixierung auf dem OP-Tisch wurden die Schweine

endotracheal intubiert und mit einer Magensonde versorgt. Zur Überwachung der Tiere wurden vier Extremitätenableitungen zur EKG-Auswertung geklebt, eine rektale Temperatursonde sowie ein Pulsoxymeter am Schweineschwanz angebracht.

Venenverweilkanüle	Vasofix® 18G	B.Braun Melsungen AG, Melsungen
Atropinsulfat	Atropinsulfat Br®	B.Braun Melsungen AG, Melsungen
Ketaminhydrochlorid	Urostamin®	Serumwerk, Bernburg
Azaperone	Stresnil®	Bayer Vital, Leverkusen
Midazolamhydrochlorid	Midazolam-ratiopharm®	Ratiopharm, Ulm
Tubus	Mallinckrodt™ RAE oral Gr. 7,5 oder 8	Medtronic GmbH, Meerbusch
Magensonde	Argyle™, Tyco 14	Healthcare, Tullamore, Irland

2.4 Anästhesie

Die Beatmung erfolgte druckkontrolliert mit einem Luft-Sauerstoff-Gemisch und einem angestrebten Tidalvolumen von 6-12 ml/kg KG und einer Atemfrequenz von 8-15 Atemzügen pro Minute. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde eine TIVA, mit Ketaminhydrochlorid 100 mg/ml 15 mg/kg KG/h, Fentanyl 50 µg/ml 0,02 mg/kg KG/h und Midazolamhydrochlorid 5 mg/ml 0,9 mg/kg KG/h, begonnen. Die ausreichende Narkosetiefe wurde über die Beatmungsparameter, HF und Blutdruck evaluiert und bei Bedarf wurden sofort die Laufraten der Anästhetika angepasst.

Fentanyl	Fentanyl-ratiopharm®	Ratiopharm, Ulm
----------	----------------------	-----------------

2.5 Überwachung und Homöostase

2.5.1 Platzierung der Gefäßkatheter

Eine Jugularvene wurde ultraschallgestützt punktiert und über Seldinger-Technik wurde ein ZVK eingelegt. Über diesen war eine kontinuierliche Messung des ZVDs sowie eine sichere Gabe der Anästhetika und der Volumensubstitution gewährleistet. Um ebenso eine konstante Messung des arteriellen Druckes (MAP) zu ermöglichen, wurde ultraschallgestützt die Femoralarterie mit dem speziellen PiCCO Catheter kanüliert. Dieser ermöglicht über transpulmonale Thermodilution über den ZVK zusätzlich die Messung des HZV. Bei jeder Umlagerung des Versuchstieres wurde das HZV neu kalibriert. In einigen Fällen war die Punktion der Arterie ultraschallgesteuert nicht möglich und die Arterie wurde offenchirurgisch präpariert und kanüliert.

ZVK (5-Lumen)	Arrow-Howes Large-Bore Multi Lumen Central Venous Catheterization System	Medline Industries Inc., Illinois
Arterie	PiCCO Catheter	PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen

2.5.2 Platzierung des Blasenkatheters

Für die Überwachung der Ausscheidung wurde ein suprapubischer Blasenkatheter gelegt und der Beutel an einer in das Computersystem eingebetteten Waage aufgehängt.

Blasenkatheter	Ureofix 111	B.Braun Melsungen AG, Melsungen
----------------	-------------	---------------------------------

2.5.3 Überwachung der Beatmungsparameter

Die weitere Überwachung der Versuchstiere erfolgte mittels peripherer Sauerstoffsättigung (SpO_2) über einen Pulsoximeter, der Sauerstoffkonzentration im Sauerstoffgemisch (FiO_2), über die Parameter des Beatmungsgerätes, dem maximalen inspiratorischen Druck (PIP), dem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) sowie durch stündliche arterielle BGAs.

2.5.4 Aufrechterhaltung der Homöostase

Die Temperaturregulierung erfolgte auf Basis der Messungen der rektalen Temperatursonde mittels unterlegter Wärmematte und Decken. Die Volumensubstitution erfolgte mit 0,9% isotonischer Kochsalzlösung anhand der Ausscheidung, des ZVDs und der neu etablierten „Volume Need Analyse“ (VNA). Zur Aufrechterhaltung einer Normoglykämie wurde automatisiert ab einer Unterschreitung des Zielwertes von 100 mg/dL mit der Infusion von G20 begonnen. Im Verlauf wurden die Laufraten anhand der stündlichen BGAs vom Computersystem angepasst. Nur bei einem Messwert von 100 mg/dL wurde die Laufrate belassen. Als untere Grenze wurde 75 mg/dL, als obere Grenze 120 mg/dL definiert. Bei Unter- oder Überschreitung dieser Werte fand eine stärkere Anpassung der Laufraten statt, um schnell wieder den Zielbereich zu erreichen. Um stabil eine Normokaliämie zu erreichen lag der Zielwert bei 3,5 mmol/L. Bei einer Unterschreitung wurde die Laufrate der Kaliuminfusion durch das System automatisch gesteigert, bei einer Unterschreitung der unteren Grenze von 3 mmol/L wurde die Laufrate stärker angepasst. Bei einem Messwert über 3,5 mmol/L wurde die Laufrate automatisch gesenkt, oberhalb der Grenze von 4 mmol/L wurde die Rate stärker reduziert oder die Zufuhr gestoppt. Der Calciumzielwert der automatischen Steuerung lag bei 1 mmol/L. Die untere Grenze lag bei 0,8 mmol/L, die obere bei 1,2 mmol/L. Zum Ausgleich von niedrigen Calciumwerten wurde die Infusion mit einer Calciumchloridlösung gestartet. Die Laufraten wurden dann automatisiert stündlich an die Messergebnisse angepasst. Der Säure-Base-Haushalt wurde durch die Infusion von Natriumhydrogencarbonat reguliert. Der Zielwert lag bei einem SBE von 0. Bei -3,5 lag die untere Grenze des Toleranzbereiches, bei 3,5 die obere Grenze.

Prophylaktisch wurde einmal täglich 2g des Antibiotikums Ceftriaxon intravenös appliziert um einem septischen Geschehen aufgrund der invasiven Beatmung, den Gefäßzugängen und dem suprapubischen Blasenkatheter vorzubeugen. Um Thrombembolien durch Immobilisierung vorzubeugen wurde eine prophylaktische Antikoagulation mittels Heparin durchgeführt. Die Anfangsdosis betrug 70 U/kg. Alle 6 Stunden wurde die Gerinnung mittels ACT bestimmt und die Heparin Dosis nach untenstehendem Schema manuell angepasst.

ACT < 70	Bolus 70 U/kg/h	Infusion erhöhen um 4 U/kg/h
ACT 70 – 90	Bolus 35 U/kg/h	Infusion erhöhen um 2 U/kg/h
ACT 90 – 110	keine Änderung	keine Änderung
ACT 110 – 130	keine Änderung	Infusion reduzieren um 2 U/kg/h
ACT > 130	Infusion 1h pausieren	Infusion reduzieren um 3 U/kg/h

Bei einigen Versuchstieren fiel im Verlauf eine deutliche Verschleimung mit respektive verschlechterten Beatmungsparametern auf. Diese erhielten einmal täglich 600g N-Acetylcystein 20% in eine konstant laufende NaCl-Infusion.

Isotonische Kochsalzlösung	Natriumchlorid-Lösung 0,9%	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg
Glukose-Monohydrat 20%	G20 Glukosteril®	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg
Kaliumchloridlösung 1mmol/ml	1 M-Kaliumchlorid-lösung Fresenius	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg

Calciumchlorid 5,5%	CaCl	Baxter Deutschland GmbH, Unterscheiheim
Natriumhydrogen- karbonat 8,4%	NaBic®	B.Braun Melsungen AG, Melsungen
Ceftriaxon	Ceftriaxon	Eberth
Heparin-Natrium 10.000 I.E./ml	Heparin-Natrium Braun „Multi“	B.Braun Melsungen AG, Melsungen
Acetylcystein	ACC® Injekt	Hexal AG, Holzkirchen

2.5.5 Lagerungsplan

Zur Vorbeugung von Dekubitusulcera, Ödemen und Atelektasen wurden die Schweine regelmig umgelagert und mit Mullbinden fixiert, jeweils 8 Stunden in Seitenlage und dazwischen 4 Stunden auf dem Rcken liegend.

0 – 8 Uhr	Linksseitenlage
8 – 12 Uhr	Rckendlage
12 – 20 Uhr	Rechtsseitenlage
20 – 24 Uhr	Rckendlage

2.5.6 Beendigung des Versuches

Nach 72 Stunden wurden die Versuchstiere durch einen intravenösen Bolus von 10 ml T 61 getötet. Anschließend wurden von Herz, Nieren, Gehirn, Leber und Muskel Gewebeproben entnommen und histologisch untersucht.

Embutramid

T61

Intervet Deutschland GmbH,
Unterschleißheim

2.6 Probengewinnung

Stündlich wurden arterielle BGAs entnommen und auf die Metabolite Glukose (Glu) und Lactat (Lac), die Elektrolyte Natrium (Na^+), Chlorid (Cl^-), Kalium (K^+), Calcium (Ca^{++}), die Säure-Basen-Parameter Basenabweichung (SBE), temperaturkorrigierte Azidität bzw. Alkalinität der Probe (pH), Temperatur und Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2) untersucht. Außerdem wurden die Sauerstoffparameter Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Gesamthämoglobin (tHb), Oxyhämoglobinfraction (O_2Hb), Carboxyhämoglobinfraction (COHb) und die Methämoglobinfraction (MetHb) bestimmt.

Alle zwei Stunden wurde ebenso eine venöse BGA abgenommen und dieselben Parameter analysiert.

2.7 Versuchsreihe AP und NAP

Bei der Versuchsreihe NAP (Nicht-Autopilot) handelt es sich um bereits am Institut vorhandene Rohdaten aus Versuchen zum akuten Leberversagen durch Paracetamolintoxikation am Schweinemodell. Diese fanden ohne automatische Steuerung statt. Mit 27 Schweinen wurden 1588 stündliche Daten generiert.

In der Versuchsreihe AP (Autopilot) wurden erstmals automatisierte Komponenten in das Intensivmanagement und der Homöostase integriert. Mit drei Versuchstieren konnten 228 stündliche Datensätze gewonnen werden. Die in diesem Kapitel, vor allem bezüglich der Automatisierung, gemachten Angaben beziehen sich somit nur auf die Versuchsreihe AP (Autopilot).

Die Auswertung auf Vorteile der automatisierten Intensivstation erfolgte durch den statistischen Vergleich dieser beiden Versuchsreihen. Die beiden Versuchsreihen waren besonders bezüglich der Messfrequenzen, der Beobachtungszeit und der Rahmenbedingungen hinsichtlich der Ausstattung und personeller Überwachung und Versorgung vergleichbar.

2.8 Auswertung der Daten

Zur Auswertung der Daten und Validierung der Güte wurde die Mean Time To Failure, ursprünglich aus der Maschinensicherheit, herangezogen. Als Ausfall wurde ein BGA Wert außerhalb der festgelegten Norm definiert. Da die Werte auch wieder normwertig werden können und anschließend die Homöostase davon nicht nachhaltig gestört sein muss, kann die Zeit zwischen zwei BGAs die außerhalb der Norm liegen auch als Time Between Failures bezeichnet werden. Analog dieser Überlegungen wurde jedem Wert der unterschiedlichen Parameter der stündlichen BGA ein Stundenwert zugeordnet, wie viele Stunden ab dieser BGA der Wert noch innerhalb der Norm blieb. Die erste BGA außerhalb der Norm wurde als 0 Stunden gewertet und von dieser hoch gezählt. Blieben die Werte außerhalb der Norm wurde weiter der Wert 0 Stunden zu geordnet. War eine BGA beispielsweise nach einer Zeit außerhalb der Norm wieder normwertig, die nächste Messung jedoch gleich wieder außerhalb der Norm wurde diesem Wert 1 Stunde zugeordnet. Ging ein Parameter am Ende des Versuches bis zum Tod des Tieres nicht mehr aus der Norm, wurde dem letzten BGA-Wert 1 Stunde zugeordnet.

In der weiteren Auswertung der Daten wurden die genauen Messwerte der Parameter in Gruppen kategorisiert beispielsweise wurde ein Glukosewert von 77,5 mg/dl bis zu einem Glukosewert von 82,4 mg/dl gerundet und zu einem Glukosewert von 80 mg/dl zusammengefasst. Diesen kategorisierten Werten wurden die Stunden bis aus der Norm zugeordnet und somit ein Durchschnitt für die kategorisierten Werte gebildet. Zudem wurde auch für jeden Parameter ein Mittelwert für die Zeit bis aus der Norm über alle Werte berechnet.

2.9 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm JMP in der jeweils aktuellsten Version, zuletzt JMP 12, verwendet.

Falls nicht anders beschrieben wurden die Messwerte im Folgenden als Mittelwert mit Standardfehler dargestellt. Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Parametern wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt, wobei von einem signifikanten Unterschied ausgegangen wurde, wenn $p < 0,0001$ war.

Statistiksoftware

JMP 12

SAS Institute GmbH, Cary,
North Carolina, USA

2.10 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte hauptsächlich über PubMed, ein kostenloses Volltext Archiv im Bereich der Biowissenschaften. Bereitgestellt wird es vom amerikanischen Nationalinstitut für Gesundheit (National Institutes of Health's) und der Nationalbibliothek für Medizin (National Library of Medicine). Zur Übersicht zu Beginn wurde nach: „arterial blood gas analysis, intensive care unit“ gesucht. Auf die MESH-Term Funktion (Medical Subject Heading), um die Suche einzugrenzen, konnte bei der Spezifität der Suchanfrage nicht zurückgegriffen werden. Auch der Einsatz von Booleschen Operatoren brachte leider keine Einschränkung der Suchergebnisse. So führte vor allem der Weg über das Literaturverzeichnis der Artikel zu weiteren Quellen.

3 Ergebnisse

3.1 Metabolite

3.1.1 Glukose

Unter der Steuerung mit dem Autopiloten (Versuchsreihe AP) dauerte es beim Metabolit Glukose im Mittel $25,7 \pm 1,2$ Stunden bis die arterielle Messung außerhalb des Referenzbereiches von 75-120 mg/dL lag. Insgesamt lagen 98% der Messwerte innerhalb des Referenzbereiches. Im Vergleich dazu lagen die Werte ohne automatische Steuerung (Versuchsreihe NAP) im Mittel schon nach $5,6 \pm 0,2$ Stunden außerhalb des Referenzbereiches. Damit lagen 50% aller Messwerte innerhalb der Norm. Die Analyse mit dem Wilcoxon-Test mit $p < 0,0001$ ergab einen signifikanten Unterschied der beiden Messreihen hinsichtlich ihrer Mean Time Between Failures, bis die Werte aus der Norm fielen.

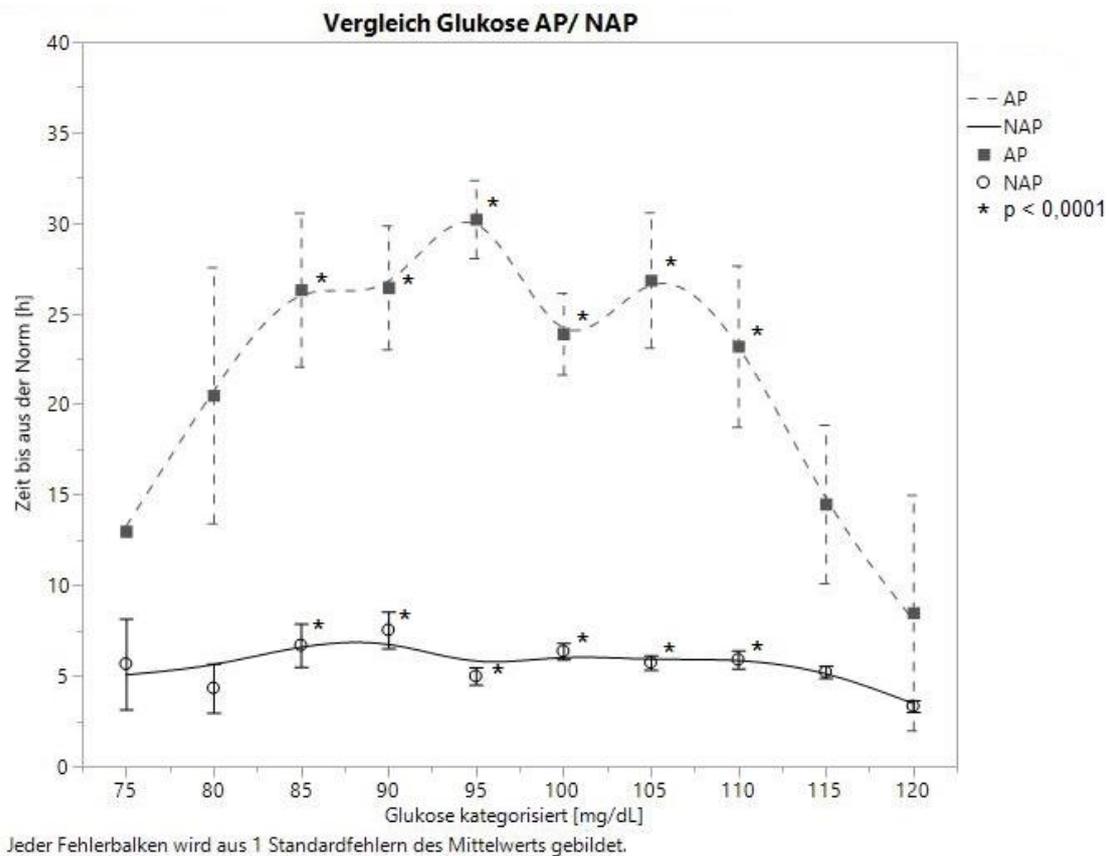


Abbildung 1 Parameter Glukose: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Glukosewerte

Wie schon durch die Mittelwerte oben angedeutet, verlief die Kurve der Versuchsreihe Autopilot stets oberhalb der Kurve der Versuchsreihe Nicht-Autopilot, zwischen den Glukosewerten 85 mg/dL und 110 mg/dL sogar mit einer signifikanten Verlängerung der Mean Time Between Failures. Der Kurvenverlauf der Versuchsreihe AP startete an der unteren Grenze des Referenzbereiches mit der Mean Time Between Failures 13 ± 0 Stunden. Das Maximum von $30,2 \pm 2,2$ Stunden lag bei der Kurve AP bei Glukosewerten von 95 mg/dL. An der oberen Grenze des Referenzbereiches von 120 mg/dL erreichte die Mean Time Between Failures $8,5 \pm 6,5$ Stunden. Im Kurvenverlauf der Versuchsreihe Nicht-Autopilot gab es eine kleinere Varianz der Mean Time Between Failures, bei deutlich niedrigerem Absolutwert. Die Mean Time Between Failures lagen im Mittel bei $5,7 \pm 0,18$ Stunden. Sie fielen zum unteren Grenzbereich von 75 mg/dL auf $5,7 \pm 2,5$ Stunden ab und an der oberen Grenze bei 120 mg/dL auf $3,3 \pm 0,3$ Stunden. Das Maximum der Kurve NAP lag bei Glukosewerten von 90 mg/dL bei $7,5 \pm 1,0$ Stunden.

3.1.2 Lactat

In der Versuchsreihe mit Steuerung des Autopiloten brauchte es beim Metabolit Lactat im Mittel $38,9 \pm 1,5$ Stunden bis die Messwerte aus dem Referenzbereich von 0 – 1,6 mmol/L getreten waren. Im Vergleich dazu blieben die Messwerte ohne automatisierte Steuerung (Versuchsreihe NAP) nur $11,5 \pm 0,3$ Stunden innerhalb der Norm. Dies ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsreihen bei der Analyse mit dem Wilcoxon-Test mit $p < 0,0001$.

3 Ergebnisse

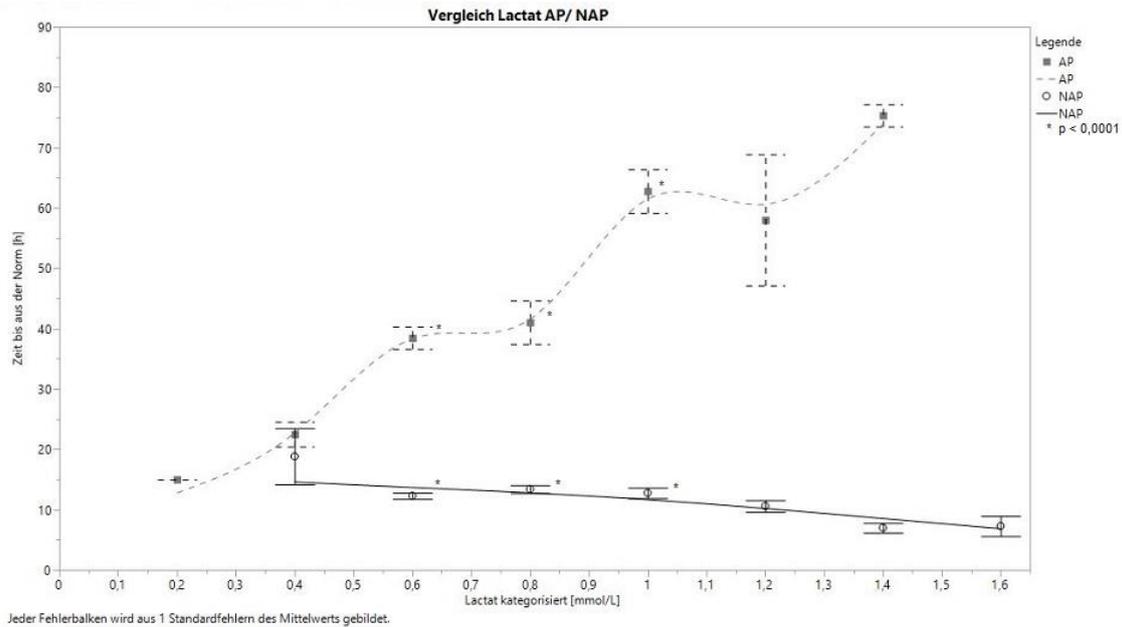


Abbildung 2 Parameter Lactat: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Lactatwerte

Es zeigte sich, dass die Kurve der Versuchsreihe Autopilot stets oberhalb der Kurve Nicht-Autopilot verlief. Dies veranschaulichen auch die oben dargestellten Mittelwerte der Kurven. Des Weiteren ergab sich eine signifikante Steigerung der Mean Time Between Failures vom Lactatwert 0,6 zum Lactatwert 1,0 mmol/L. Die Kurve der Versuchsreihe Autopilot zeigte eine Abnahme der Mean Time Between Failures zur unteren Grenzen des Referenzbereiches und einen Anstieg zur oberen Grenze. Bei 0,2 mmol/L Lactat lag die Mean Time Between Failures von 15 ± 0 Stunden im Vergleich zum Maximum von $75,3 \pm 1,9$ Stunden bei einem Lactatwert von 1,4 mmol/L deutlich niedriger. Ein anderes Bild zeigte sich bei der Kurve NAP. Am unteren Grenzbereich bei 0,4 mmol/L lag die Zeit bis aus der Norm mit $18,8 \pm 4,6$ am höchsten. Damit auch deutlich über den $7,3 \pm 1,7$ Stunden an der oberen Grenze des Referenzbereiches bei 1,6 mmol/L.

3.2 Elektrolyte

3.2.1 Natrium

Stabile Messwerte innerhalb des Referenzbereiches von 135 – 146 mmol/L lieferte die Versuchsreihe mit automatisierter Steuerung beim Elektrolyt Natrium für $19,6 \pm 1,1$ Stunden. Insgesamt waren damit 58% der Messwerte normwertig. Ohne automatisierte Steuerung blieben die arteriellen Messungen für $9,2 \pm 0,3$ Stunden innerhalb der Norm. Damit lagen 31% der Messwerte innerhalb des Referenzbereiches. Bei der Analyse mit dem Wilcoxon-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$.

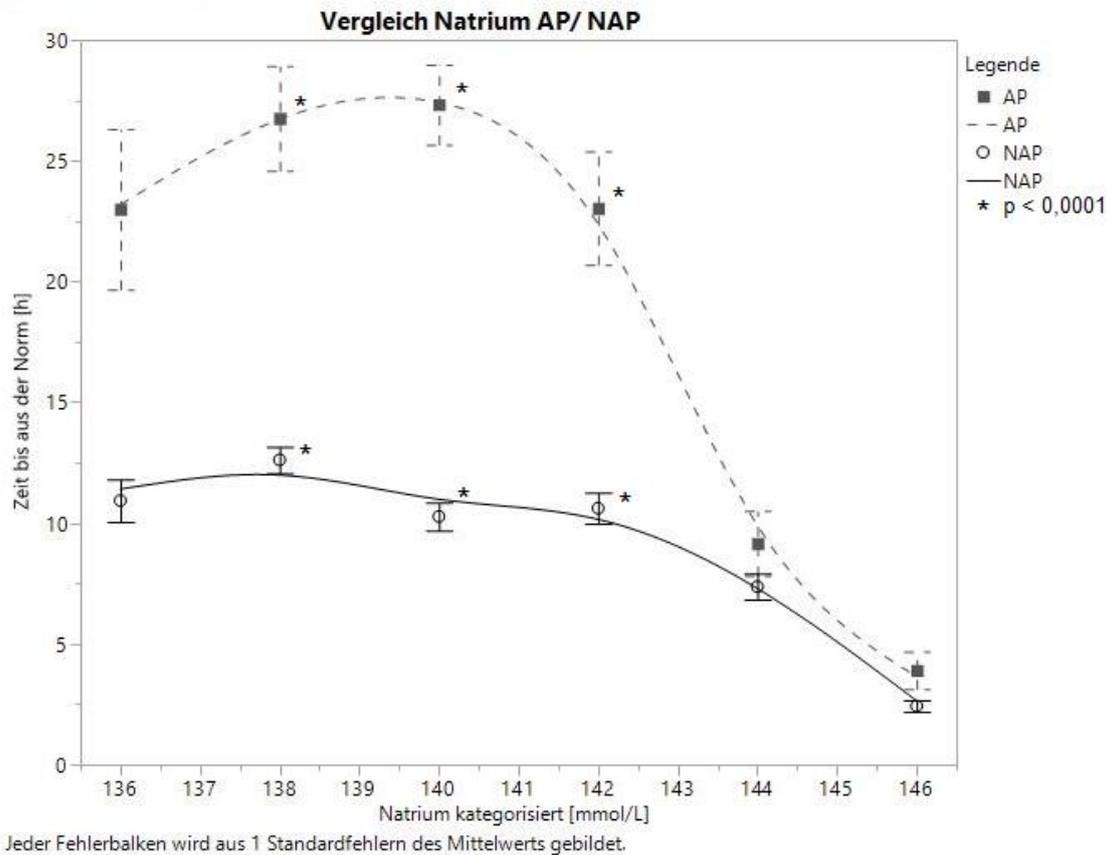


Abbildung 3 Parameter Natrium: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Natriumwerte

Die Kurve der Versuchsreihe Autopilot verlief stets oberhalb der Kurve der Nicht-Autopilot Reihe. Zwischen den Natrium Werten von 138 – 142 mmol/L besteht

eine signifikante Steigerung ($p < 0,0001$) der Mean Time Between Failures. Die Kurve AP startete am unteren Grenzbereich bei 136 mmol/L mit einer Mean Time Between Failures von $23 \pm 3,3$ Stunden. Über die Maximale Stundenanzahl von $27,3 \pm 1,7$ Stunden bei einem Natriumwert von 140 mmol/L sank die Mean Time Between Failures auf das Minimum von $3,9 \pm 0,8$ Stunden an der oberen Grenze des Normbereiches bei 146 mmol/L ab. An der unteren Grenze des Referenzbereiches startet die Kurve der Versuchsreihe NAP mit einer Mean Time Between Failures von $10,9 \pm 0,9$ Stunden. Das Maximum mit einer Mean Time Between Failures von $12,6 \pm 0,5$ Stunden lag bei einem Natriumwert von 138 mmol/L. Zur oberen Grenze des Normbereiches sank die Kurve NAP auf eine Mean Time Between Failures von $2,4 \pm 0,2$ Stunden ab.

3.2.2 Chlorid

Beim Elektrolyt Chlorid blieben die arteriellen Messwerte unter automatisierter Steuerung im Mittel $3,9 \pm 0,4$ Stunden innerhalb der Norm von 98 – 106 mmol/L. Bei der ungesteuerten Versuchsreihe Nicht-Autopilot dauerte es $4,7 \pm 0,25$ Stunden bis die Werte aus dem Referenzbereich fielen. Die Analyse mit dem Wilcoxon-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,07$).

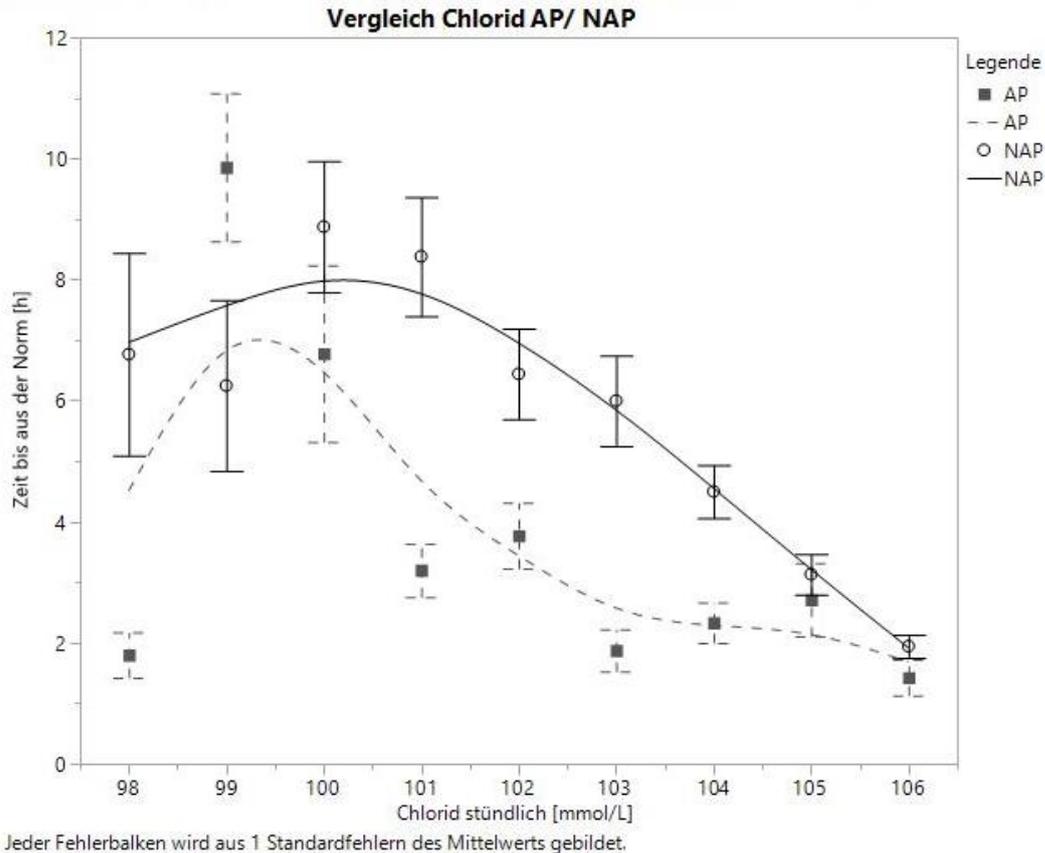


Abbildung 4 Parameter Chlorid: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Chloridwerte

In der Graphik liegen die Punkte der Kurve NAP (nicht-automatisierte Steuerung), außer beim Chlorid Wert 99 mmol/l, über den Punkten der automatisierten Versuchsreihe AP. An den Grenzen des Referenzbereiches fiel die Mean Time Between Failures bei beiden Kurvenverläufen ab. Beim Kurvenverlauf AP fiel die Zahl der Stunden bei 98 mmol/L auf $1,8 \pm 0,37$ Stunden ab. Im oberen Grenzbereich bei 106 mmol/L lag die Mean Time Between Failures bei $1,4 \pm 0,3$ Stunden. Das Maximum der Kurve AP lag bei einem Chloridwert von 99 mmol/L mit einer Mean Time Between Failures von $9,9 \pm 1,2$ Stunden. Bei der Nicht-Autopilot Versuchsreihe blieben die Messwerte bei 98 mmol/L noch $6,8 \pm 1,7$ Stunden normwertig. Im oberen Grenzbereich bei 106 mmol/L noch $1,9 \pm 0,2$ Stunden. Das Maximum lag bei einem Messwert von 100 mmol/L mit einer Mean Time Between Failures von $8,9 \pm 1,1$ Stunden.

3.2.3 Kalium

Beim Elektrolyt Kalium dauerte es bei der Versuchsreihe AP im Mittel $15,2 \pm 1$ Stunde bis die Werte aus der Norm von 3,4 – 4,6 mmol/L getreten waren. Insgesamt lagen 88% der Messwerte innerhalb der Norm. Bei der ungesteuerten Versuchsreihe NAP blieben die Messwerte im Mittel $8,5 \pm 0,3$ Stunden im Zielbereich. Es lagen 72% der Messwerte im Referenzbereich. Die Analyse mit dem Wilcoxon-Test ergab einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,0001$.

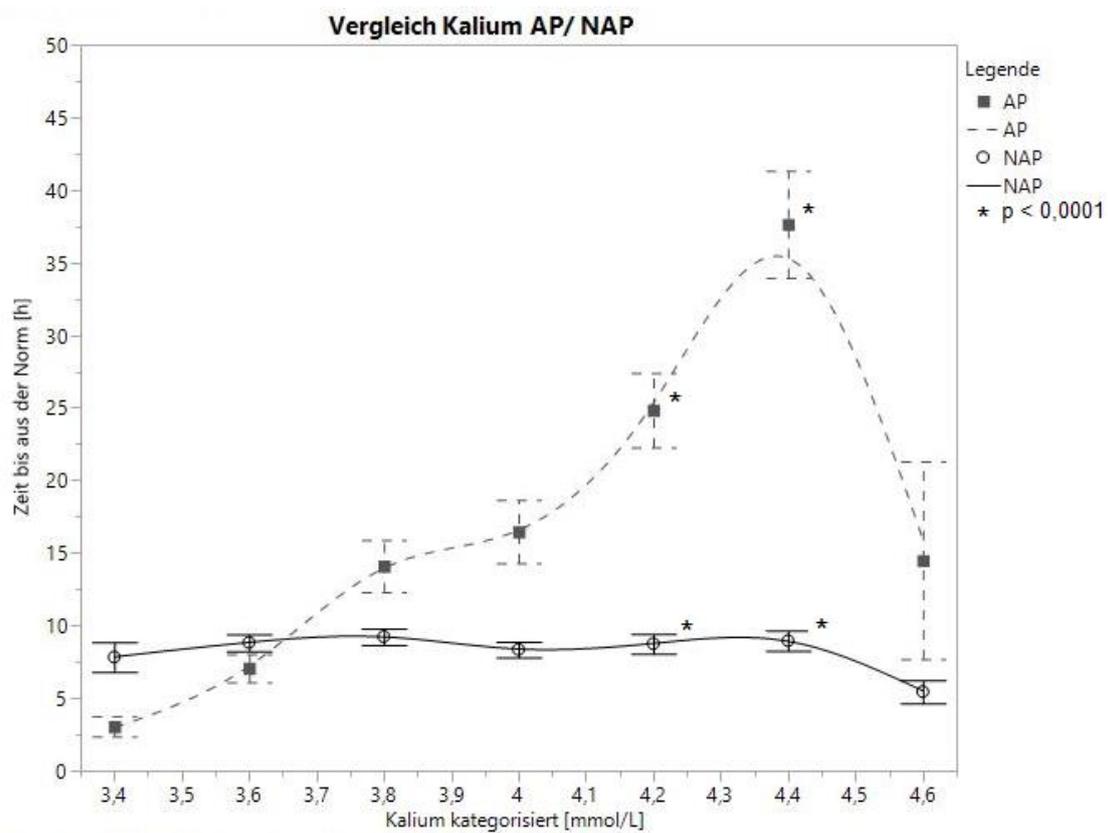


Abbildung 5 Parameter Kalium: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Kaliumwerte

Der Kurvenverlauf AP startete bei 3,4 mmol/L unterhalb der Nicht-Autopilot Messreihe. Ab einem Kaliumwert von 3,65 mmol/L verlief die Kurve AP dann stets oberhalb der Kurve für NAP. Eine signifikante Steigerung der Mean Time Between Failures ergab sich vom Kaliumwert 4,2 zum Kaliumwert 4,4 mmol/L.

Der Kurvenverlauf der Versuchsreihe AP zeigte eine deutliche Abnahme der Mean Time Between Failures in Richtung der Grenzen des Referenzbereiches. Bei einer Mean Time Between Failures von im Mittel $15,2 \pm 1$ Stunde verringerte sich die Mean Time Between Failures am unteren Grenzbereich von $3,4 \text{ mmol/L}$ auf $3,1 \pm 0,7$ Stunden. An der oberen Grenze des Referenzbereiches bei Kaliumwerten von $4,6 \text{ mmol/L}$ verringerte sich die Mean Time Between Failures auf $14,5 \pm 6,8$ Stunden. Das Maximum mit einer Mean Time Between Failures von $37,6 \pm 3,7$ Stunden lag bei Kaliumwerten von $4,4 \text{ mmol/L}$. Der Kurvenverlauf der Versuchsreihe NAP zeigte eine kleinere Varianz. An der unteren Grenze des Referenzbereiches bei $3,4 \text{ mmol/L}$ Kalium fiel die Mean Time Between Failures von im Mittel $8,5 \pm 0,3$ Stunden auf $7,8 \pm 1$ Stunden. Bei $4,6 \text{ mmol/L}$ fiel sie auf eine Mean Time Between Failures von $5,5 \pm 0,8$ Stunden. Das Maximum der Kurve NAP lag mit $9,2 \pm 0,6$ Stunden bei Kalium Werten von $3,8 \text{ mmol/L}$.

3.3 Säure-Basen-Parameter

3.3.1 Basenabweichung

Unter der Steuerung mit dem Autopiloten konnte der Parameter der Basenabweichung im Mittel $27,7 \pm 1,4$ Stunden im Referenzbereich von $-3 - +3 \text{ mmol/L}$ gehalten werden. Somit lagen 85% der gemessenen Werte innerhalb der Referenz. Ohne automatisierte Steuerung in der Versuchsreihe NAP bleiben die Messwerte im Mittel $4,6 \pm 0,1$ Stunde im Normbereich. 61% der Messwerte lagen im Normbereich. Dies ergab bei der Analyse auf Signifikanz mit dem Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,0001$.

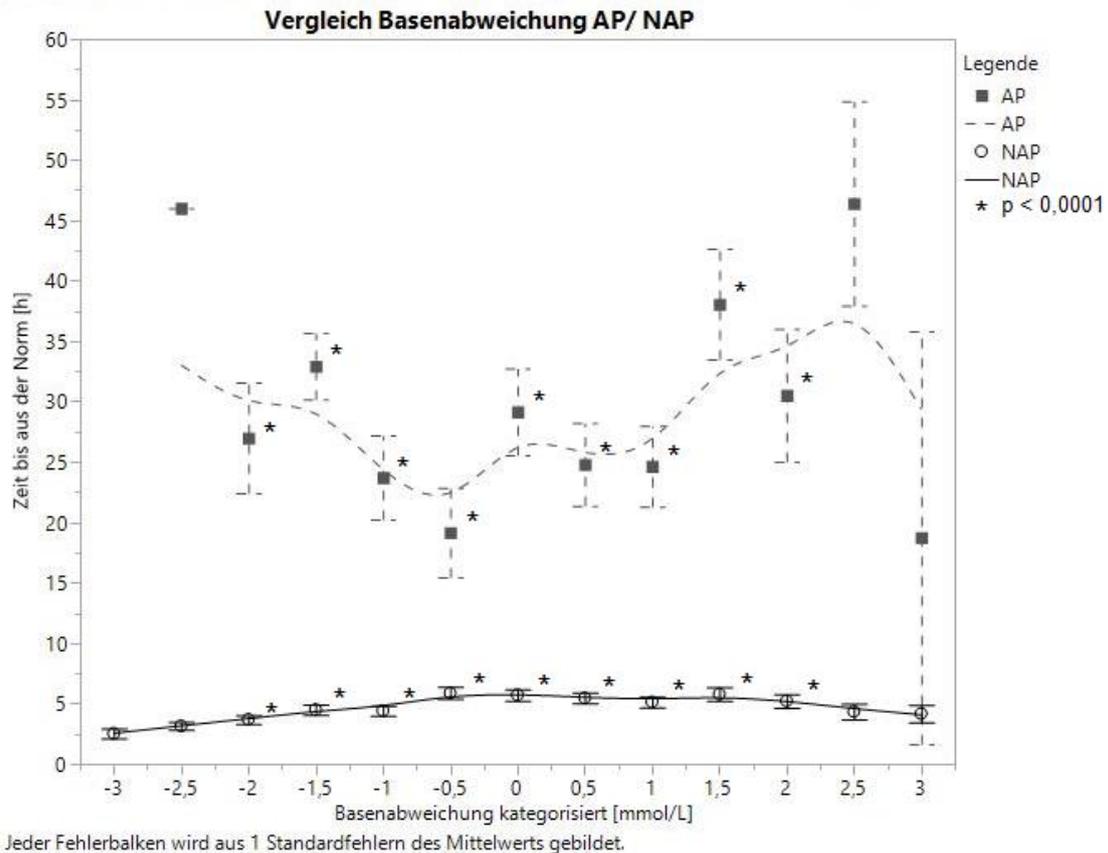
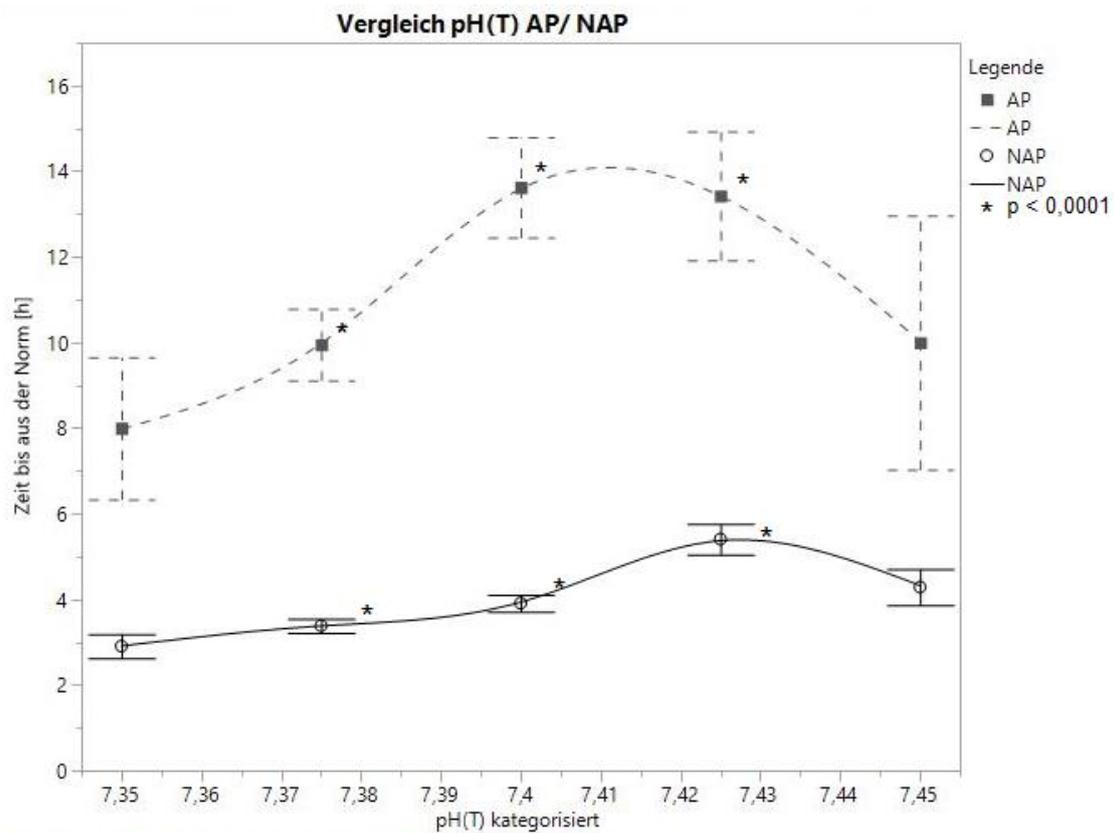


Abbildung 6 Parameter Basenabweichung: Vergleich AP/ NAP- Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Werte der Basenabweichung

Die Kurve der Versuchsreihe AP verlief stets oberhalb der Kurve der NAP Messreihe. Zwischen den Basenabweichungen -2 - +2 mmol/L ergab sich ein signifikanter Unterschied. Bezüglich der Kurve AP stieg die Mean Time Between Failures im unteren Grenzbereich bei einem Basendefizit von -3 mmol/L von im Mittel $27,7 \pm 1,4$ Stunden auf 46 ± 0 Stunden an. Das Maximum lag bei einem Basenüberschuss von 2,5 mmol/L und einer Mean Time Between Failures von $46,4 \pm 8,4$ Stunden. Im Bereich der oberen Grenzen bei 3 mmol/L, gab es einen Abfall im Vergleich auf $18,8 \pm 17,1$ Stunde. Bei der Kurve der NAP-Steuerung kam es an der unteren Grenze des Referenzbereiches zu einem Abfall auf eine Mean Time Between Failures von $2,5 \pm 0,4$ Stunden. Das Maximum der Kurve lag bei $5,7 \pm 0,5$ Stunden und einem ausgeglichenen Säure-Basen-Excess (0 mmol/L). Im Bereich der oberen Grenze bei 3 mmol/L sank die Mean Time Between Failures von im Mittel $4,6 \pm 0,1$ Stunden auf $4,2 \pm 0,7$ Stunden.

3.3.2 pH(T)

Der temperaturkorrigierte pH-Wert blieb in der Versuchsreihe AP im Mittel $11,2 \pm 0,6$ Stunden normwertig zwischen den pH-Werten 7,35-7,45. 76% der Messwerte lagen somit im Referenzbereich. Bei der Messreihe Nicht-Autopilot (NAP) blieben die Messwerte im Mittel $4 \pm 0,1$ Stunden im Referenzbereich, damit waren 60% normwertig. Bei einer Analyse auf Signifikanz mittels des Wilcoxon-Tests ergab sich für die beiden Messreihen mit $p < 0,0001$ ein signifikanter Unterschied.



Jeder Fehlerbalken wird aus 1 Standardfehlern des Mittelwerts gebildet.

Abbildung 7 Parameter pH(T): Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten pH(T)-Werte

Wie bereits oben angedeutet zeigte sich in der Abbildung ein stets oberhalb der Kurve NAP verlaufender Graph der Kurve AP. Dabei lagen signifikante Unterschiede zwischen den pH(T)-Werten von 7,375 – 7,425. Im Bereich der unteren Grenze des Referenzbereiches fielen die Kurven der Versuchsreihe AP

und NAP im Vergleich zum Mittel ab. Bei der Kurve AP fielen sie von einer Mean Time Between Failures von im Mittel $11,2 \pm 0,6$ Stunden auf $8 \pm 1,7$ Stunden. Maximal blieben die pH(T)-Messwerte bei einem pH(T)-Wert von 7,4 für ein Zeitintervall von $13,6 \pm 1,2$ Stunden in der Norm. Im oberen Grenzbereich der Norm verringerte sich das Zeitintervall auf 10 ± 3 Stunden. Bei der Kurve NAP reduzierte sich die Mean Time Between Failures im Bereich der unteren Grenze von im Mittel $4 \pm 0,1$ Stunden auf $2,9 \pm 0,3$ Stunden. Am längsten innerhalb der Norm blieben die Werte nach einem pH(T) von 7,425. Die Mean Time Between Failures betrug $5,4 \pm 0,4$ Stunden

3.3.3 Kohlendioxidpartialdruck

Im Referenzbereich von 32 – 48mmHg blieben die Messwerte des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes im Mittel $25 \pm 1,2$ Stunden, bei der Versuchsreihe AP. Insgesamt lagen 95% der Werte innerhalb des Referenzbereiches. Bei der Messreihe NAP blieben die arteriellen Messwerte im Mittel $15,9 \pm 0,4$ Stunden im Normbereich, damit lagen 86% der Messwerte im Normbereich. Dies ergab nach der Analyse von Wilcoxon mit einem p-Wert von $< 0,0001$ einen signifikanten Unterschied.

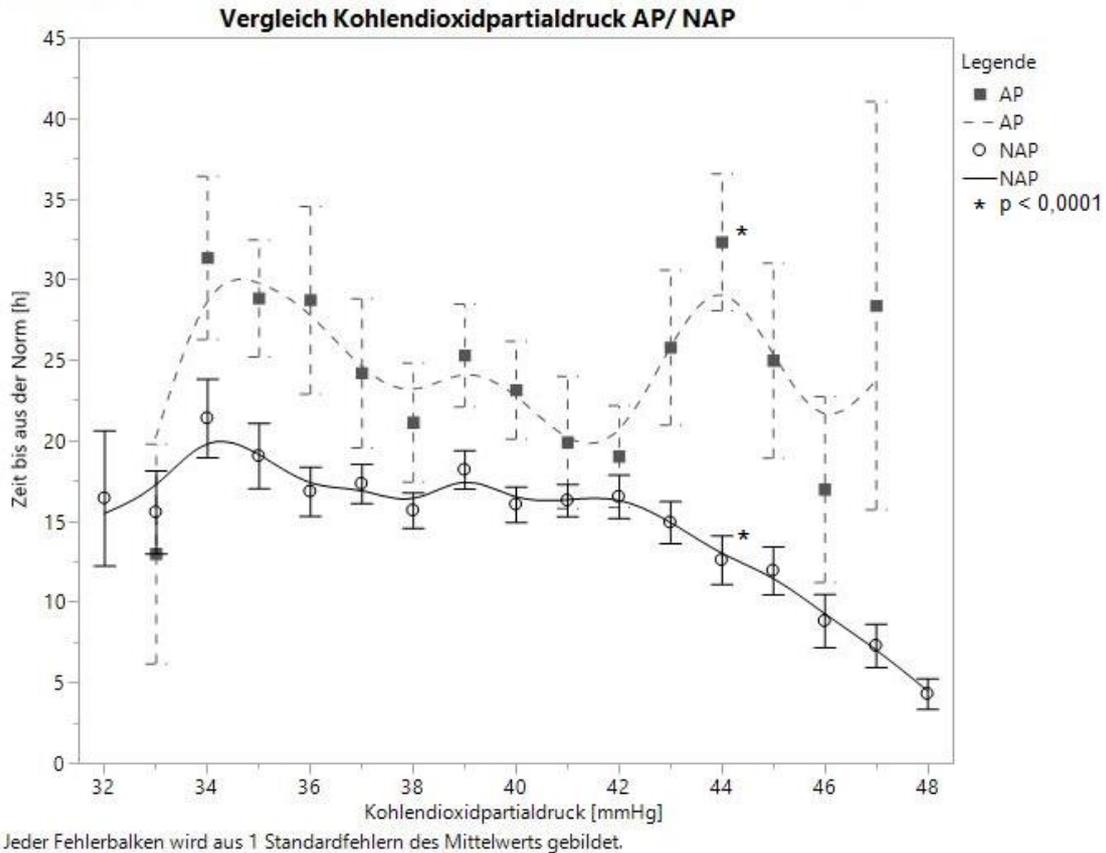


Abbildung 8 Parameter Kohlendioxidpartialdruck: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Werte des Kohlendioxidpartialdruckes

Außer beim $p\text{CO}_2$ Wert von 33 mmHg liegt die Kurve der automatisierten Versuchsreihe stets oberhalb der Kurve Nicht-Autopilot. Beim $p\text{CO}_2$ Wert 44 mmHg lag zwischen der Kurve AP und NAP ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$. An der unteren Grenze des Referenzbereiches bei 33mmHg fiel die Kurve AP auf ihr Minimum mit einer Mean Time Between Failures von $13 \pm 6,8$ Stunden ab. Das Maximum der AP Kurve lag bei einem $p\text{CO}_2$ Wert von 44 mmHg und einer Mean Time Between Failures von $32,3 \pm 4,2$ Stunden. Im Bereich der oberen Grenze des Normbereiches bei 48 mmHg vergrößerte sich die Mean Time Between Failures von $25 \pm 1,2$ Stunden im Mittel auf $28,4 \pm 12,7$ Stunden. Die Kurve NAP fiel am unteren Normbereich im Vergleich zum Maximum ab, bleibt aber mit einer Mean Time Between Failures von $16,4 \pm 4,2$ Stunden nahe am Gesamtmittel von $15,9 \pm 0,4$ Stunden. Das Maximum der Kurve NAP lag bei $21,4 \pm 2,4$ Stunden und einem $p\text{CO}_2$ Werte von 34 mmHg. Zur oberen Grenze

des Normbereiches von 48 mmHg hin reduzierte sich die Mean Time Between Failures auf das Minimum von $4,3 \pm 0,9$ Stunden.

3.4 Entscheidungsbaum NAP – Zeit bis zur nächsten BGA

Um die Ergebnisse übersichtlich und für den Kliniker schnell und intuitiv verständlich darzustellen, wurde die Form von Entscheidungsbäumen gewählt.

Zur Erstellung der Entscheidungsbäume wurden gleichgroße Bereiche um die kategorisierten Messwerte festgelegt. Zur Sicherheit wurde vom Mittelwert des kategorisierten Messwertes der Standardfehler abgezogen. Dieser Wert wurde als Richtwert für die Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA aufgetragen.

3.4.1 Metabolite

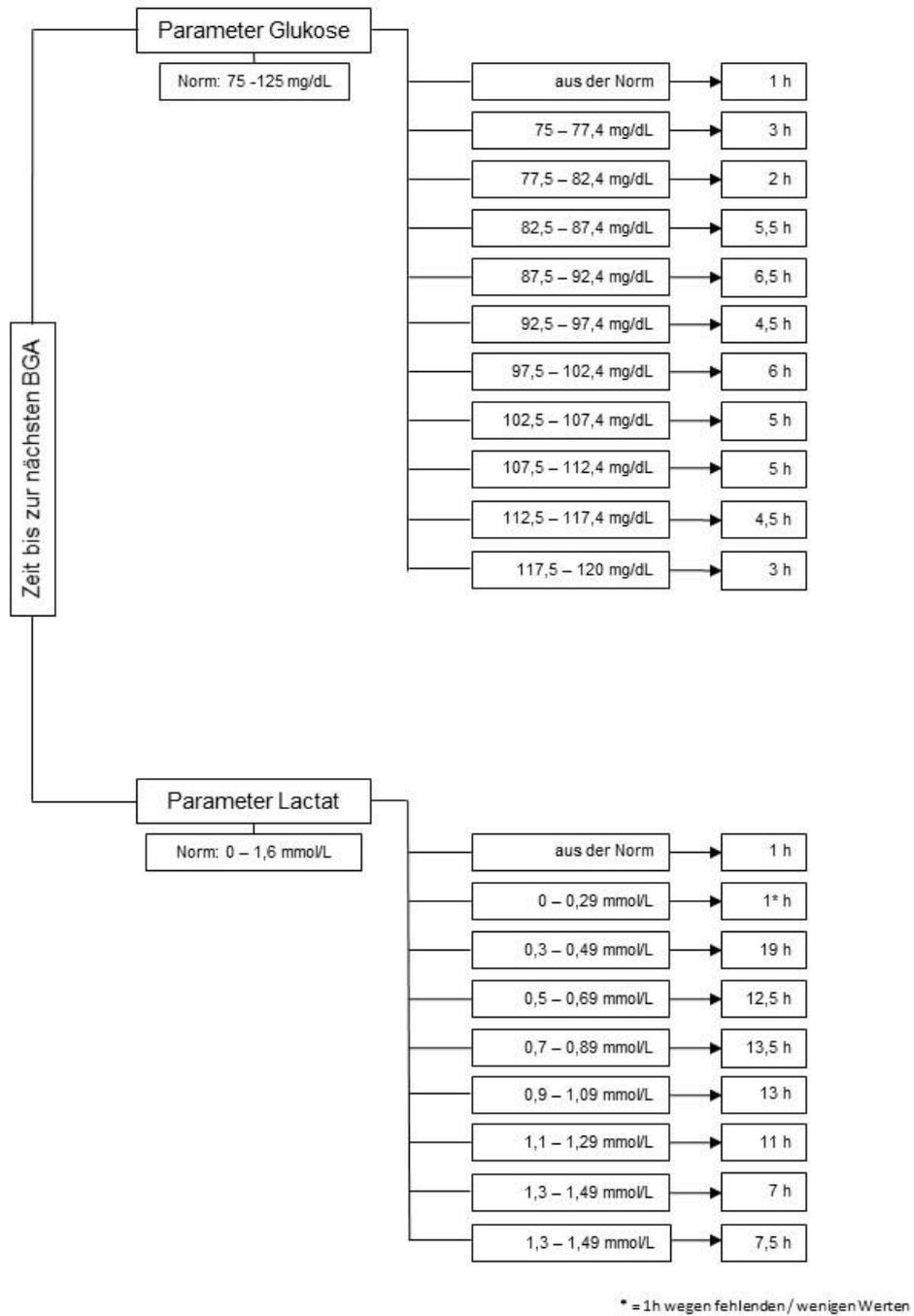


Abbildung 9 Entscheidungsbaum NAP: Glukose & Lactat – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

3.4.2 Elektrolyte

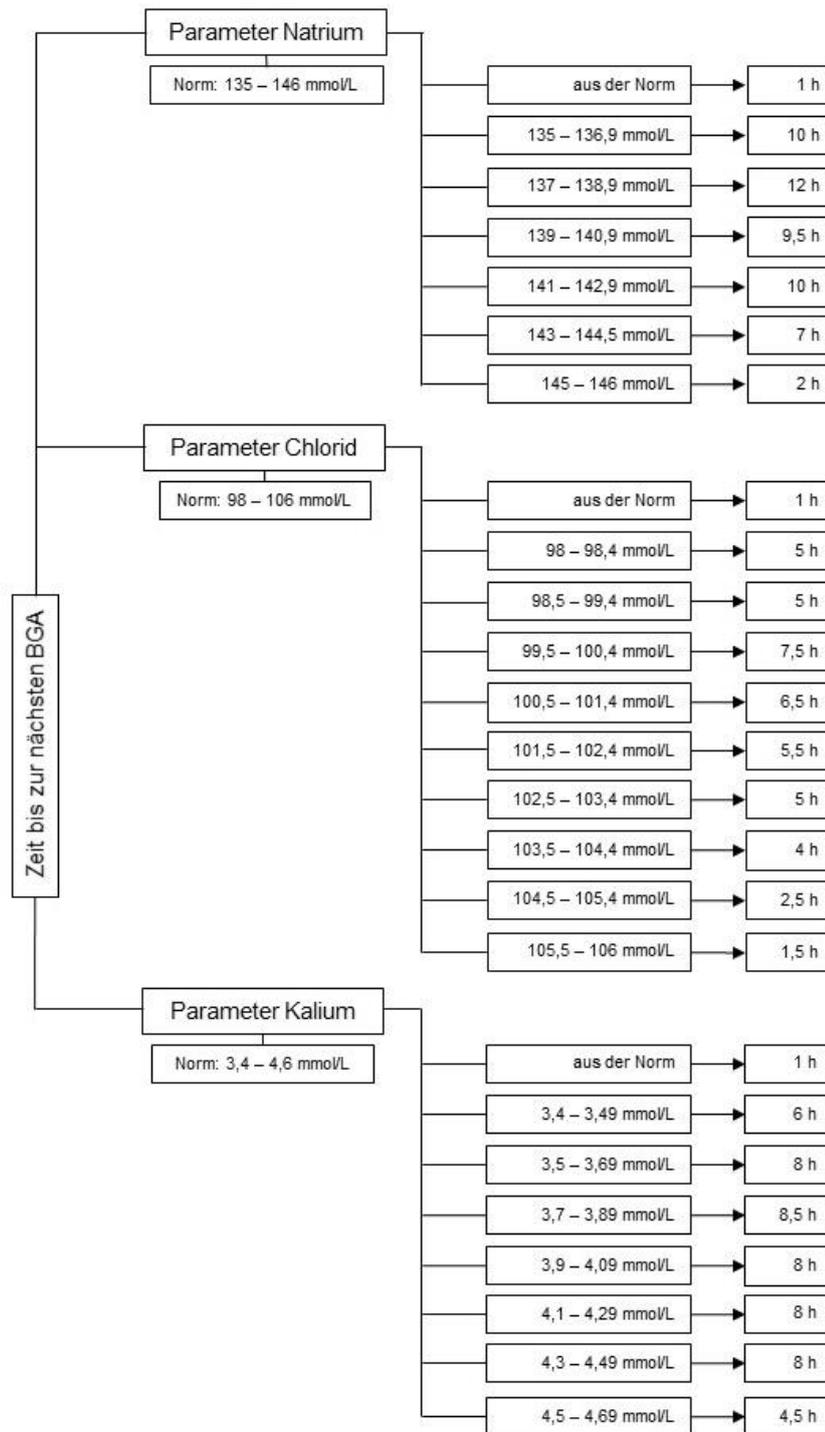


Abbildung 10 Entscheidungsbaum NAP: Natrium, Chlorid, Kalium – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

3.4.3 Säure-Basen-Parameter

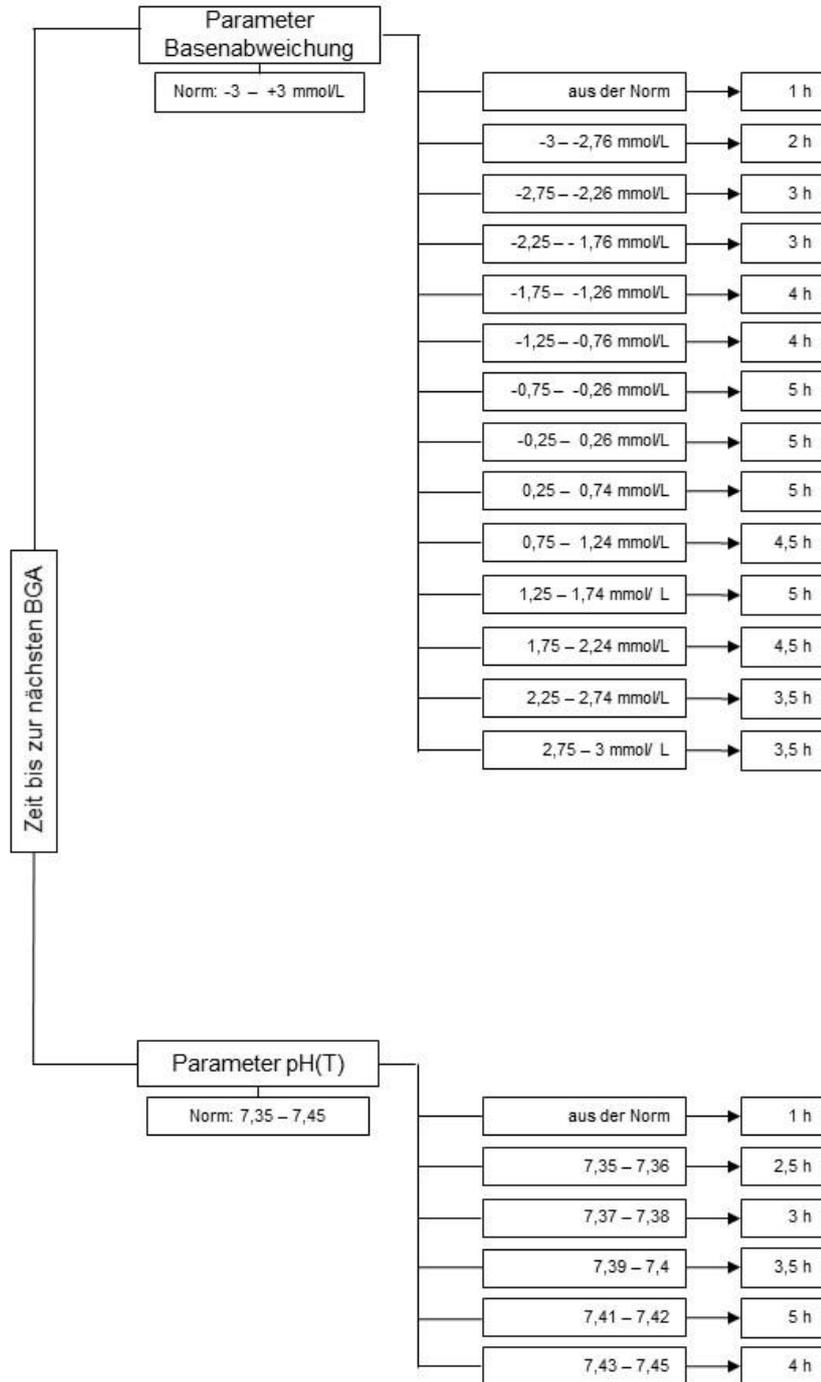


Abbildung 11 Entscheidungsbaum NAP: Basenabweichung, pH(T) – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

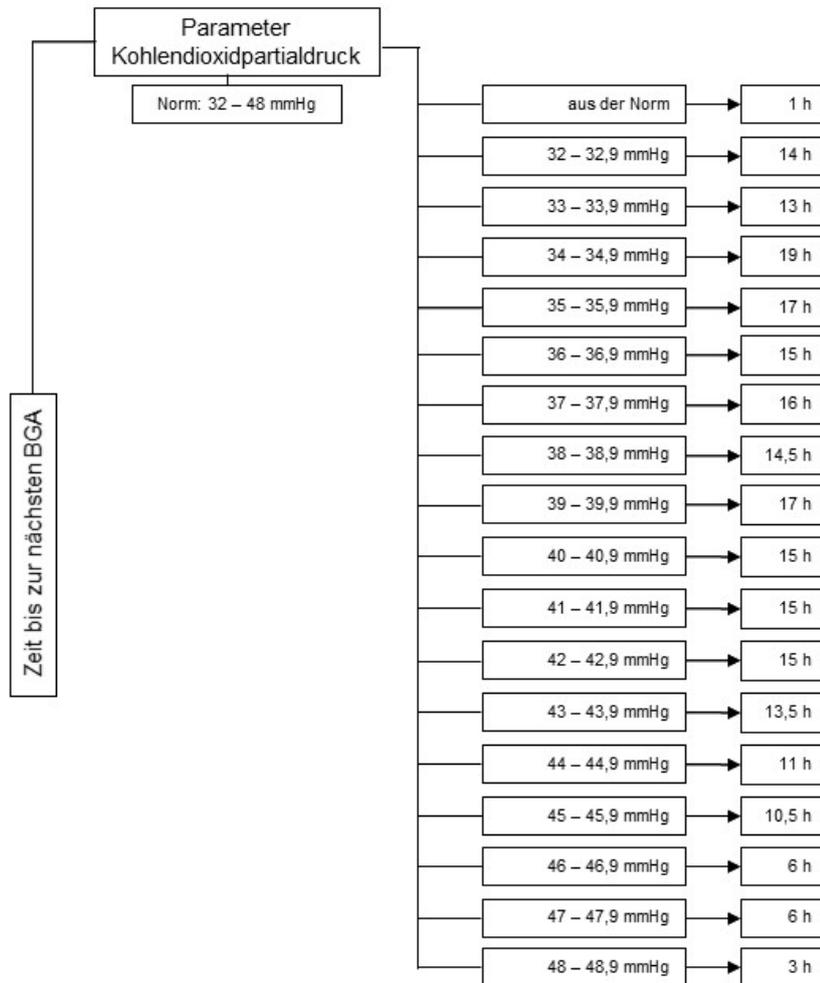


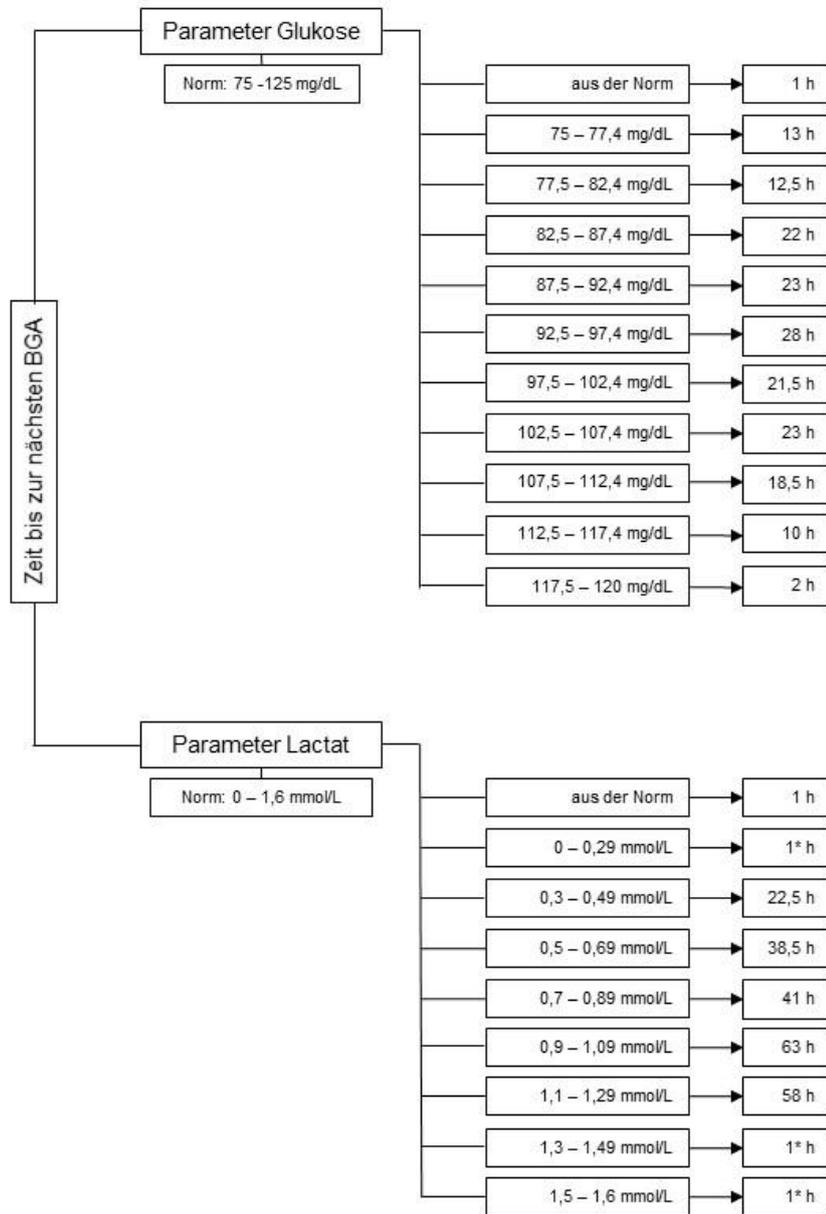
Abbildung 12 Entscheidungsbaum NAP: Kohlendioxidpartialdruck – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

3.5 Entscheidungsbaum AP – Zeit bis zur nächsten BGA

Um die Ergebnisse übersichtlich und für den Kliniker schnell und intuitiv verständlich darzustellen, wurde die Form von Entscheidungsbäumen gewählt.

Zur Erstellung der Entscheidungsbäume wurden gleichgroße Bereiche um die kategorisierten Messwerte festgelegt. Zur Sicherheit wurde vom Mittelwert des kategorisierten Messwertes der Standardfehler abgezogen. Dieser Wert wurde als Richtwert für die Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA aufgetragen.

3.5.1 Metabolite



* = 1h wegen fehlenden/wenigen Werten

Abbildung 13 Entscheidungsbaum AP: Glukose & Lactat – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

3.5.2 Elektrolyte

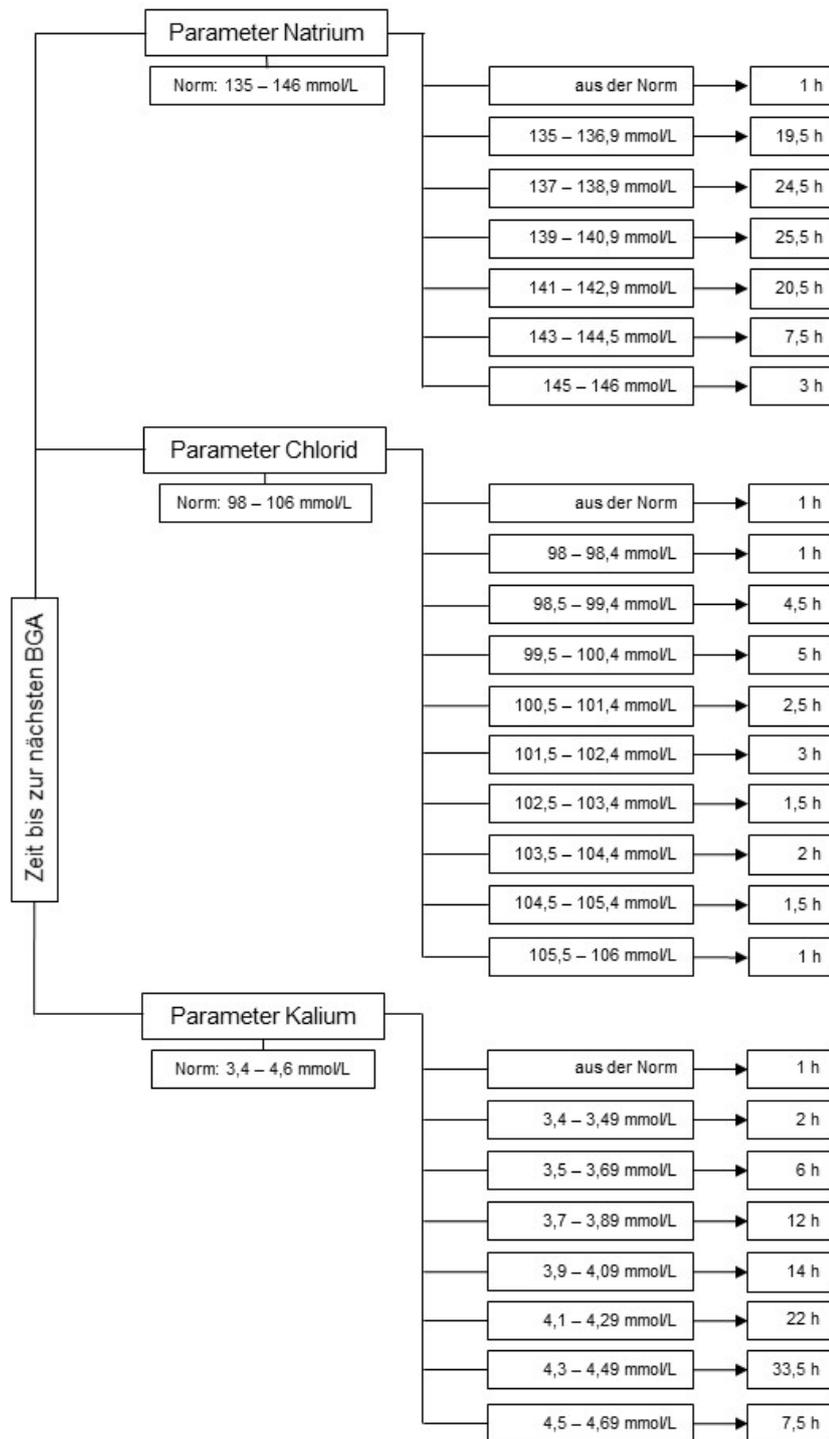


Abbildung 14 Entscheidungsbaum AP: Natrium, Chlorid, Kalium – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

3.5.3 Säure-Basen-Parameter

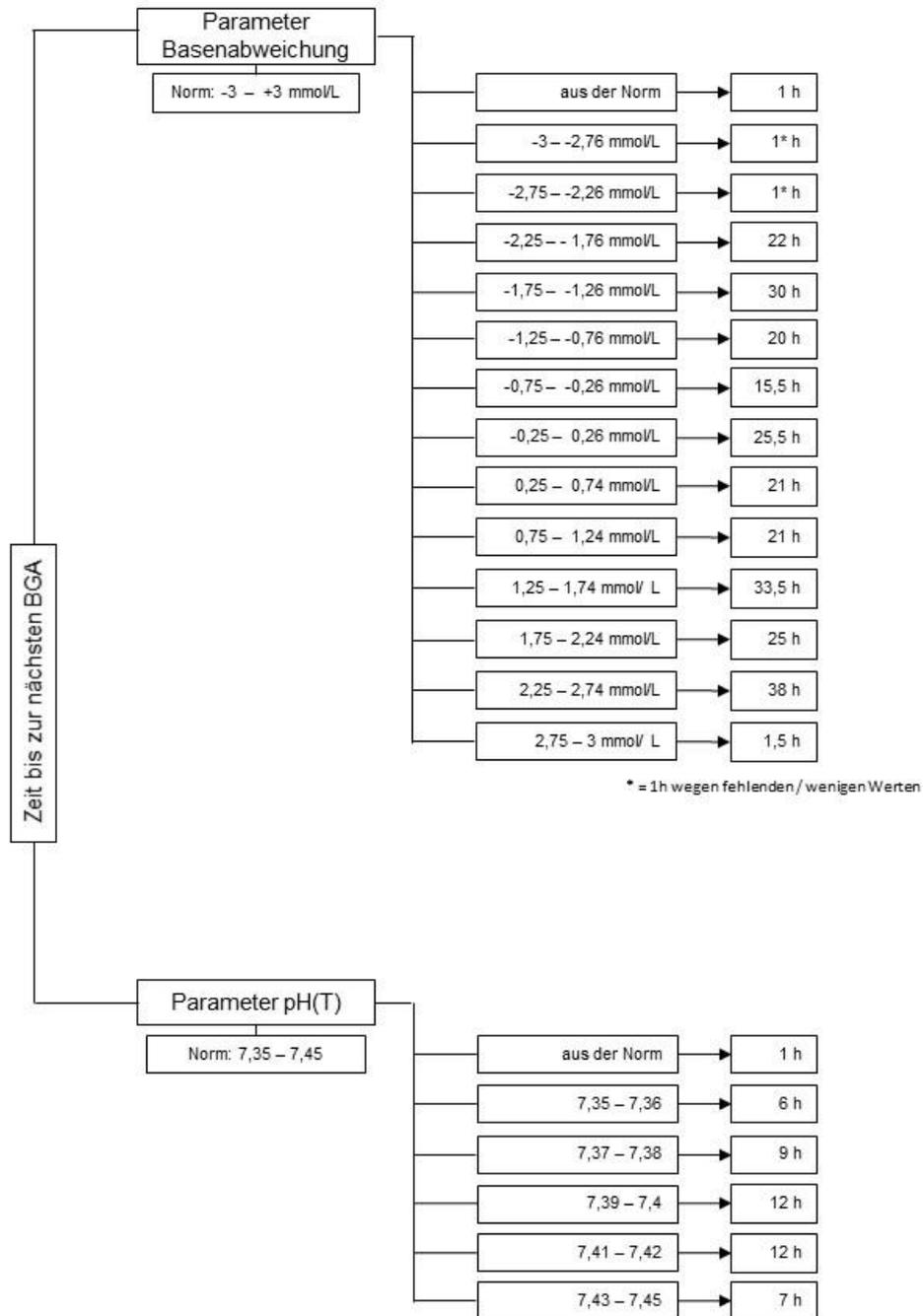


Abbildung 15 Entscheidungsbaum AP: Basenabweichung, pH(T) – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

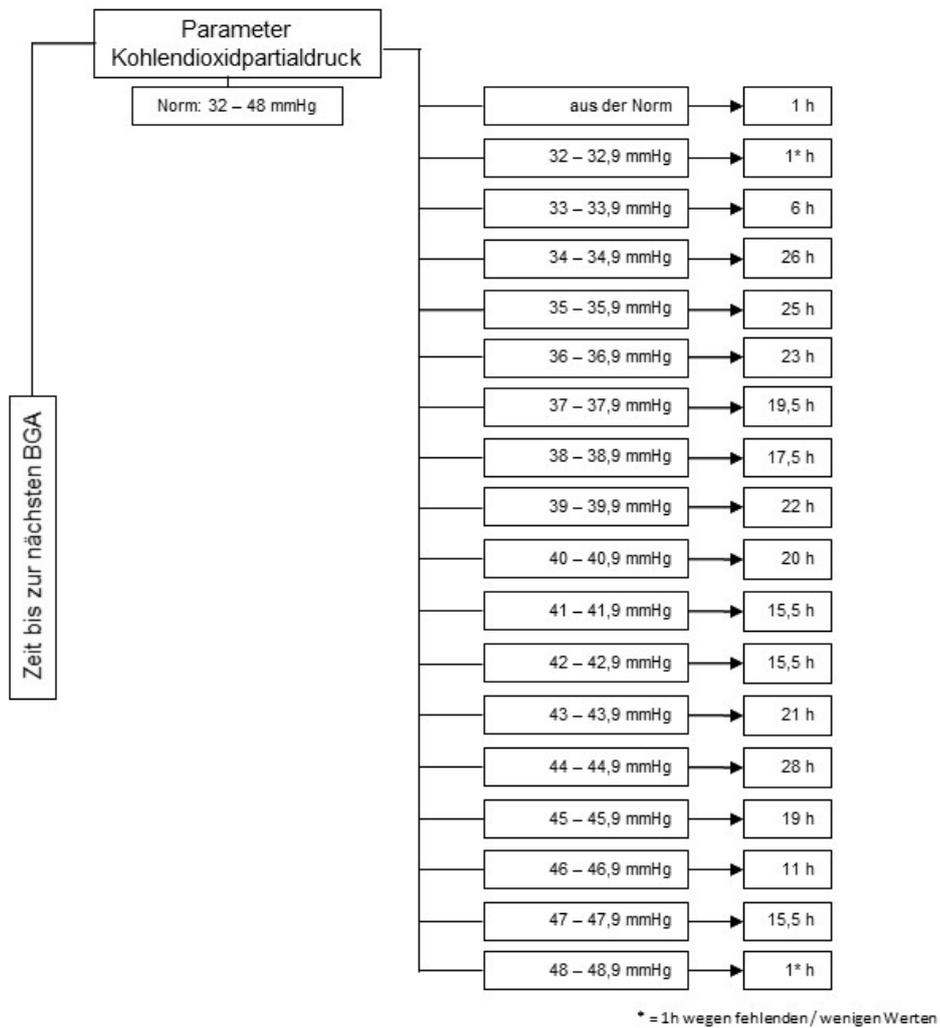


Abbildung 16 Entscheidungsbaum AP: Kohlendioxidpartialdruck – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit unseren Ergebnissen können wir zeigen, dass die automatisierte Steuerung bei vielen Parametern die Zeitspanne signifikant verlängert, während der sie innerhalb des Normbereiches liegen.

Bei der Versuchsreihe NAP, ohne automatisierte Steuerung, reichen im Mittel Messungen der Metabolite alle 6 Stunden. Bei den Elektrolyten Natrium und Kalium genügen BGAs alle 8,5 Stunden. Aufgrund der Säure-Basen-Parameter sollte alle 4 Stunden eine BGA genommen werden.

Die Versuchsreihe NAP bildet in etwa die derzeitige Situation auf einer Intensivstation ab. Die gängige Praxis mit einer BGA pro Schicht entspricht gut den experimentell ermittelten Daten zur Notwendigkeit.

Unter automatisierter Steuerung, d.h. der Versuchsreihe AP, genügen erneute BGAs aufgrund der Metabolite alle 20 Stunden. Bei den Elektrolyten Natrium und Kalium genügen etwa alle 15 Stunden neue Messungen. Aufgrund der Säure-Basen-Parametern sollte alle 11 Stunden eine erneute BGA abgenommen werden.

Die Versuchsreihe AP, als Modell der Intensivstation der Zukunft, ermöglicht seltenere Blutgasanalysen und trotzdem konstantere Parameter innerhalb des Referenzbereiches.

4 Diskussion

Die arterielle Blutgasanalyse ist eine der häufigsten verwendeten diagnostischen Methoden (6, 17) und obwohl einige Untersuchungen zeigen konnten, dass eine Reduktion der BGAs von bis zu 44% keinen Einfluss auf die Sicherheit oder das Outcome der Patienten hat (8, 16), gibt es bis heute keine klinischen Richtlinien, um die Indikation für die Notwendigkeit einer BGA zu stellen (6, 10). Dies führt dazu, dass ein Viertel der BGAs aufgrund einer klinischen Routine ohne direkte Indikation und meist ohne Auswirkung auf die Therapie der Patienten gemacht wird (8, 10). Angesichts der schweren möglichen Komplikationen bei häufigen arteriellen Punktionen (11-14) und auch im Hinblick auf die angespannte finanzielle Situation im Gesundheitswesen (2, 7) sollte dieses Vorgehen dringend überdacht und eine klinische Richtlinie etabliert werden. Bei der hier vorliegenden Studie wurden gesunde Schweine der deutschen Landrasse unter druckkontrollierter Beatmung 72h in Narkose gehalten und stündlich arterielle BGAs abgenommen. Ziel dieser Doktorarbeit war es, die Notwendigkeit einer BGA aus vorhandenen Daten zu bestimmen. Es konnte die jeweiligen Mean Time Between Failures in Stunden ermittelt werden bis eine BGA nach bestimmten, zuvor erfassten Messwerten wieder notwendig wurde.

In Zukunft wird es nötig werden, dem steigenden Mangel an Ärzten und Pflegekräften auf Intensivstationen mit neuen technischen Innovationen zu begegnen (18). Die experimentelle Medizin Tübingen forscht derzeit bereits an einer Automatisierung der Intensivstation. Auch die zugrundeliegende Studie fand unter automatischer Steuerung statt. Im direkten Vergleich der Versuchsreihen mit und ohne Autopilot Steuerung ergab sich eine signifikant größere Zeitspanne bis aus der Norm und ein stabilerer Verlauf der Werte mit der Autopilot Steuerung. Die Verbindung aus einem neuem Protokoll für die Notwendigkeit einer BGA und der automatisierten Steuerung kann so die Anzahl an BGA drastisch verringern und trotzdem die Patientensicherheit auf einer Intensivstation erhöhen und das Outcome verbessern. Die Verbindung aus einem neuen Protokoll für die Notwendigkeit einer BGA und der automatisierten

Steuerung könnte so die Anzahl an BGA reduzieren ohne die Patientensicherheit zu gefährden.

Derzeit wird der Stellenwert von Säure-Basen-Störungen im Hinblick auf ihren Beitrag zur Morbidität und Mortalität und damit auf den Outcome noch kontrovers diskutiert. Vor allem die metabolische Azidose gilt als Marker für eine schlechte Prognose (51). Gunnerson et al analysierte in einer Studie 851 Patientendaten, von denen 64% unter einer metabolischen Azidose litten. Mit 45% Mortalität war die Rate signifikant ($p < 0,001$) höher als ohne metabolische Azidose mit einer Mortalität von 25%. Die höchste Mortalitätsrate von 56% hatten Patienten mit Laktatazidose (50). Die zu Grunde liegende Ursache der Säure-Basen-Störung scheint jedoch von größerer Bedeutung zu sein (49).

Zur Analyse von Säure-Basen-Störungen werden die Messwerte pH, SBE und $p\text{CO}_2$ herangezogen. Veränderungen vom Standard-Basenüberschuss oder -defizit sind unabhängig vom aktuellen $p\text{CO}_2$ und dienen somit zur Bewertung der metabolischen Komponenten des Säure-Basen-Gleichgewichtes. Veränderungen im $p\text{CO}_2$ lassen auf eine respiratorische Ursache schließen. Die Werte für $p\text{CO}_2$ lagen in der Versuchsreihe AP zu 95% innerhalb des Normbereiches und unter Nicht-Autopilot Versuchsbedingungen immerhin zu 86%. Störungen im Säure-Basen-Haushalt sind somit bei unseren Versuchen hauptsächlich auf eine metabolische Ursache zurückzuführen. Die einliegende Magensonde der Tiere könnte vermuten lassen, dass ein Problem durch eine hypochlorämische Alklose entstände. Dies zeigte sich jedoch nicht. Durch häufige CaCl_2 -Gaben bei geringen Calciumwerten kam es zu einem Anstieg der Chloridwerte im Verlauf der Versuche und einer beginnenden hyperchlorämischen Azidose. Zur Alkalinisierung verwendeten wir NaHCO_3 . Trotz vieler Kontroversen über die Verwendung von NaHCO_3 bei Azidose konnten wir, außer einer Hypernatriämie, keine besonderen Beobachtungen machen. Die langsame Gabe als Dauerinfusion beugte einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes bzw. einer Hypotonie vor, unter mechanischer Beatmung gab es außerdem keinen plötzlichen Anstieg des $p\text{CO}_2$ (49, 52, 53). So erreichten wir insgesamt 85% normwertige Messungen unter der Autopilot Steuerung bei der

Säure-Basenabweichung und immer noch 76% normwertige Messwerte beim pH-Wert.

Wie bei den Säure-Basen-Störungen ist auch die Assoziation von Calciumwerten außerhalb der Normbereiche mit einer dadurch ursächlich bedingten erhöhten Mortalität derzeit umstritten. Studien konnten einen Zusammenhang vor allem zwischen Hypocalciämien und einer höheren Mortalität finden, doch die Hypocalciämien korrelierten mit dem APACHE-II-Score und gelten deswegen eher als Marker für die Schwere einer Erkrankung (54-57). Der therapeutische Nutzen einer Calciumgabe bei Hypocalciämie ist nach diesem Ansatz fraglich, eine Studie an septischen Mäusen zeigte sogar eine erhöhte Mortalität bei Calciumgabe (58). Im Gegensatz dazu fanden Zhang et al. jedoch signifikant verbesserte Überlebenszeiten bei der Calciumgabe für kritisch kranke Patienten (59). Diese Kontroverse muss durch weitere Forschung aufgeklärt werden, in den Versuchsreihen AP und NAP wurde eine extreme Hypocalciämie durch CaCl₂-Gabe verhindert. Eine Besonderheit beim untersuchten Modelltier Schwein soll hier Erwähnung finden, denn bei ihm sind die Calciumwerte besonders stark von äußeren Einflüssen abhängig. Vor allem Stress, Haltung und Unterschiede bei der Fütterung führen zu Schwankungen im Spiegel (60). Eine fixe Regulation auf bestimmte Werte ist somit schwierig, die Ergebnisse aus den Analysen der Calciumwerte flossen aus diesem Grund nicht in die Entscheidungsbäume ein.

Die Hypokaliämie hat bei hospitalisierten Patienten eine Prävalenz von 20% und ist damit die häufigste Elektrolytentgleisung (61). Hypo- und Hyperkaliämien können letale Arrhythmien und kardiale Dysfunktionen hervorrufen und sind assoziiert mit einer hohen Morbidität und Mortalität (47, 62, 63). Eventuell besteht sogar ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten und erniedrigten Kaliumleveln und der Krankenhausmortalität (64). Alfonso et al fanden in der Hypokaliämiegruppe eine 10-fach höhere Mortalität (65). Zudem gibt es Hinweise, dass eine erhöhte Variabilität ebenfalls zu hohen Mortalitätsraten führt (66). Einige Studien zeigten bisher, dass computerbasierte Warn- und Verschreibungssysteme das Management der Kaliumwerte verbessern und Fehler verringern können (46, 48). Computerbasierte Protokolle sind in der Sicherheit und Effektivität Papierprotokollen überlegen, da sie auch komplexe

Algorithmen verwenden können und trotzdem bedienfreundlich bleiben. So kann die Prävalenz von Kaliumwerten außerhalb der Norm im Vergleich zur ärztlichen Kaliumregulation reduziert werden (47). Dieses Ergebnis sahen wir auch im Vergleich unserer beiden Studien. Unter der Autopilotsteuerung blieben 88% der Messwerte innerhalb der Norm, ohne automatisierte Steuerung nur 72% der Messwerte. Die Implementierung von computerbasierten Entscheidungssystemen führte zu einem Anstieg an Messungen von 1,7 auf 5,5 pro Tag (64). Mit Hilfe des Entscheidungsbaumes NAP könnte diese Zahl reduziert werden, ohne eine Messung zu verpassen, in der der Parameter außerhalb der Norm liegt. Ohne automatisierte Steuerung blieben die Werte im Mittel für eine Zeitspanne von $8,5 \pm 0,3$ Stunde innerhalb der Norm. Unter Autopilotsteuerung blieben im Mittel sogar $15,2 \pm 1$ Stunden und damit ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,0001$. Als stabilster Wert erwies sich der Kaliumwert bei 4,4 mmol/L, mit der maximalen Zeit bis aus der Norm von $37,63 \pm 3,69$ Stunden. Dieser Wert liegt in der Tendenz schon eher in der leichten Hyperkaliämie, obwohl man unter automatisierter Steuerung optimaler Weise von einer Gaußkurve mit einem Maximum über der Mitte des Normbereiches ausgehen würde. Zur Steuerung der Kaliumwerte bleibt der Automatisierung bei einer Hyperkaliämie jedoch nur das Ausschalten der Kaliuminfusion. So lässt sich die leichte Tendenz zu erhöhten Kaliumwerten erklären.

Nach großen chirurgischen Eingriffen sind Nachblutungen relevante Komplikationen, sogar Hyperchlorämie scheint nach einigen Studien die Koagulationsparameter zu verändern und zu relevanten Blutverlusten zu führen (41, 42, 44, 45). Doch ein erhöhtes Chlorid ist vor allem signifikant mit akutem Nierenversagen assoziiert und auch unabhängig mit einer erhöhten Krankenhausmortalität (40-43, 67). Die automatische Steuerung enthielt keine Steuerung des Chlorids. Die zusätzliche Gabe von Chlorid über die CaCl-Steuerung und der Verlust des Chlorids über die Magensonde führten bei den ansonsten gesunden Tieren jedoch zu einer guten Aufrechterhaltung der Homöostase.

Das schlechte Patienten Outcome bei auf Intensivstation erworbenen Hypernatriämien verlängert den Verbleib auf der Intensivstation sowie die

Beatmungstage und steigert die Mortalität (37, 68). Bei Hypernatriämien steigen die Mortalitätsraten nach verschiedenen Studien auf 30 – 48 % (37, 68, 69). Selbst leichte Erhöhungen des Natriumwertes auf 145 mmol/L sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (37). Die Hypernatriämie gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität, ist jedoch in der Schwere assoziiert mit der zu Grunde liegenden Erkrankung (37-39, 68, 69). Studien werfen jetzt die Frage ins Feld, ob auf Intensivstationen erworbene Hypernatriämien, durch das Auflösen von Medikamenten und Offenhalten von Kathetern iatrogen erzeugt sind (70, 71). Doch ob auf ein modifizierbares iatrogenes Problem oder auf die Grunderkrankung zurück zu führen, sollte alles daran gesetzt werden Hypernatriämien rechtzeitig zu entdecken und richtig zu behandeln. Mit unserer Autopilot Steuerung blieben 58% der 228 Messwerte innerhalb des Normbereiches, das Natrium blieb somit im Mittel $19,6 \pm 1,1$ Stunden normwertig. Dies ist eine deutliche Steigerung im Vergleich zu 31% von 1588 Messwerten ohne automatisierte Steuerung und $9,2 \pm 0,3$ Stunden. Bei einem Drittel der Patienten kommt es nach einer Hypernatriämie zu einer Hyponatriämie, hauptsächlich durch Probleme mit den vorhandenen Formeln (39, 68, 72, 73). Auch diesem Problem der Überkorrektur von Hypernatriämien konnten wir mit unserem Autopiloten entgegenwirken. Am unteren Ende des Normbereiches bei 136 mmol/L blieben immer noch $23 \pm 3,3$ Stunden bis zu einem Messwert außerhalb der Norm. Hypernatriämien haben außerdem auch Einfluss auf die Lactatkonzentration, da die Lactatclearance durch eine Hypernatriämie verschlechtert wird (68).

Außer durch eine verringerte Clearance im Rahmen einer Hypernatriämie entstehen erhöhte Lactatwerte zumeist durch einen hypermetabolischen Zustand, der auch mit einer verminderten Clearance einhergeht. Erhöhte Lactatwerte als Folge einer Gewebehypoxie gelten heute als Ausnahme und nicht als Regel (36, 74, 75). Lactatwerte, vor allem serielle Messungen, werden heute zur Evaluation der Krankheitsschwere, als Kalkulation für das Risiko eines Multiorganversagens, zum Monitoren von Behandlung und dem Ansprechen darauf verwendet (33-35, 76). Lactatmessungen gelten als Vorhersagewerte für die Krankenhausmortalität, doch wichtiger ist der Ansatz, Lactatwerte als schnell,

einfach und günstig zu erhebende Parameter für die Entscheidung einer frühen Intensivaufnahme heranzuziehen (75, 77). Durch eine von frühen Laktatwerten geführte Therapie lässt sich der Intensivaufenthalt signifikant verkürzen und die Mortalität signifikant reduzieren (36). Als Therapie wird die Gabe von Dichloracetat diskutiert. Sie führt zwar zu einer Reduktion der Laktatwerte, aber zu keinem besseren Outcome. Im Gegensatz dazu führt eine vermehrte Gabe von Flüssigkeit und Vasodilatoren zu keiner schnelleren Reduktion von Laktat aber zu einem besseren Outcome (36, 75). Die Beeinflussung des Laktatwertes an sich spielt also keine Rolle, jedoch sind die Laktatwerte prognostisch für den Outcome. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der beiden Versuchsreihen im Vergleich. Die gesunden Schweine in der Versuchsreihe AP zeigten einen Laktatverlauf der im Mittel $38,9 \pm 1,5$ Stunden innerhalb der Norm lag. Vergleichend lagen die Messwerte der Versuchsreihe NAP mit Schweinen im akuten Leberversagen nur $11,5 \pm 0,3$ Stunden innerhalb des Referenzbereiches. Außerdem könnten unsere Ergebnisse Verwendung finden, um das optimale Zeitintervall zwischen seriellen Laktatmessungen zu finden, über das es derzeit keine Übereinstimmung gibt. Für Messwerte innerhalb des Referenzbereiches könnte der Entscheidungsbaum NAP für Lactat einen Anhalt bieten, wann die nächste Messung sinnvoll wäre, um einen Trend zu erfassen. Der Entscheidungsbaum gibt an, in wie vielen Stunden ein Messwert nach einem bestimmten Vorwert außerhalb des Referenzbereiches liegen wird.

Studien haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Glukosekontrolle und einem schlechten Outcome der Patienten gezeigt. Durch gut eingestellte Glukosewerte bei Intensivpatienten verbessert sich deren Prognose. Die Mortalität und Morbidität wird reduziert (30, 78-81). Doch die von Berghe et al. 2001 publizierte Idee der intensivierten Insulintherapie mit dem Ziel einer strengen Glukosekontrolle bedeutet für die Intensivpflege einen erheblichen Mehraufwand (31, 79, 82). Die meisten Protokolle benötigen ein deutlich kürzeres Zeitintervall von max. 2-3 Stunden zwischen den Messintervallen und führen damit zu einem höheren Arbeitsaufwand (82, 83). Außerdem führt dies bei Patienten zu einem größeren Blutverlust, denn um die nötige Genauigkeit der Werte und eine Standardisierung zu gewährleisten, sind arterielle oder venöse

BGAs unbedingt zu bevorzugen (32, 80). Eine endgültige Lösung für dieses Problem könnten kontinuierliche Glukose Messsysteme (CGM) in Form von Implantaten im Unterhautfettgewebe sein, wie sie in der ambulanten Versorgung von Diabetes Patienten mittlerweile vorhanden sind. Deren Genauigkeit für den klinischen Gebrauch auf Intensivstationen, vor allem bei Hypoglykämien, müssen allerdings noch abschließend untersucht werden (84, 85). Bis auf weiteres wird man auf diskontinuierliche Glukosemessungen zurückgreifen müssen (86), hier könnten die in dieser Arbeit erstellten Entscheidungsbäume der Versuchsreihe NAP (ohne automatisierte Steuerung) die Messintervalle verlängern. Im Mittel wären alle $5,6 \pm 0,2$ Stunden Messungen nötig, bei Glukosewerten von 87,5 – 92,4 mg/dL aber erst nach 6,5 Stunden wieder. Dies könnte die Zahl der Probeentnahmen auf eine auf Intensivstationen umsetzbare Frequenz reduzieren. Ob die Protokolle bei diesem verringerten Input weiterhin zuverlässig arbeiten, müsste in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Ein weiterer Schritt, um die Arbeitsbelastung beim Ansatz der strengen Glukosekontrolle im Griff zu behalten, ist die Unterstützung mit Computersystemen. Die Implementierung komplexer Protokolle ist mithilfe von Computeralgorithmen und benutzerfreundlichen Oberflächen viel einfacher möglich und auch die Einarbeitung benötigt weniger Zeit (79, 83, 84). Die logische Konsequenz sind dann Closed-Loop Systeme. Die Ausgabe wird vom System automatisch an die Eingabe angepasst. Dies erhöht die Genauigkeit beträchtlich. Messwerte der Versuchsreihe Autopilot lagen in der zugrundeliegenden Studie zu 98% innerhalb des Referenzbereiches von 80 – 120 mg/dL. Im Vergleich dazu lagen Messwerte ohne automatisierte Steuerung in der Versuchsreihe NAP nur zu 50% innerhalb der Norm. Vogelzang et al. erreichten in ihrer GRIP Studie (Glucose Regulation for Intensive Care Patients) 78% der Messwerte im Referenzbereich von 72 – 135 mg/dL (86). Mit der Mean Time Between Failures von $25,7 \pm 1,2$ Stunden, bis die Werte bei automatisierter Steuerung aus der Norm fielen, im Vergleich zu $5,6 \pm 0,2$ Stunden ohne automatisierte Steuerung wird der schädliche Einfluss von schwankenden Glukosekonzentrationen stark verringert und so die Prognose der Patienten verbessert.

Die Untersuchungen an einem gesunden Schweinmodell, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, bedeuten einige Limitationen. Die Verwendung gesunder Schweine reduziert die Vergleichbarkeit mit schwer kranken Patienten auf einer internistischen Intensivstation. Einen chirurgischen Intensivpatienten nach einer großen Operation, ohne relevante Vorerkrankungen, stellt dieses Modell jedoch gut dar. In diesem Fall ist der Patient hauptsächlich durch die Narkose und das invasive Monitoring in der normalen Homöostase gestört. Der Vergleich der beiden Versuchsreihen muss kritisch hinterfragt werden, da sich die Tiere der NAP-Versuchsreihe mit Paracetamol-Intoxikation auf dem Weg in ein akutes Leberversagen befanden und der Vergleich mit den gesunden Tieren in der Reihe AP limitiert ist. In dieser Arbeit jedoch zur Einordnung der Ergebnisse Verwendung fanden. Des Weiteren lassen sich Aussagen aus einem Tiermodell nicht ohne weiteres direkt auf Gegebenheiten beim Menschen anwenden, bieten jedoch erste Anhaltspunkte und können als Grundlage für klinische Studien dienen.

Mit den zu Grunde liegenden Versuchen wurde erstmals die Machbarkeit einer Automatisierung des Erhaltens der Homöostase nachgewiesen und deren Nutzen untermauert, durch signifikant verlängerte Mean Time Between Failures für viele Parameter. Im Weiteren muss dieses Modell in der klinischen Anwendung am Menschen getestet werden, um in Zukunft, ähnlich wie die Autopiloten in der Luftfahrt, die komplexe Umgebung der Intensivstation sicherer und bedienerfreundlich zu machen, damit die Mortalität zu reduzieren, das Outcome zu verbessern, trotzdem wirtschaftlich zu bleiben und dem Mangel an Ärzten und Pflegern zu begegnen.

5 Zusammenfassung

Die arterielle Blutgasanalyse ist eine der am häufigsten diagnostischen Methoden auf der Intensivstation. Doch gibt es bis heute keine klinische Richtlinie, um die Indikation für die Notwendigkeit zu stellen. Um Komplikationen und Kosten für unnötige Laboruntersuchungen zu reduzieren, war es Ziel dieser Arbeit, die Notwendigkeit einer BGA aufgrund vorhandener Ausgangswerte zu bestimmen. Um dem größer werdenden Mangel an Ärzten und Pflegekräften auf Intensivstationen zu begegnen war es zudem Ziel dieser Arbeit die Machbarkeit aber auch den Nutzen einer automatisierten Steuerung zu evaluieren.

Zur Datenerhebung wurden gesunde Schweine der deutschen Landrasse unter druckkontrollierter Beatmung 72h in Narkose gehalten und intensivmedizinisch überwacht. Die Homöostase wurde mittels Automation und einer stündlichen BGA aufrechterhalten (Versuchsreihe AP). Zur Evaluierung der Automatisierung wurden bestehende Rohdaten aus einer Studie zum akuten Leberversagen durch Paracetamolintoxikation (Versuchsreihe NAP) im Vergleich ausgewertet.

Im direkten Vergleich der Versuchsreihen zeigten sich signifikante Unterschiede in der Dauer, bis die Werte aus der Norm liefen. Bei der Versuchsreihe NAP waren im Mittel Messungen alle 4 - 6 Stunden nötig, dies deckt sich gut mit der gängigen Praxis von einer BGA pro Schicht. Unter automatisierter Steuerung genügte eine BGA alle 11 - 20 Stunden. Als Modell der Zukunft ermöglicht es seltenere Blutgasanalysen mit konstanteren Werten im Referenzbereich. Mittels Darstellung in Entscheidungsbäumen lässt sich einfach bestimmen, wann die nächste BGA sinnvoll ist und damit unnötige Messungen vermeiden.

Inzwischen haben Computer in allen Lebensbereichen Einzug gehalten. Wie es zu den Anfängen der Intensivmedizin lange bis zum flächendeckenden Ausbau dauerte, braucht es auch bei der Verbreitung der Automatisierung. Mit der bewiesenen Machbarkeit und den gezeigten Vorteilen ist der erste Schritt getan. Denn auch auf der Intensivstation wird die Zukunft der Steuerung mehr und mehr beim Autopiloten liegen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Parameter Glukose: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Glukosewerte	21
Abbildung 2 Parameter Lactat: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Lactatwerte	23
Abbildung 3 Parameter Natrium: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Natriumwerte	24
Abbildung 4 Parameter Chlorid: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Chloridwerte	26
Abbildung 5 Parameter Kalium: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Kaliumwerte.....	27
Abbildung 6 Parameter Basenabweichung: Vergleich AP/ NAP- Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Werte der Basenabweichung.....	29
Abbildung 7 Parameter pH(T): Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten pH(T)-Werte	30
Abbildung 8 Parameter Kohlendioxidpartialdruck: Vergleich AP/ NAP – Verlauf der Zeit bis aus der Norm über die kategorisierten Werte des Kohlendioxidpartialdruckes	32
Abbildung 9 Entscheidungsbaum NAP: Glukose & Lactat – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	34
Abbildung 10 Entscheidungsbaum NAP: Natrium, Chlorid, Kalium – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	35
Abbildung 11 Entscheidungsbaum NAP: Basenabweichung, pH(T) – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	36
Abbildung 12 Entscheidungsbaum NAP: Kohlendioxidpartialdruck – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	37
Abbildung 13 Entscheidungsbaum AP: Glukose & Lactat – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	39
Abbildung 14 Entscheidungsbaum AP: Natrium, Chlorid, Kalium – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	40
Abbildung 15 Entscheidungsbaum AP: Basenabweichung, pH(T) – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	41
Abbildung 16 Entscheidungsbaum AP: Kohlendioxidpartialdruck – Zeit bis zur nächsten notwendigen BGA, abhängig vom vorherigen Messwert.....	42

7 Literaturverzeichnis

1. Hall JR. Critical-care medicine and the acute-care laboratory. *Clin Chem.* 1990;36(8 Pt 2):1552-6.
2. Vincent JL. Critical care--where have we been and where are we going? *Critical care (London, England).* 2013;17 Suppl 1:S2.
3. Ruth HS, Haugen FP, Grove DD. Anesthesia Study Commission; findings of 11 years' activity. *Journal of the American Medical Association.* 1947;135(14):881-4.
4. Reisner-Senelar L. The birth of intensive care medicine: Bjorn Ibsen's records. *Intensive care medicine.* 2011;37(7):1084-6.
5. Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gas analysis. *International anesthesiology clinics.* 1987;25(4):1-224.
6. Merlani P, Garnerin P, Diby M, Ferring M, Ricou B. Quality improvement report: Linking guideline to regular feedback to increase appropriate requests for clinical tests: blood gas analysis in intensive care. *BMJ.* 2001;323(7313):620-4.
7. McDermid RC, Bagshaw SM. Prolonging life and delaying death: The role of physicians in the context of limited intensive care resources. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine : PEHM.* 2009;4:3.
8. Melanson SE, Szymanski T, Rogers SO, Jarolim P, Frenzl G, Rawn JD, et al. Utilization of arterial blood gas measurements in a large tertiary care hospital. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(4):604-9.
9. Muakkassa FF, Rutledge R, Fakhry SM, Meyer AA, Sheldon GF. ABGs and arterial lines: the relationship to unnecessarily drawn arterial blood gas samples. *J Trauma.* 1990;30(9):1087-93; discussion 93-5.
10. Blum FE, Lund ET, Hall HA, Tachauer AD, Chedrawy EG, Zilberstein J. Reevaluation of the Utilization of arterial blood gas analysis in the intensive care unit: Effects on patient safety and patient outcome. *Journal of Critical Care.* 2015;30.
11. Diby M, Merlani P, Garnerin P, Ricou B. Harmonization of practice among different groups of caregivers: a guideline on arterial blood gas utilization. *J Nurs Care Qual.* 2005;20(4):327-34.
12. Ontell SJ, Gauderer MW. Iatrogenic arteriovenous fistula after multiple arterial punctures. *Pediatrics.* 1985;76(1):97-8.
13. Wyatt R, Glaves I, Cooper DJ. Proximal skin necrosis after radial-artery cannulation. *Lancet.* 1974;1(7867):1135-8.
14. Pape KE, Armstrong DL, Fitzhardinge PM. Peripheral median nerve damage secondary to brachial arterial blood gas sampling. *J Pediatr.* 1978;93(5):852-6.
15. Pilon CS, Leathley M, London R, McLean S, Phang PT, Priestley R, et al. Practice guideline for arterial blood gas measurement in the intensive care unit decreases numbers and increases appropriateness of tests. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1308-13.
16. Roberts D, Ostryzniuk P, Loewen E, Shanks A, Wasyluk T, Pronger L, et al. Control of blood gas measurements in intensive-care units. *Lancet.* 1991;337(8757):1580-2.

17. DellaVolpe JD, Chakraborti C, Cerreta K, Romero CJ, Firestein CE, Myers L, et al. Effects of implementing a protocol for arterial blood gas use on ordering practices and diagnostic yield. *Healthc (Amst)*. 2014;2(2):130-5.
18. Krell K. Critical care workforce. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1350-3.
19. Halpern NA, Pastores SM. Critical care medicine in the United States 2000-2005: an analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs. *Crit Care Med*. 2010;38(1):65-71.
20. Franzini L, Thomas E. Costs and effectiveness of tele-ICUs in reducing morbidity and mortality in intensive care units. *Journal of medical economics*. 2008;11(1):165-9.
21. Varon J, Marik PE. Clinical information systems and the electronic medical record in the intensive care unit. *Current opinion in critical care*. 2002;8(6):616-24.
22. de Clercq PA, Blom JA, Korsten HH, Hasman A. Approaches for creating computer-interpretable guidelines that facilitate decision support. *Artificial intelligence in medicine*. 2004;31(1):1-27.
23. Miller TE, Gan TJ. Closed-loop systems in anesthesia: reality or fantasy? *Anesthesia and analgesia*. 2013;117(5):1039-41.
24. Cannesson M, Rinehart J. Closed-loop systems and automation in the era of patients safety and perioperative medicine. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2014;28(1):1-3.
25. Leite CR, Sizilio GR, Neto AD, Valentim RA, Guerreiro AM. A fuzzy model for processing and monitoring vital signs in ICU patients. *Biomedical engineering online*. 2011;10:68.
26. Hazelzet JA. Can fuzzy logic make things more clear? *Critical care (London, England)*. 2009;13(1):116.
27. Djodeyre MR, Peralta Calvo J, Abelairas Gomez J. Clinical evaluation and risk factors of time to failure of Ahmed Glaucoma Valve implant in pediatric patients. *Ophthalmology*. 2001;108(3):614-20.
28. Jeong JW, Kim JW, Lee NK, Kim YK, Lee JH, Kim TW. Analysis of time to failure of orthodontic mini-implants after insertion or loading. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2015;41(5):240-5.
29. Crouzat F, Benoit A, Kovacs C, Smith G, Taback N, Sandler I, et al. Time to virologic failure for patients taking their first antiretroviral regimen and the subsequent resistance profiles. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4 Suppl 3):19757.
30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2001;345(19):1359-67.
31. Plank J, Blaha J, Cordingley J, Wilinska ME, Chassin LJ, Morgan C, et al. Multicentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients. *Diabetes care*. 2006;29(2):271-6.
32. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(9):3163-70.

33. Jansen TC, van Bommel J, Woodward R, Mulder PG, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2369-74.
34. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-42.
35. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive care medicine.* 2001;27(1):74-83.
36. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010;182(6):752-61.
37. O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK, Senthuran S, Gowardman JR. Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Anaesthesia.* 2009;64(5):514-20.
38. Wu CJ, Li CS. [The impact of iatrogenic hypernatremia on the prognosis of critical patients]. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue.* 2009;21(8):474-7.
39. Hoorn EJ, Betjes MG, Weigel J, Zietse R. Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2008;23(5):1562-8.
40. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesthesia and analgesia.* 2013;117(2):412-21.
41. Neyra JA, Canepa-Escaro F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1938-44.
42. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *The British journal of surgery.* 2015;102(1):24-36.
43. Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Critical care (London, England).* 2016;20(1):315.
44. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, el-Moalem H, Robertson K, et al. A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* 2002;16(4):441-6.
45. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesthesia and analgesia.* 2001;93(4):817-22.

46. Hemstreet BA, Stolpman N, Badesch DB, May SK, McCollum M. Potassium and phosphorus repletion in hospitalized patients: implications for clinical practice and the potential use of healthcare information technology to improve prescribing and patient safety. *Current medical research and opinion*. 2006;22(12):2449-55.
47. Hoekstra M, Vogelzang M, Drost JT, Janse M, Loeff BG, van der Horst IC, et al. Implementation and evaluation of a nurse-centered computerized potassium regulation protocol in the intensive care unit--a before and after analysis. *BMC medical informatics and decision making*. 2010;10:5.
48. Paltiel O, Gordon L, Berg D, Israeli A. Effect of a computerized alert on the management of hypokalemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2003;163(2):200-4.
49. Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(7):1104-11.
50. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2006;10(1):R22.
51. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Current opinion in critical care*. 2003;9(6):468-73.
52. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest*. 2000;117(1):260-7.
53. Rehm M, Finsterer U. Treating intraoperative hyperchloremic acidosis with sodium bicarbonate or tris-hydroxymethyl aminomethane: a randomized prospective study. *Anesthesia and analgesia*. 2003;96(4):1201-8, table of contents.
54. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;37(4):689-98.
55. Afshinnia F, Belanger K, Palevsky PM, Young EW. Effect of ionized serum calcium on outcomes in acute kidney injury needing renal replacement therapy: secondary analysis of the acute renal failure trial network study. *Renal failure*. 2013;35(10):1310-8.
56. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Critical care (London, England)*. 2013;17(3):R106.
57. Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med*. 2011;39(2):314-21.
58. Collage RD, Howell GM, Zhang X, Stripay JL, Lee JS, Angus DC, et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase signaling. *Crit Care Med*. 2013;41(11):e352-60.
59. Zhang Z, Chen K, Ni H. Calcium supplementation improves clinical outcome in intensive care unit patients: a propensity score matched analysis of a large clinical database MIMIC-II. *SpringerPlus*. 2015;4:594.

60. Kixmüller M. Labordiagnostische Referenzbereiche bei unterschiedlichen Schweinerassen sowie histopathologische und immunhistochemische Untersuchung von Gehirnen älterer Sauen und Eber auf transmissible spongiforme Enzephalopathie im Rahmen der TSE-Studie [Inaugural-Dissertation]: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2004.
61. Jordan M, Caesar J. Hypokalaemia: Improving the investigation, management and therapeutic monitoring of hypokalaemic medical inpatients at a district general hospital. *BMJ quality improvement reports*. 2015;4(1).
62. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet*. 1998;352(9122):135-40.
63. Rastegar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgraduate medical journal*. 2001;77(914):759-64.
64. Hessels L, Hoekstra M, Mijzen LJ, Vogelzang M, Dieperink W, Lansink AO, et al. The relationship between serum potassium, potassium variability and in-hospital mortality in critically ill patients and a before-after analysis on the impact of computer-assisted potassium control. *Critical care (London, England)*. 2015;19:4.
65. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders--clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation*. 2006;70(1):10-25.
66. Uijtendaal EV, Zwart-van Rijkom JE, de Lange DW, Lalmohamed A, van Solinge WW, Egberts TC. Influence of a strict glucose protocol on serum potassium and glucose concentrations and their association with mortality in intensive care patients. *Critical care (London, England)*. 2015;19:270.
67. Marttinen M, Wilkman E, Petaja L, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V, Vaara ST. Association of plasma chloride values with acute kidney injury in the critically ill - a prospective observational study. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60(6):790-9.
68. Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(2):216.e11-20.
69. Lansink AO, Fahrenholz S, Nijsten MW. Risk of severe hyponatremia depends on underlying cause in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(2):213.
70. Choo WP, Groeneveld AB, Driessen RH, Swart EL. Normal saline to dilute parenteral drugs and to keep catheters open is a major and preventable source of hyponatremia acquired in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2014;29(3):390-4.
71. Bihari S, Ou J, Holt AW, Bersten AD. Inadvertent sodium loading in critically ill patients. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2012;14(1):33-7.
72. Barsoum NR, Levine BS. Current prescriptions for the correction of hyponatremia and hypernatremia: are they too simple? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17(7):1176-80.
73. Nguyen MK, Kurtz I. A new quantitative approach to the treatment of the dysnatremias. *Clinical and experimental nephrology*. 2003;7(2):125-37.
74. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Current opinion in critical care*. 2006;12(4):315-21.
75. Bakker J. Lactate: may I have your votes please? *Intensive care medicine*. 2001;27(1):6-11.

76. Santi MM, G; Grounds, M. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care - 15 years later. *Intensive Care Medicine Experimental* 2015. 2015.
77. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2011;19:74.
78. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2005-11.
79. Shulman R, Finney SJ, O'Sullivan C, Glynne PA, Greene R. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol. *Critical care (London, England)*. 2007;11(4):R75.
80. Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the intensive care unit. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2009;23(4):421-9.
81. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1769-76.
82. Kulnik R, Plank J, Pachler C, Wilinska ME, Groselj-Strele A, Rothlein D, et al. Evaluation of implementation of a fully automated algorithm (enhanced model predictive control) in an interacting infusion pump system for establishment of tight glycemic control in medical intensive care unit patients. *Journal of diabetes science and technology*. 2008;2(6):963-70.
83. Pachler C, Plank J, Weinhandl H, Chassin LJ, Wilinska ME, Kulnik R, et al. Tight glycaemic control by an automated algorithm with time-variant sampling in medical ICU patients. *Intensive care medicine*. 2008;34(7):1224-30.
84. Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes technology & therapeutics*. 2004;6(3):339-47.
85. Lee JH, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Lee JC, Kim KS, et al. Feasibility of continuous glucose monitoring in critically ill emergency department patients. *The Journal of emergency medicine*. 2012;43(2):251-7.
86. Vogelzang M, Zijlstra F, Nijsten MW. Design and implementation of GRIP: a computerized glucose control system at a surgical intensive care unit. *BMC medical informatics and decision making*. 2005;5:38.

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Institut für Experimentelle Chirurgie, Medizintechnik und Training der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Privatdozent Dr. Martin Schenk durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch PD Dr. Martin Schenk.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch Maria Seitzer von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Wilfried Klingert und Jörg Peter durchgeführt.

Die bereits vorhandenen Rohdaten der Versuchsreihe NAP wurden mir durch PD Dr. Martin Schenk zur Verfügung gestellt.

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch PD Dr. Martin Schenk eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Karlsruhe, den 22.02.2019



9 Danksagung

Zu aller erst möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Martin Schenk für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit, für das Thema und den Platz in der Arbeitsgruppe, danken! Vor allem möchte ich Danke sagen für die Denkanstöße und Diskussionen, die großen und kleinen Hilfestellungen mit JMP und EndNote und ganz besonders für die Ermutigungen und Bestätigungen zwischendurch.

Ein ganz herzlicher Dank an Wilfried Klingert und Jörg Peter die mich so nett aufgenommen haben, mir alles gezeigt haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Nicht zu vergessen natürlich Maria Seitzer, die gute Seele der experimentellen Medizin, die alles am Laufen hält und mich eingearbeitet hat.

Ein großer Dank muss an dieser Stelle an Linh, Luisa, Nele und Regula gehen. Mit denen ich während dem Studium durch dick und dünn gegangen bin und, da bin ich mir ganz sicher, ohne die ich jetzt diese Sätze nicht schreiben könnte.

Danke sagen möchte ich allen, die diese Sätze Korrektur gelesen haben.

Zu guter Letzt meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund, denen diese Arbeit gewidmet ist. Sie haben mich auf die unterschiedlichsten Arten unterstützt und gefordert. Vielen Dank!

10 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geburtsdatum 8. Mai 1992 in Karlsruhe

Ausbildung

Frühjahr 2018 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Frühjahr 2017 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

12/2014 - 12/2016 Promotion Experimentelle Chirurgie

Frühjahr 2014 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Seit 04/2012 Studium der Humanmedizin in Tübingen

11/2011 - 02/2012 Rettungssanitäter Berufsfachschule Pro Medic

09/2002 - 07/2011 Goethe-Gymnasium Karlsruhe

09/1998 - 07/2002 Weiherwald Grundschule Karlsruhe