

**DIE AUSWIRKUNG EINER FRÜHZEITIGEN SUFFIZIENTEN ENTERALEN UND PARENTERALEN  
ERNÄHRUNG AUF DEN KLINISCHEN VERLAUF NEUROCHIRURGISCHER INTENSIVPATIENTEN.**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Björn Henning Müller

aus Lich

Gießen 2009

Aus dem Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie

Klinik für Neurochirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Dieter-Karsten Böker

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Gießen

Gutachter: PD Dr. med. Matthias F. Oertel

Gutachter: Prof. Dr. Michael Krawinkel

Tag der Disputation: 13. April 2010

**Meiner Familie  
in Dankbarkeit  
gewidmet.**

„DIE KUNST IST ES, EINMAL MEHR AUFZUSTEHEN, ALS MAN UMGEWORFEN WIRD“.

WINSTON CHURCHILL

**I Inhaltsverzeichnis****II Abkürzungsverzeichnis****III Referenzregister****IV Abbildungsverzeichnis****V Tabellenverzeichnis**

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>SEITE 1</b>
1.1 Die Ernährung kritisch kranker Patienten	1
1.2 Die besondere Relevanz der Ernährungstherapie für das Outcome neurochirurgischer Intensivpatienten	2
1.3 Die Auswahl der optimalen Ernährungsform	3
1.4 Studienziel	4
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>SEITE 5</b>
2.1 Patienten	5
2.1.1 Kollektiv der Parameter	6
2.1.2 Grunderkrankung der 202 Patienten	7
2.1.3 Sonstige Erkrankungen	7
2.2 Glasgow Outcome Scale (GOS)	6
2.3 Medikamente	8
2.4 Suspensionen	8
2.5 Laborparameter	8
2.5.1 Leberwerte	8
2.5.2 Nierenwerte	9
2.5.3 Gerinnungsparameter	9
2.5.4 Entzündungsparameter	9
2.5.5 Vitalparameter	9
2.5.6 Serum-Parameter	9
2.6 MAP, ICP und CPP	10

2.7 Ernährung	11
2.7.1 Die unterschiedliche Ernährung beider Zeiträume	13
2.8 APACHE II Score	17
2.9 Glasgow Coma Scale (GCS)	19
2.10 Statistische Auswertung	20
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>SEITE 22</b>
3.1 Beschreibung der Kohorten	22
3.2 Ernährungsvergleich beider Zeiträume	23
3.2.1 Energiemengenverteilung	23
3.2.2 Aminosäuren- und Energiemengenvergleich	24
3.2.3 Ernährungsanteile	25
3.3 Laborwerte	26
3.3.1 Albumin	26
3.3.2 Cholinesterase	28
3.3.3 GOT, GPT und GGT	29
3.3.4 Harnstoff und Kreatinin	32
3.3.5 Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP)	33
3.3.6 Parameter der Gerinnung (Quick, PTT und TZ)	34
3.4 Parameter der Blutgasanalyse (BGA)	34
3.4.1 Blutglukose	34
3.4.2 Laktat	35
3.4.3 pO <sub>2</sub> , pCO <sub>2</sub> , FiO <sub>2</sub> und pH	36
3.5 Hämodynamische Parameter	36
3.5.1 MAP	36
3.5.2 ICP und CPP	37
3.6 Katecholamine, Propofol und Blutprodukte	39
3.6.1 Arterenol und Dopamin	39
3.6.2 Propofol	40
3.6.3 HAES, Humanalbumin und FFP	40
3.7 APACHE II Score und GCS	42
3.8 Outcome und Glasgow Coma Score (GOS)	43
3.9 Dateneinteilung nach gutem und schlechtem Outcome	45
3.10 Prädiktoren eines guten Outcome	46

<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>SEITE 47</b>
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	47
4.2 Methodische Probleme	48
4.3 Die optimale Ernährung von Patienten	50
4.3.1 Entwicklung und aktueller Stand	50
4.3.2 Parenterale versus enterale Ernährung	51
4.4 Malnutrition	52
4.4.1 Definition der Malnutrition	52
4.4.2 Prävalenz der Malnutrition in Krankenhäusern	53
4.5 Neurochirurgische Aspekte der Ernährung	54
4.5.1 Allgemeines und aktueller Stand	54
4.5.2 Applikation einer enteral-parenteralen Ernährung für neurochirurgische Patienten	56
4.6 Die Bedeutung des Albumins in der Versorgung kritisch kranker neurochirurgischer Intensivpatienten	57
4.7 Patientenernährung im Krankenhaus - Teams und Strategien	58
<b>5. SCHLUSSFOLGERUNG.....</b>	<b>SEITE 60</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>SEITE 61</b>
<b>7. ANHANG.....</b>	<b>SEITE 68</b>
7.1 Veröffentlichungsverzeichnis	68
7.2 Danksagung	69

#

#

#

#

#

#

#

<b>APACHE</b>	Acute physiology and chronic health evaluation
<b>AVM</b>	arterio-venöse Malformation
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>BGA</b>	Blutgasanalyse
<b>CPP</b>	“cerebral perfusion pressure” (Cerebraler Perfusions Druck)
<b>COP</b>	“colloid osmotic pressure“ (Kolloidosmotischer Druck)
<b>FFP</b>	“fresh frozen plasma” (Gefrorenes Frischplasma)
<b>g</b>	Gramm
<b>g/l</b>	Gramm pro Liter
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>GGT</b>	$\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase
<b>GOS</b>	Glasgow Outcome Scale
<b>GOT</b>	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
<b>GPT</b>	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
<b>HA</b>	Humanalbumin
<b>HAES</b>	Hydroxyethylstärke
<b>ICB</b>	Intracerebrale Blutung
<b>ICP</b>	“intra cerebral pressure” (Intracerebraler Druck)
<b>I.E.</b>	Einheit
<b>I.E./Tag</b>	Einheiten pro Tag
<b>kcal</b>	Kilokalorien
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>m</b>	männlich
<b>ml</b>	Milliliter
<b>MAP</b>	„mean arterial pressure“ (mittlerer arterieller Druck)
<b>mg/dl</b>	Milligramm pro Deziliter
<b>mg/Tag</b>	Milligramm pro Tag
<b>ml/Tag</b>	Milliliter pro Tag

<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>mmol/l</b>	Millimol pro Liter
<b>NB</b>	„nitrogen balance“ (Stickstoffbilanz)
<b>PTT</b>	partielle Thromboplastinzeit
<b>pO<sub>2</sub></b>	Partialdruck Sauerstoff
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Partialdruck Kohlendioxid
<b>Quick - Wert</b>	Thromboplastinzeit
<b>RR<sup>Diast</sup></b>	Blutdruck diastolisch
<b>RR<sup>Syst</sup></b>	Blutdruck systolisch
<b>SAB</b>	Subarachnoidalblutung
<b>SDH</b>	Subduralhämatom
<b>Sek.</b>	Sekunden
<b>SHT</b>	Schädelhirntrauma
<b>TZ</b>	Plasmathrombinzeit (oder: Thrombinzeit)
<b>U/l</b>	Unit pro Liter
<b>w</b>	weiblich
<b>%</b>	Prozent
<b>10<sup>3</sup>/μl</b>	tausend pro Mikroliter

<b>GPT U/l</b>	(37°C IFCC)	♂ 9-43	♀ 9-35
<b>GOT U/l</b>	(37°C IFCC)	♂ 11-39	♀ 10-31
<b>GGT U/l</b>	(37°C IFCC)	♂ 11-49	♀ 7-32
<b>Harnstoff mg/dl</b>		Erwachsene: 12-48	
<b>Kreatinin mg/dl</b>		♂ 0,84-1,25 ♀ 0,66-1,09 (Erwachsene > 50 Jahre: 0,81-1,44)	
<b>Quick-Wert %</b>		70-130 der Norm	
<b>PTT Sekunden</b>		ca. 35-40	
<b>TZ Sekunden</b>		ca. 14-21	
<b>CRP mg/l</b>		bis 10 mg/l	
<b>Leukozyten 10<sup>3</sup>/μl</b>		4,3-10	
<b>Albumin g/l</b>		35-53	
<b>Cholinesterase U/l</b>	(37°C IFCC)	6300-15300	
<b>pO<sub>2</sub> mmHg</b>		65-100	
<b>pCO<sub>2</sub> mmHg</b>		35-45	
<b>pH</b>		7.36-7.44	
<b>Laktat mmol/l</b>		0,63-2,44	
<b>Blutglukose mg/dl</b>		70-110 (Nüchternblutzucker)	

(nach Dörner, 2003)

1. Prozentuale Verteilung der Energiemengen beider Zeiträume #
2. Aminosäuren- und Energiemenge im direkten Vergleich #  
beider Zeiträume#
3. Prozentuale Anteile der enteralen und parenteralen Ernährung #  
für beide Zeiträume#
4. Albuminverlauf für beide Zeiträume#
5. Cholinesteraseverlauf für beide Zeiträume#
6. GOT- Verlauf für beide Zeiträume #
7. GPT- und GGT- Verlauf im direkten Vergleich beider Zeiträume#
8. Harnstoffverlauf für beide Zeiträume#
9. Leukozytenverlauf für beide Zeiträume#
10. Blutglukoseverlauf für beide Zeiträume
11. MAP-Verlauf für beide Zeiträume
12. ICP-und CPP-Verlauf beider Zeiträume
13. Arterenol- und Dopamin-Verlauf im direkten Vergleich  
beider Zeiträume
14. HAES/10-, Humanalbumin- und FFP-Mengen im kumulativen  
Vergleich beider Zeiträume
15. APACHE II Score und GCS im direkten Vergleich beider Zeiträume
16. Darstellung der Albuminkonzentration in Abhängigkeit  
der GOS-Graduierung
17. Patienten im Status B und C bewertet anhand SGA  
(*Subjective Global Assessment*) nach Pirlich et al., 2006

1. Aminosäure-, Glucose-, Fett- und Energiegehalte der enteralen Nährstofflösungen pro 100ml
2. Aminosäure-, Glucose-, Fett- und Energiegehalte der parenteralen Nährstofflösungen pro 100ml
3. Hersteller der enteralen und parenteralen Nährstofflösungen
4. Standardisiertes Ernährungstherapiekonzept für Zeitraum 2
5. Age points (Teil des APACHE II Score)
6. Chronic health points (Teil des APACHE II Score)
7. Acute physiologie score (Teil des APACHE II Score)
8. Auswertung (Teil des APACHE II Score)
9. Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen
10. Prozentuale Verteilung der Albuminwerte
11. Prozentuale Verteilung der GOT-, GPT- und GGT-Werte beider Zeiträume
12. Patientenaufkommen unter Einteilung des GOS
13. Einteilung aller relevanten Daten nach ihrer Signifikanz bezüglich eines guten (GOS 4 und 5) und eines schlechten Outcome (GOS 1,2 und 3)

# 1. EINLEITUNG

---

## 1.1 DIE ERNÄHRUNG KRITISCH KRANKER PATIENTEN

Die optimale Ernährung von besonders kritisch kranken Patienten ist eine in Wissenschaft und Praxis intensiv diskutierte und streitbefangene Problematik. Auch in jüngster Zeit unterliegen Anwendung, Dosierung und Einteilung einer enteralen und/oder parenteralen Ernährung in vielen Krankenhäusern unterschiedlichen Beurteilungsmaßstäben.

Zwar existieren die sogenannten „ESPEN-Leitlinien“ (European society for clinical nutrition and metabolism) für enterale Ernährung (Schütz et al., 2006), die für unterschiedliche Patientengruppen hinsichtlich der in Erkrankung und Verletzung spezifische Ernährungsvorgaben formulieren. Jedoch können diese nur Geltung für einen bestimmten „Typus“ von Patienten beanspruchen, nicht aber für das einzelne Individuum, das zwar unter diesem Patiententypus fällt, gleichwohl aufgrund seiner spezifischen Charakteristika nur bis zu einem bestimmten Ausmaß zum Objekt generalisierter Vorgaben gemacht werden kann.

Dies führt häufig dazu, dass eine spezielle, auf den Patienten zugeschnittene Ernährungsstrategie nicht verfolgt wird. Auch deswegen, weil meist aus finanziellen Gründen hierzu ein entsprechend geschultes Ernährungsteam zur Beurteilung dieser Fragen nicht zur Verfügung steht. Als Konsequenz werden die „ESPEN-Leitlinien“ nur zu einem bestimmten Grad oder überhaupt nicht berücksichtigt (Fullbrook, 2007).

Die Ursachen für eine Patientenfehlernährung sind multifaktoriell und reichen von physiologischen bis hin zu iatrogenen Quellen (Quirk, 2000). Als Komplikation einer Fehlernährung kann eine Mangelernährung auftreten, die schwerwiegende Einschränkungen der körperlichen Aktivität und Lebensqualität nach sich zieht. Mit einer vermehrten Infektionshäufigkeit, einer erhöhten Wundheilungsstörung und Morbidität bis hin zur längeren Liegedauer und deutlichen Steigerung der Mortalität seien hier nur einige der wesentlichen Problempunkte der Mangelernährung erwähnt (Edington et al., 2000; Naber et al., 1997).

In Krankenhäusern weltweit ist die iatrogene Malnutrition ein gefürchtetes, weil täglich allgegenwärtiges Problem. Oftmals verkannt und in seiner Bedeutung

unterschätzt, kann es in allen Altersklassen auftreten und findet kaum unterschiedliche Prävalenz auf chirurgischen oder internistischen Stationen (Vidal et al., 2008). Aus einer deutschen Studie geht hervor, dass besonders Patienten mit einem Alter über 70 Jahren, einer fortgeschrittenen Tumor- oder chronischen Erkrankung sowie einer massiven Applikation von Medikamenten der Gefahr einer Malnutrition ausgesetzt sind (Pirlich et al., 2006). Verstärkt wird die Problematik häufig dadurch, dass die Ernährung aufgrund der Schwere der Erkrankung zum Aufnahmezeitpunkt kein primäres Behandlungsziel ist. Dabei zeigt die Studie von Pirlich et al. (2006), dass bereits jeder vierte Patient bei stationärer Aufnahme Ernährungsdefizite aufweist. Zudem beschreiben weitere Studien, dass fehlernährte Patienten nur in 30% bis 50% der Fälle von medizinischem Personal erkannt werden (Kruizenga et al., 2005; Krishnan et al., 2001). Aus diesem Umstand resultiert zum einen die Notwendigkeit eines entsprechenden Screening-Modells, zum anderen die klare Forderung nach einem speziell konzipierten Ernährungskonzept als präventive Maßnahme zur Vermeidung einer Malnutrition in Krankenhäusern (Wøien & Bjørk, 2006; Van Bokhorst-de van der Schueren, 2005).

## **1.2 DIE BESONDERE RELEVANZ DER ERNÄHRUNGSTHERAPIE FÜR DAS OUTCOME NEUROCHIRURGISCHER INTENSIVPATIENTEN**

Bei neurochirurgischen Patienten spielt die Problematik der Ernährung eine besondere Rolle. Die Ernährung neurochirurgischer Intensivpatienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) nimmt eine zentrale Rolle ein und besitzt, neben anderen intensivmedizinischen Faktoren, als therapeutische Intervention einen direkten Einfluss auf das Outcome (Härtl et al., 2008). Heyland et al. (2004) schreiben besonders der enteralen Ernährung zu, in ihrer korrekten Ausführung bei Intensivpatienten zu einem besseren Therapieresultat zu führen.

Hinsichtlich dieser Erkenntnis existieren jedoch einige Probleme. Neben anhaltendem Hypermetabolismus, Hyperkatabolismus und Stickstoffverlust, die die Behandlung von neurochirurgischen Intensivpatienten erschweren, wird eine enterale Ernährung in über 50% der Patienten mit einem SHT nicht toleriert. Beobachtet wurden vermehrte Übelkeit und Erbrechen, verstärkte abdominelle Distensionen sowie eine verlängerte Magen-Darm-Passage bei erhöhtem Restvolumen im Magen (Taylor et al., 1999; Kao et al., 1998; Sunderland & Heilbrunn, 1992).

Acosta (2001) wies darauf hin, dass die Schwere des SHT direkt proportional zur Intoleranz der enteralen Ernährung ist. Dementsprechend zeigen fallende Werte, speziell die Normalisierung des intrazerebralen Drucks (ICP), eine verbesserte Magenkontraktilität und daher eine höhere Verträglichkeit der enteralen Ernährung. Umgekehrt wurde eine zunehmende Intoleranz bei einem erhöhten ICP-Wert beobachtet (Madroszkiewicz et al., 2005; Norton, 1988).

### **1.3 DIE AUSWAHL DER OPTIMALEN ERNÄHRUNGSFORM**

Die Nachteile einer parenteralen Ernährung wurden bereits in vielen Studien diskutiert und dargelegt. Neben pathologischen Veränderungen am Darmepithel, wie der Zottenatrophie oder der Entstehung von Ödemen am Darmwandgewebe, wurden negative Auswirkungen auf das Immunsystem, eine erhöhte Infektionsgefahr und Hyperglykämie assoziiert (Aydin, 2005; Gramlich et al., 2004; Edington et al., 2000; Wilmore et al., 1988).

Die parenterale Ernährung sollte Patienten mit speziellen klinischen Krankheitsbildern, und denen, mit Unvermögen Nahrung über den Magen-Darm-Trakt aufzunehmen, vorbehalten bleiben. Auch als ergänzende Maßnahme einer unzureichenden enteralen Ernährung kann eine parenterale Ernährung zum Einsatz kommen, um den Erfolg, der bis dahin nicht erreichten kalorischen Zielwerte, zu unterstützen (Kreymann, 2008; Heidegger et al., 2008; Datta et al., 2003; Heyland et al., 2000). Beispielsweise empfehlen die ESPEN-Leitlinien für chirurgische Abteilungen unter Berücksichtigung aller klinischen Umstände eine kombinierte Therapie, wenn bei alleiniger enteraler Ernährung der Energiebedarf nur unzureichend (unter 60%) gedeckt werden kann (Weimann et al., 2006).

#### **1.4 STUDIENZIEL**

Das Ziel unserer retrospektiven Studie war es, nachzuweisen, ob ein standardisiertes Ernährungstherapiekonzept, in Form einer mit Aminosäuren angereicherten kombinierten enteral-parenteralen Ernährung, das Outcome neurochirurgischer Intensivpatienten des Universitätsklinikums Gießen verbessert. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob dieses Konzept einen nachweislich positiven Einfluss auf hämodynamische Parameter und Laborparameter nimmt, sowie den Bedarf therapeutischer Medikamente senkt.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1 PATIENTEN

Für unsere Studie wurden die Daten von 202 Patienten erhoben, welche in den Jahren zwischen 2000/2001 (Zeitraum 1) und 2004/2005 (Zeitraum 2) auf der neurochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinikums Gießen behandelt wurden. Vor Erhebung der Daten des Zeitraums 2, wurde durch die Zusammenarbeit von Spezialisten ein neues Ernährungskonzept eingeführt. Die Patienten wurden demnach nicht alleine durch ihren zeitlichen Aufenthalt, sondern primär durch die jeweilige Art und Weise der Ernährung unterschieden.

Die Einschlusskriterien beider Zeiträume wurden so festgelegt, dass jeder Patient einen mindestens 5 Tage andauernden, ununterbrochenen Aufenthalt auf der neurochirurgischen Intensivstation haben musste. Maximal wurden 14 Tage beobachtet (Tag 0 bis Tag 13), wobei der Tag 0 für den Tag der Aufnahme stand. Demnach wurden Patienten, die zur postoperativen Überwachung auf die Intensivstation kamen, deren Aufenthalt sich zumeist auf wenige Stunden bis Tage (in der Regel unter 5 Tagen) beschränkte, nicht mit in die Studie aufgenommen. Ebenfalls wurden keine Patienten aufgeführt, welche nach Angaben der Akte genau 5 Tage auf Station lagen. Dementsprechend war Tag 0 der Aufnahmetag und Tag 4 der Entlassungstag, so dass nur aus durchschnittlich 3 vollen Tagen verwendbare Daten hätten generiert werden können.

Das Universitätsklinikum Gießen stellte das Archivierungssystem von Patientendaten innerhalb des Beobachtungszeitraums unserer Studie auf der neurochirurgischen Intensivstation um und ersetzten die jahrelang verwendeten Papierakten durch ein elektronisches Intranet. Die Daten der Patienten aus dem Zeitraum 1 konnten vollständig aus Krankenakten auf Papierbasis gewonnen werden. Die gesamten Daten von Zeitraum 2 wurden aus den elektronischen Akten des ICU Datasystems des Universitätsklinikums generiert. Alle Daten wurden in einer Microsoft Access<sup>®</sup> Datenbank Version 2003 (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA) archiviert.

Die hämodynamischen Werte in Zeitraum 1 wurden stündlich erhoben, in Zeitraum 2 wurden die gleichen Werte häufiger innerhalb einer Stunde gemessen.

Die Vergleichbarkeit derselben Werte zwischen beiden Zeiträumen wurde dadurch gewährleistet, dass die Werte aus Zeitraum 2 pro Stunde gemittelt wurden. Somit standen zur Analyse jeweils 24 Werte eines Parameters aus beiden Zeiträumen für einen gegebenen Tag zur Verfügung.

### 2.1.1 KOLLEKTIV DER PARAMETER

Von jedem Patienten wurden die tägliche Substitution von Medikamenten und die Zufuhr von Blutprodukten sowie Plasmapräparaten gemeinsam mit Labor- und Vitalparametern aufgezeichnet. Zusätzlich wurde die enterale und/oder parenterale Ernährungssituation vermerkt, sowie, ob es dem jeweiligen Patienten möglich war, eine normale Kost (z.B. Aufbau- oder Schonkost) zu sich zunehmen. Aufgezeichnet wurde die gesamte Energiemenge der Ernährung, aufgegliedert in Aminosäuren, Glukose und Fette. Ferner wurde der APACHE II Score und der Glasgow Coma Scale (GCS) bestimmt, um den täglichen Krankheitszustand der einzelnen Patienten zu beschreiben.

Unter Verwendung des mittleren arteriellen Blutdrucks MAP (engl.: **m**iddle **a**rtery **p**ressure), des cerebralen Perfusionsdrucks CPP (engl.: **c**erebral **p**erfusion **p**ressure) und des intracerebralen Drucks ICP (engl.: **i**ntracerebral **p**ressure) wurden klinisch relevante Daten aufgeführt, die für einen Großteil der neurochirurgischen Patienten eine prognostischen Aussage besitzen (Balestreri & Czosnyka et al., 2006). Durch die Erkenntnis, dass nicht der einmalige Hirndruckanstieg, sondern ein dauerhaft stark erhöhter ICP zur Verschlechterung des Outcome führen kann, wurden zusätzlich tägliche Stunden des ICP > 20 mmHg, des MAP < 90 mmHg und des CPP > 70 mmHg evaluiert. Des Weiteren wurde die Grunderkrankung und der Glasgow Outcome Scale (GOS) jedes einzelnen Patienten ermittelt.

### 2.1.2 GRUNDERKRANKUNGEN DER 202 PATIENTEN

- Subarachnoidalblutung (SAB)
- Arterio-venöse Malformation (AVM)
- Schädelhirntrauma (SHT)
- Chronisches Subduralhämatom (SDH)
- Intracerebrale Blutung (ICB)
- Aneurysma (nicht rupturiert)

### 2.1.3 SONSTIGE ERKRANKUNGEN

- spontane Blutung
- Psychose in Anamnese
- Primäres HWS-Trauma

## 2.2 GLASGOW OUTCOME SCALE (GOS)

- |   |                       |
|---|-----------------------|
| 1 | Tod                   |
| 2 | Vegetatives Stadium   |
| 3 | Schwere Behinderung   |
| 4 | Leichte Behinderung   |
| 5 | Vollständige Genesung |

Das Outcome wurde spätestens 6 Monate nach Aufnahme gemäß dem Glasgow Outcome Scale (GOS) evaluiert. Hierzu wurden folgende Quellen verwendet: Entlassungsberichte, Arztbriefe oder Ambulanzbriefe. Hieraus konnte ein Großteil der Informationen in Erfahrung gebracht werden. Die Patienten wurden nach ihrer Entlassung in regelmäßigen Abständen zur klinischen Kontrolle wieder einbestellt.

## 2.3 MEDIKAMENTE

Die Tagesmengen der folgenden Medikamente wurden aufgezeichnet und ausgewertet:

- Arterenol mg/Tag
- Suprarenin mg/Tag
- Dobutrex mg/Tag
- Dopamin mg/Tag
- Propofol (2%) ml/Tag
- Insulin I.E./Tag

## 2.4 SUSPENSIONEN

- FFP ml/Tag
- HAES ml/Tag
- Humanalbumin ml/Tag

Intensivpatienten unterliegen einer strengen Flüssigkeitskontrolle, daher wurde ebenfalls die Flüssigkeitsbilanz der einzelnen Tage pro Patient aufgezeichnet. Die Tageseinfuhr und die Tagesausfuhr wurden generiert, wobei jedes verabreichte Medikament auf Flüssigkeitsbasis mit in die Bilanz einbezogen wurde.

## 2.5 LABORPARAMETER

Für jeden Tag und pro Patient wurden folgende Laborparameter aufgezeichnet:

### 2.5.1 LEBERWERTE

- GPT U/l
- GOT U/l
- GGT U/l

## 2.5.2 NIERENWERTE

- Harnstoff mg/dl
- Kreatinin mg/dl

## 2.5.3 GERINNUNGSPARAMETER

- Quick-Wert %
- PTT Sekunden
- TZ Sekunden

## 2.5.4 ENTZÜNDUNGSPARAMETER

- CRP mg/l
- Leukozyten  $10^3/\mu\text{l}$

## 2.5.5 VITALPARAMETER (BLUTGASANALYSE (BGA))

- pO<sub>2</sub> mmHg
- pCO<sub>2</sub> mmHg
- pH
- Laktat mg/dl
- FiO<sub>2</sub> %
- Blutglukose mg/dl

## 2.5.6 SERUM-PARAMETER

- Albumin g/l
- Cholinesterase U/l

Albumin nimmt in unserer Studie eine zentrale Beobachtungsrolle ein. In der Neurochirurgie steht es aufgrund seiner Funktion als Regulator des kolloidosmotischen Drucks im Mittelpunkt. Neben der Cholinesterase wird Albumin ebenfalls zur Bestimmung des Ernährungsstatus herangezogen, während die GPT, GOT, GGT, Harnstoff und Kreatinin sowie die Blutglukose einen Rückschluss auf die Stoffwechselsituation zulassen.

Die Parameter der Blutgasanalyse wurden alle 6 Stunden gemessen und als gemittelte Tageswerte statistisch ausgewertet. Die Angaben zu den Enzymaktivitäten (Cholinesterase, GOT, GPT und GGT) beziehen sich auf die Referenzbereiche bei Messungen in 37°C. Die Bestimmungen wurden am Universitätsklinikum Gießen im März 2003 umgestellt. Zuvor wurde bei 25°C gemessen. Die Umrechnungsfaktoren für den ersten Zeitraum aus den Jahren 2000/2001 sind wie folgend angewendet worden:

- Cholinesterase: x 1,6
- GPT x 2,2
- GOT x 2,5
- GGT x 2,1

## 2.6 MAP, ICP UND CPP

In Zeitraum 1 wurden der MAP, ICP und CPP, vorausgesetzt eine Messung erfolgte, als stündliche Werte aufgezeichnet. Dem hingegen wurden alle 3 Parameter in Zeitraum 2 in einem Abstand von 10 Minuten gemessen. Um einen angepassten Vergleich zwischen beiden Zeiträumen zu ermöglichen, wurden die Werte aus Zeitraum 2 als stündliche Werte generiert.

*Der mittlere arterielle Blutdruck MAP wird wie folgt ermittelt:*

$$\text{MAP} = \text{RR}^{\text{Diast}} + \frac{1}{2} (\text{RR}^{\text{Syst}} - \text{RR}^{\text{Diast}})$$

In unserer Studie ist der MAP bereits ein vom Überwachungsmonitor (Siemens 9000, Siemens, Erlangen, Germany) berechneter Wert. Der ICP wurde über einen im Hirnparenchym liegenden Rezeptor aufgenommen und am Monitor angezeigt (ICP Sensor, Codman, Waltham, MC, USA).

*Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) wird wie folgt ermittelt:*

$$\mathbf{CPP = MAP - ICP}$$

Der CPP beschreibt den Druckgradienten, der die Perfusion des Gehirns gewährleistet. Der empfohlene Bereich liegt größer als 60 mmHg. Verändert sich der ICP-Wert nach oben, wird für Patienten mit schweren Hirnverletzungen bei einem Abfall des CPP die Wahrscheinlichkeit auf ein besseres Outcome reduziert (Balestreri & Czosnyka, 2006). Umgekehrt kann in Abhängigkeit von der Dauer und Häufigkeit ein Abfall des CPP < 70 mmHg zu permanenten ischämischen Hirngewebsschäden führen.

## **2.7 ERNÄHRUNG**

Für beide Zeiträume wurde aufgezeichnet, ob die Patienten eine parenterale und/oder enterale Ernährung im Verlauf Ihres stationären Aufenthaltes erhielten. Gleichfalls wurde berücksichtigt, ob der jeweilige Patient zusätzlich oder alleine eine normale Kost erhielt. Die in enteraler und/oder parenteraler Form zugeführten Aminosäuren-, Glucose- und Fettenergiemengen wurden mit Hilfe der nachfolgenden Tabelle ermittelt:

- 1g Aminosäure → 4 kcal
- 1g Glucose → 4 kcal
- 1g Fett → 9 kcal

**Tab. 1: Aminosäure-, Glucose-, Fett- und Energiegehalte der enteralen Nährstofflösungen pro 100ml**

Nährstofflösung	Aminosäuren	Glucose	Fett	Energie
Fresubin original®	3,8 g	13,8 g	3,4 g	101 kcal
Fresubin high energy®	5,6 g	18,8 g	5,8 g	150 kcal
Novasource start®	5 g	8,1 g	2,5 g	75 kcal

**Tab. 2: Aminosäure-, Glucose-, Fett- und Energiegehalte der parenteralen Nährstofflösungen pro 100ml**

Nährstofflösung	Aminosäuren	Glucose	Fett	Energie
Aminomix® 1	5 g	20 g		100 kcal
Aminomix® 2	5 g	12 g		68 kcal
Aminomix® 3	5 g	12 g		68 kcal
Aminoplasma® 10%	10 g			40 kcal
Intralipid® 20%			20 g	180 kcal
Glucose 5%		5 g		20 kcal
Nutriflex lipid special®	5 g	15 g	4 g	116 kcal

**Tab. 3: Hersteller der enteralen und parenteralen Nährstofflösungen**

Nährstofflösung	Hersteller
Fresubin original®	Fresenius Kabi GmbH
Fresubin high energy®	Fresenius Kabi GmbH
Novasource start®	Novartis Nutrition GmbH
Aminomix® 1,2 und 3	Fresenius Kabi GmbH
Aminoplasma® 10%	B. Braun Melsungen AG
Intralipid® 20%	Baxter GmbH
Nutriflex Lipid special®	B. Braun Melsungen AG

### 2.7.1 DIE UNTERSCHIEDLICHE ERNÄHRUNG BEIDER ZEITRÄUME

Die Ernährung in Zeitraum 1 wurde überwiegend von Ärzten der Neurochirurgie geleitet, die keinem speziellen Schema als Vorgabe folgten. Viel mehr wurde versucht, die Ernährung den Bedürfnissen anzupassen, oftmals gelenkt durch jeweilige Laborkontrollen oder das klinische Erscheinungsbild des Patienten. Versorgt wurden die Patienten mit einer überwiegend aminosäurenarmen Diät, welche enteral über eine Nasensonde oder parenteral über einen venösen Zugang verabreicht wurde. Die Ernährung in Zeitraum 2 hingegen wurde nach einem strikten Schema durchgeführt, welches zuvor von Ernährungsspezialisten für eine zeitlich und strukturell geregelte enterale und parenterale Diät aufgestellt wurde. Im Unterschied wurde eine Ernährung angestrebt, die eine Verdopplung der Aminosäurenmenge vorsah.

- In Zeitraum 1 setzt sich die durchschnittliche Energiemenge pro Tag aus 13,4% Aminosäuren, 50,9% Glucose und 35,9% Fett zusammen.
- In Zeitraum 2 ergibt sich die durchschnittliche Energiemenge pro Tag aus 29,7% Aminosäuren, 42,1% Glucose und 28,3% Fett.

Tab. 4: Standardisiertes Ernährungstherapiekonzept für Zeitraum 2

Tage	Parenteral	Enteral	Gesamtkalorien	Bemerkung
<b>Tag 0</b>	Keine Ernährung, Stabilisierung des Stoffwechsels			
<b>Tag 1</b>	Aminomix® 2 (1500 ml) plus 500 ml Intralipid® 20% - alternativ - Nutriflex Lipid special® (1875 ml) plus 500 ml Aminoplasma® 10%		2020 kcal - alternativ - 2213 kcal plus 200 kcal = 2220 kcal - alternativ - 2413 kcal	Anlage gastrale Ernährungssonde
<b>Tag 2</b>	Aminomix® 2 (1500 ml) plus 500 ml Intralipid® 20% - alternativ - Nutriflex Lipid special® (1875 ml) plus 500 ml Aminoplasma® 10%	1 x Novasource start® (500 ml)	2020 kcal - alternativ - 2213 kcal plus 200 kcal plus 375 kcal = 2595 kcal - alternativ - 2788 kcal	Enteral einschleichen
<b>Tag 3</b>	Aminomix® 2 (1500 ml) - alternativ - Nutriflex Lipid special® (1875 ml) plus 500 ml Aminoplasma® 10%	2 x Novasource start® (1000 ml)	ca. 1020 kcal plus 200 kcal plus 750 kcal = ca. 1970 kcal	Intralipid® ausschleichen - alternativ - Nutriflex Zufuhr rate verringern

<b>Tag 4</b>	Aminomix® 2 (1500 ml) - alternativ - Nutriflex Lipid special® (1875 ml) plus 500 ml Aminoplasma® 10%	2 x Novasource start® (1000 ml) plus 1/2 x Fresubin original fibre® (500 ml)	1020 kcal plus 200 kcal plus 750 kcal plus 500 kcal = 2470 kcal	
<b>Tag 5</b>		2 x Novasource start® (1000 ml) plus 1 x Fresubin original fibre® (1000 ml) plus 1 x Trinkwasser (1000 ml)	1750 kcal	ggf. 500 ml Aminoplasma® 10% (bei Serum- Albumin < 25 mg/dl)
<b>Tag 6</b>		2 x Fresubin original fibre® (2000 ml) plus 1 x Trinkwasser (1000 ml)	2000 kcal	
<b>Ab Tag 7</b>		1 x Fresubin original fibre® (1000 ml) plus 1 x Nutrison energy multifibre® (1000 ml) plus 1 x Trinkwasser (1000 ml)	2500 kcal	Bei erhöhtem Energiebedarf
<b>alternativ</b>		2 x Nutrison energy multifibre® (2000 ml) plus 1 x Trinkwasser (1000 ml)	3000 kcal	Bei erhöhtem Energiebedarf

Tabelle 4 zeigt, dass in Zeitraum 2 ein besonderer Wert auf den frühzeitigen Beginn der Ernährung gelegt wurde. Der Tag 0 stand für den Tag der Aufnahme. Er wurde demnach als Phase der Stoffwechselstabilisierung ohne eine initiale stationäre Ernährung angesehen. Das erstellte Ernährungstherapiekonzept sah es vor, ab Tag 1 eine kombinierte enterale und parenterale Ernährung zu beginnen. Die rein enterale Ernährung wurde von einem Großteil der neurochirurgischen Patienten, besonders in den ersten Tagen nach einem Trauma, nur unzureichend toleriert. Eine bedarfsdeckende Ernährung wurde zu Beginn durch die kombinierte Ernährung erreicht, deren parenteraler Anteil zunehmend ausgeschlichen wurde. Ab Tag 5 sah es das Konzept vor, sofern krankheits- oder verletzungsbedingt möglich, die parenteralen Ernährung komplett zu unterbinden.

## 2.8 APACHE II SCORE

Der APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) ist ein auf Intensivstationen verwendetes Verfahren, um eine Angabe über die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten machen zu können (Knaus et al., 1985). Die Schwere der Erkrankung wird in unserer Studie durch den täglich berechneten APACHE II Score bestimmt. Aus 3 Datengruppen setzt sich der APACHE II Score zur Berechnung wie folgt zusammen:

**APACHE II Score = age points + chronic health points + acute physiology score**

**Tab. 5: Age points (Punkteverteilung nach Alter)**

Alter	< 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	> 75
Punkte	0	2	3	5	6

**Tab. 6: Chronic health points**

	Punkte
Keine chronischen Vorerkrankungen	0
elektiv postoperativ	2
Nicht - operativ oder nach Notfall-OP	5

### Acute physiologie score

Innerhalb des APACHE II Score findet eine Punkteverteilung Anwendung, die sich aus 12 Routineparametern des in Tabelle 7 angegebenen Acute physiology score ergeben. Diese setzt sich aus dem aktuellen Gesundheitsstatus des Patienten zusammen.

Tab. 7: Acute physiologie score

Erhobene Werte	Punkte	Abweichung nach oben					Abweichung nach unten			
		4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatur °C		≥ 41°	39 - 40,9°		38,5 - 38,9	36 - 38,4°	34 - 35,9°	32 - 33,9°	30 - 31,9°	≤ 29,9°
MAP mmHg		≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
Atemfrequenz / min		≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Herzfrequenz / min		≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Beatmung a* (pO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> )		≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200				
oder: Beatmung b* (pO <sub>2</sub> )						> 70	61 - 69		55 - 60	< 55
Arterieller pH		≥ 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
Serum Natrium		≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
Serum Kalium		≥ 7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Serum Kreatinin		≥ 3,5	2,0 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit		≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Leukozytenzahl (in tausend)		≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
Glasgow Coma Scale (GCS)		Punkte = 15 – aktueller GCS								

\*Beatmung a, wenn FiO<sub>2</sub> > 0,5 Beatmung b, wenn FiO<sub>2</sub> < 0,5

**Tab. 8: Auswertung**

Erreichte Punktzahl	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	> 34
Todesrate	≈ 4 %	≈ 8 %	≈ 15 %	≈ 25 %	≈ 40 %	≈ 55 %	≈ 75 %	≈ 85 %

- Minimum: 0 Punkte
- Maximum: 71 Punkte

Der Anstieg der Punkte von 0 bis 71 zeigt als Summe der 3 Datengruppen nachfolgend eine erhöhte prozentuale Wahrscheinlichkeit auf Station zu versterben.

## 2.9 GLASGOW COMA SCALE (GCS)

Der Glasgow Coma Scale ist eine klinische Skala, um die Tiefe und Dauer einer verschlechterten Bewusstseinslage oder eines Koma abschätzen zu können (Teasdale, 1974). Die Datenerhebung können von Ärzten oder dem Pflegepersonal auf einer einfachen vorgefertigten Tabelle erhoben werden. Die maximale erreichbare Punktzahl ist 15 (volles Bewusstsein), die minimale Punktzahl ist 3 (tiefes Koma oder Tod). Folgende drei Rubriken werden aufgeführt, für die jeweils Punkte vergeben werden:

### Augen öffnen

- Spontan 4 Punkte
- Auf Aufforderung 3 Punkte
- Auf Schmerzreiz 2 Punkte
- Keine Reaktion auf Schmerzreiz 1 Punkt

**Beste verbale Kommunikation**

- Konversationsfähig, orientiert 5 Punkte
- Konversationsfähig, desorientiert 4 Punkte
- Inadäquate Äußerung („Wortsalat“) 3 Punkte
- Unverständliche Laute 2 Punkte
- Keine Reaktion auf Ansprache 1 Punkt

**Beste motorische Reaktion**

- Auf Aufforderung 6 Punkte
- Auf Schmerzreiz, gezielt 5 Punkte
- Auf Schmerzreiz, ungezielte Abwehr 4 Punkte
- Auf Schmerzreiz, Beugeabwehr 3 Punkte
- Auf Schmerzreiz, Strecksynergismen 2 Punkte
- Keine Reaktion auf Schmerzreiz 1 Punkt

**2.10 STATISTISCHE AUSWERTUNG**

Die erhobenen Daten wurden in eine Datenbank (Microsoft Access<sup>®</sup> Version 2003; Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA) eingegeben. Die anschließende statistische Auswertung erfolgte mit dem Software Paket SPSS<sup>®</sup> (SPSS<sup>®</sup> Version 16.0; SPSS Incorporation, Chicago, IL, USA). Zur Kollektivbeschreibung und Ergebnisdarstellung wurden Mittelwerte und Standardabweichung berechnet.

Über den zeitlichen Verlauf des stationären Aufenthaltes mehrfach erhobene Parameter, wie beispielsweise Albumin, wurden für den Vergleich zwischen beiden Zeiträumen pro Patient und Zeitraum gemittelt. Gleiches gilt für die Einteilung der Gesamtheit aller Patientenparameter beider Zeiträume nach einem guten oder schlechten Outcome (gemessen am GOS). Die Vergleiche wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben abgesichert. Zur Ermittlung der Prädiktoren, entsprechend statistisch signifikanten Voraussagewerten für ein gutes Outcome, wurde orientierend die binär logistische Regression angewendet.

Auf eine Überprüfung der Normalverteilungsvoraussetzung des t-Tests wurde auf Grund der hohen Fallzahl (101 Patienten je Zeitraum) verzichtet, da dieser bei großen Stichproben mit ähnlichen Umfang (beides hier gegeben) robust gegen die Verletzung der Normalverteilungsvoraussetzung ist (Bortz, 2005).

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 BESCHREIBUNG DER KOHORTEN

Die Daten der folgenden Tabelle 9 wurden von jeweils 101 Patienten aus dem Zeitraum 2000-2001 (Zeitraum 1) und 101 Patienten aus dem Zeitraum 2004-2005 (Zeitraum 2) erhoben. Ersichtlich wird, dass die Kohorten bezüglich Alter, Geschlecht und Grunderkrankung nahezu identisch waren und keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (p-Werte zwischen 0,25 und 0,9).

**Tab. 9: Alter, Geschlecht und Grunderkrankungen**

Parameter	Zeitraum 1 (Gruppe 1)	Zeitraum 2 (Gruppe 2)	p - Wert
	n = 101	n = 101	
Alter (in Jahren) (Mittelwert ± Standardabweichung)	55,9 ± 16,1	56,7 ± 15,8	0,72
Geschlecht m:w	52:49	60:41	0,25
SAB	34	38	0,55
ICB	34	29	0,44
SHT	18	17	0,85
AVM	4	3	0,9
Aneurysma (nicht rupturiert)	1	2	0,85
Chronisches SDH	9	4	0,66
Sonstige	1	8	0,31

Das Durchschnittsalter beider Gruppen zusammen betrug  $56 \pm 16$  Jahren. Der älteste Patient war 84 und der jüngste 16 Jahre alt. Neurochirurgische Patienten unter 16 Jahren wurden an die Kinderklinik des Universitätsklinikums überwiesen. Tabelle 9 zeigt auch, dass in beiden Zeiträumen die Patienten mit einer Subarachnoidalblutung (SAB), einer intrazerebralen Blutung (ICB) oder einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) nahezu 2/3 der gesamten Studienpopulation repräsentierten.

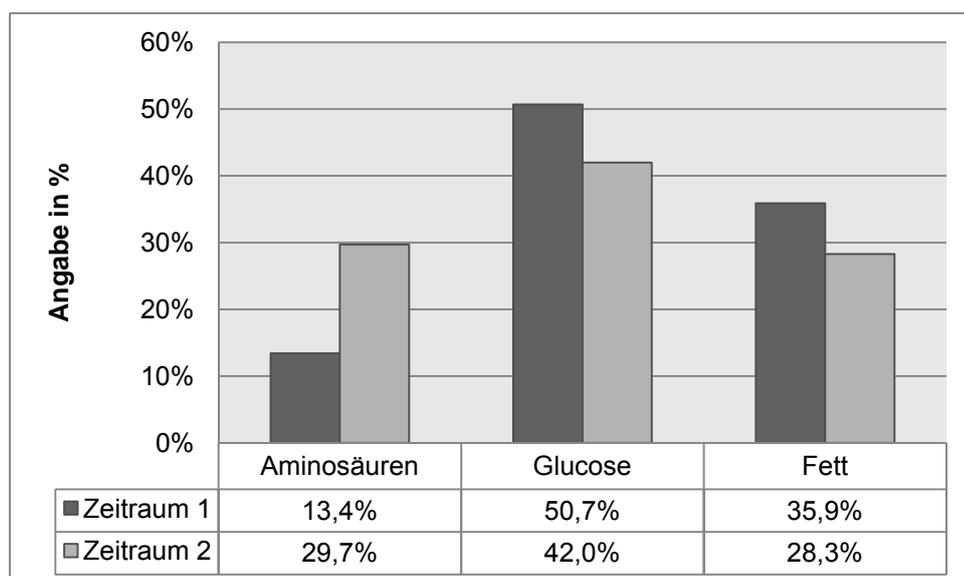
Die in unserer Studie aufgenommenen 3 Patienten mit einem nicht-rupturierten Aneurysma, die üblicherweise nicht länger intensivpflichtig sind, wurden aufgrund von Komplikationen infolge von Coiling oder Clipping behandelt.

### 3.2 ERNÄHRUNGSVERGLEICH BEIDER ZEITRÄUME

#### 3.2.1 ENERGIEMENGENVERTEILUNG

In Zeitraum 1 setzte sich die durchschnittliche Energiemenge pro Tag aus 13,4% Aminosäuren ( $75,0 \text{ g} \pm 39,1 \text{ g}$ ), aus 50,9% Glucose ( $283,2 \text{ g} \pm 142,7 \text{ g}$ ) und aus 35,9% Fett ( $89,8 \text{ g} \pm 51,0 \text{ g}$ ) zusammen. Insgesamt stammten 4,4% des Fettes ( $19,0 \text{ g} \pm 15,6 \text{ g}$ ) aus dem Medikament Propofol (2%), welches in einer Lipidemulsion gelöst ist.

**Abb. 1: Prozentuale Verteilung der Energiemengen beider Zeiträume**

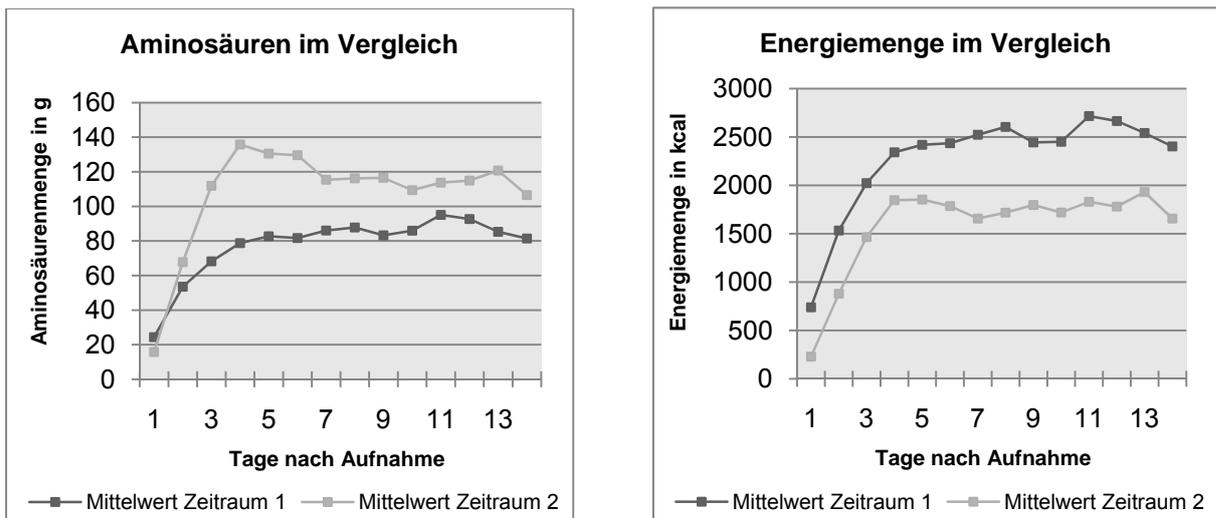


In Zeitraum 2 ergab sich die durchschnittliche Energiemenge pro Tag aus 29,7% Aminosäuren (105,8 g ± 70,9 g), 42,1% Glucose (181,1 g ± 120,4 g) und 28,3% Fett (47,6 g ± 40,1 g). Auch in dieser Gruppe stammten 10,8% des Fettes (16,4 g ± 10,3 g) aus dem Medikament Propofol (2%).

### 3.2.2 AMINOSÄUREN- UND ENERGIEMENGENVERGLEICH

In Zeitraum 2 wurden ca. 30% mehr Aminosäuren verabreicht. Gleichfalls konnten die Glukosegaben um ca. 36% und die Fettgaben um ca. 47% im Unterschied zu Zeitraum 1 reduziert werden.

**Abb. 2: Aminosäuren- und Energiemenge im direkten Vergleich beider Zeiträume**



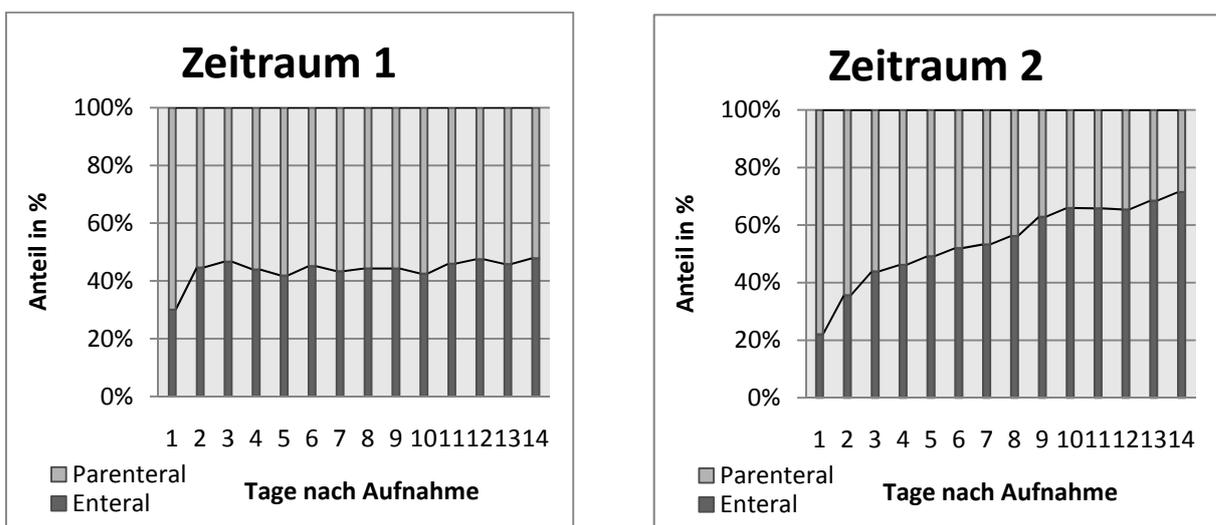
Wie Abbildung 2 verdeutlicht, wurden die durchschnittlichen Maximalwerte der Aminosäurengaben in beiden Zeiträumen unterschiedlich schnell erreicht: In Zeitraum 1 an Tag 10 mit 95,1 g ± 37,7 g und in Zeitraum 2 bereits an Tag 3 mit 135,8 g ± 65,9 g. Bezüglich der höchsten Kilokaloriengabe lag diese in Zeitraum 1 an Tag 10 mit 2716,5 kcal ± 1043,9 kcal und in Zeitraum 2 an Tag 12 mit 1930,2 kcal ± 1049,6 kcal.

In Analogie zur reduzierten Glucose- und Fettmenge in Zeitraum 2, bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der durchschnittlich zugeführten Energiemenge beider Gruppen: In Zeitraum 1 mit 2207,0 kcal  $\pm$  1086,8 kcal und in Zeitraum 2 mit 1541,7 kcal  $\pm$  1040,3 kcal ( $p < 0,005$ ).

### 3.2.3 ERNÄHRUNGSANTEILE

In Abbildung 3 wurde die Anzahl der künstlich ernährten Patienten gleich 100% gesetzt. Dabei wurden die Patienten, die unabhängig dieser künstlichen Ernährung eigenständig essen konnten, nicht in die Auswertung miteinbezogen. Dennoch war in den ausgewerteten Daten eine Kombination der enteralen und/oder parenteralen Ernährung mit zusätzlicher eigenständiger Kost für einen Patienten am gleichen Tag möglich. Die Berechnung des parenteralen Prozentsatz ergaben sich aus der Zufuhr von Aminomix 1, 2 oder 3, Intralipid (20%), Nutriflex und Glucose 5%. Der enterale Ernährungsanteil setzte sich aus Fresubin original, Fresubin high energy und Novasource zusammen.

**Abb. 3: Prozentuale Anteile der enteralen und parenteralen Ernährung für beide Zeiträume**



Aminoplasmal (10%) wurde im zweiten Zeitraum nicht wegen des Nährwertes sondern vorwiegend als Aminosäuresupplement gegeben. Da der parenterale Anteil im zweiten Zeitraum durch die Gabe von Aminoplasmal (10%) konstant hoch blieb,

wurde Aminoplasma (10%) in beiden Zeiträumen nicht zur Berechnung der parenteralen Zufuhr miteinbezogen.

In Zeitraum 1 schwankte der Anteil der enteralen Ernährung ab Tag 1 durchgehend zwischen 40% und 50% und der der parenteralen Ernährung zwischen 50% und 60%. In Zeitraum 2 nahm der Prozentsatz der enteralen Ernährung ab Tag 0 kontinuierlich von 20% an zu und erreichte an Tag 13 in etwa einen Wert von 70%. Parallel dazu nahm die parenterale Ernährung stetig ab: an Tag 0 von knapp 80% auf ca. 30% an Tag 13.

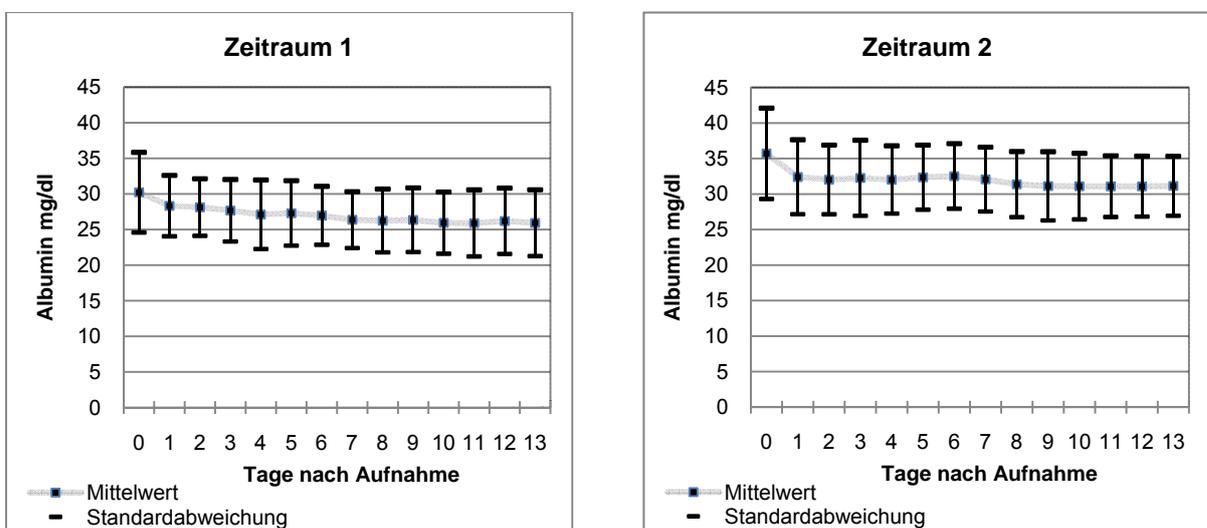
Sofern nicht anders kenntlich gemacht, sind die Ergebnisse in den nachfolgenden Abbildungen und Tabellen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung der Tage 0 bis 13 dargestellt.

### 3.3 LABORWERTE

#### 3.3.1 ALBUMIN

In der Abbildung 4 wurden die Serumwerte von Albumin im Zeitverlauf dargestellt. Bereits an Tag 0 (Tag der Aufnahme) waren die Albuminwerte beider Zeiträume unterschiedlich: 30,2 mg/dl  $\pm$  5,6 mg/dl in Zeitraum 1 und 35,7 mg/dl  $\pm$  6,4 mg/dl in Zeitraum 2 ( $p < 0,005$ ).

**Abb. 4: Albuminverlauf für beide Zeiträume**



Dieser signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen blieb auch bis zu Tag 13 bestehen: 25,9 mg/dl ± 4,7 mg/dl in Zeitraum 1 und 31,1 mg/dl ± 4,2 mg/dl in Zeitraum 2 (p<0,005).

Die Abbildung 4 zeigt einen stetigen Abfall der Serum-Albuminwerte in beiden Zeiträumen über den Verlauf der 14 Tage nach Aufnahme. Wurden die gemittelten Daten aller Patienten in der Gesamtheit beider Zeiträume unabhängig von den einzelnen Tagen miteinander verglichen, bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied: 27,5 mg/dl ± 3,7 mg/dl in Zeitraum 1 und 32,4 mg/dl ± 4,1 mg/dl in Zeitraum 2 (p<0,005).

Die zwischen beiden Gruppen ersichtliche unterschiedliche Ausgangslage des Albumins bereits an Tag 0 stellt einen diskussionswürdigen Aspekt dar und soll im Anschluss eingehender erläutert werden.

**Tab. 10: Prozentuale Verteilung der Albuminwerte**

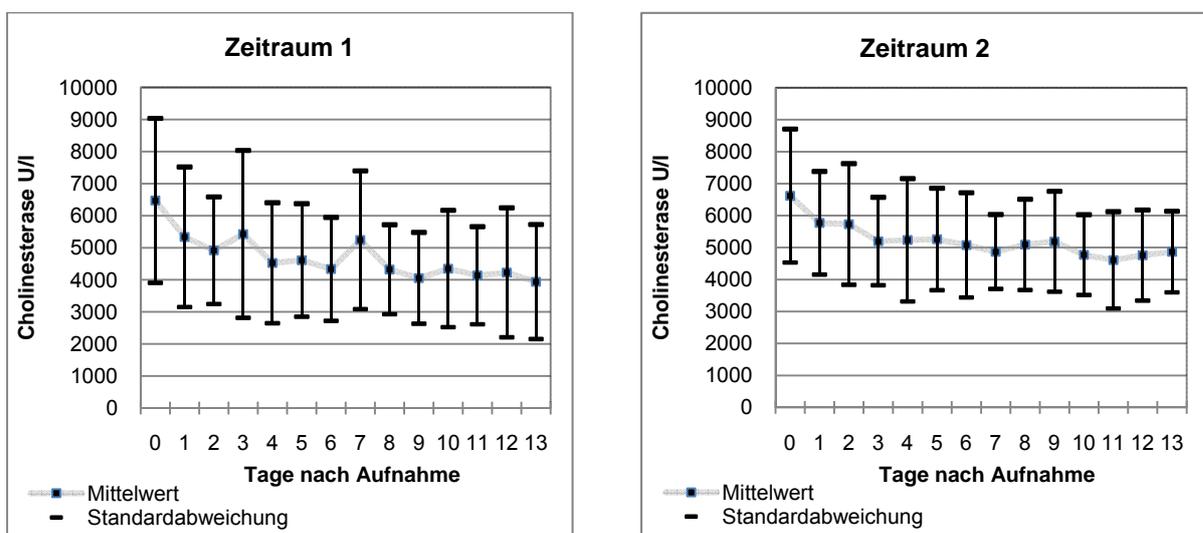
Bereich in mg/dl	Zeitraum 1	Zeitraum 2
<20 mg/dl	6,1%	1,2%
21-25 mg/dl	31,6%	5,6%
26-30 mg/dl	39,2%	33,8%
>31 mg/dl	23,1%	59,4%

Die Tabelle 10 zeigt, dass 62,3% der Serum-Albuminwerte in Zeitraum 1 und 93,2% der Serum-Albuminwerte in Zeitraum 2 höher als 26 mg/dl waren.

### 3.3.2 CHOLINESTERASE

Die Abbildung 5 zeigt die Serum-Cholinesterase im Zeitverlauf für beide Zeiträume. Die Werte fielen über den Verlauf der 13 Tage nach Aufnahme in beiden Zeiträumen ab. Die Ausgangslage am Tag der Aufnahme war in beiden Zeiträumen nahezu identisch:  $6470,9 \text{ U/l} \pm 2564,4 \text{ U/l}$  in Zeitraum 1 und  $6620,3 \text{ U/l} \pm 2086,9 \text{ U/l}$  in Zeitraum 2 ( $p=0,770$ ).

**Abb. 5: Cholinesteraseverlauf für beide Zeiträume**



Der Abfall der Cholinesterase war in beiden Zeiträumen von Tag 0 auf Tag 13 signifikant: In Zeitraum 1 von  $6470,93 \text{ U/l} \pm 2564,4 \text{ U/l}$  an Tag 0 auf  $3938,0 \text{ U/l} \pm 1786,1 \text{ U/l}$  an Tag 13 ( $p<0,005$ ). In Zeitraum 2 von  $6620,3 \text{ U/l} \pm 2086,9 \text{ U/l}$  an Tag 0 auf  $4867,3 \text{ U/l} \pm 1267,7 \text{ U/l}$  an Tag 13 ( $p<0,005$ ).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde deutlich, dass die Cholinesterasewerte in Zeitraum 2 gegenüber Zeitraum 1 geringer abfielen und sich auf einem höheren Niveau stabilisierten. An Tag 13 bestand demnach zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied:  $3938,0 \text{ U/l} \pm 1786,1 \text{ U/l}$  in Zeitraum 1 und  $4867,3 \text{ U/l} \pm 1267,7 \text{ U/l}$  in Zeitraum 2 ( $p=0,041$ ).

Vergleicht man zwischen beiden Zeiträumen die gemittelten Daten aller Patienten unabhängig von den einzelnen Tagen miteinander, so ergab sich jedoch kein

signifikanter Unterschied: 5109,5 U/l ± 1866,5 U/l in Zeitraum 1 und 5337,5 U/l ± 1506,6 U/l in Zeitraum 2 (p=0,345).

### 3.3.3 GOT, GPT UND GGT

#### 3.3.3.1 GOT

In Abbildung 6 wurden die GOT-Werte beider Zeiträume dargestellt. Die Ausgangswerte beider Gruppen an Tag 0 waren annähernd gleich: 40,3 U/l ± 48,3 U/l in Zeitraum 1 und 36,0 U/l ± 29,1 U/l in Zeitraum 2 (p=0,526).

**Abb. 6: GOT- Verlauf für beide Zeiträume**

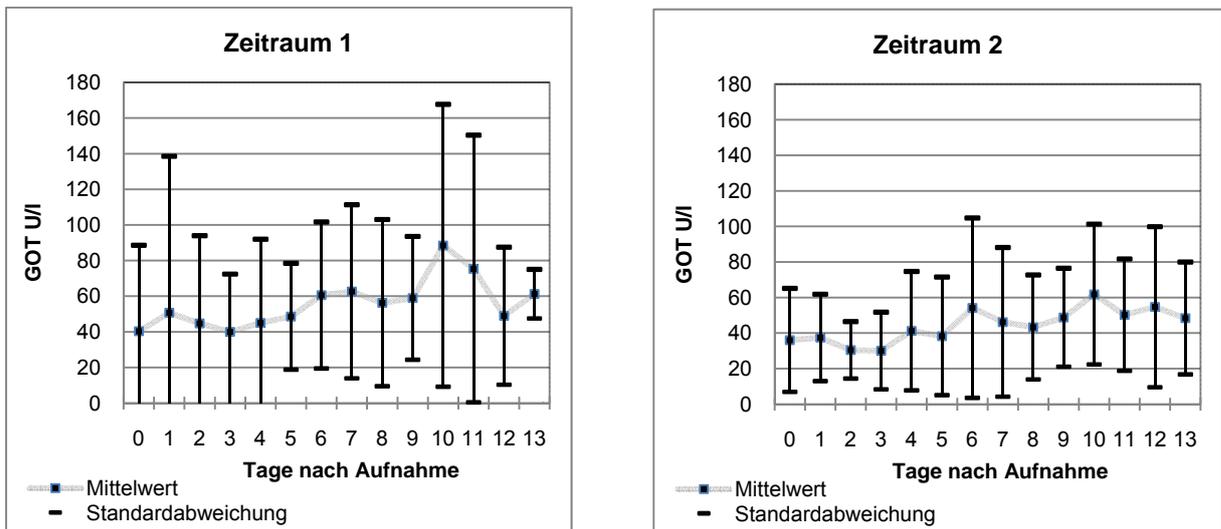
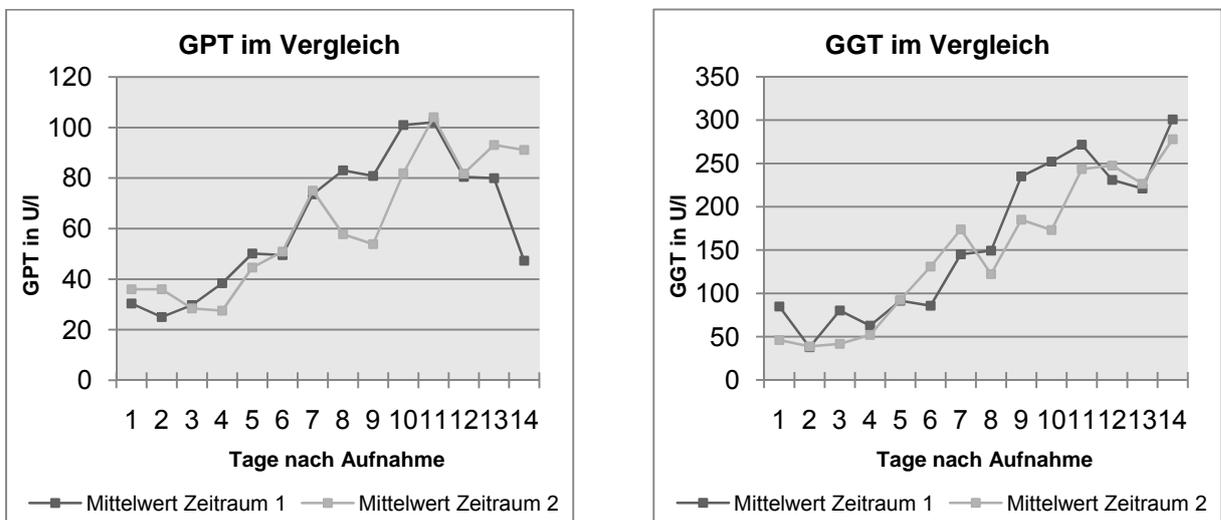


Abbildung 6 zeigt, dass Zeitraum 1 in der Darstellung seiner Werte größeren Schwankungen, ausgedrückt in den Standardabweichungen, ausgesetzt war als Zeitraum 2. Die GOT-Werte überschritten zudem in der Gruppe 2 seltener die Grenze der Referenzwerte und verhielten sich in der gesamten Betrachtung stabiler. Im Vergleich der gemittelten Werte beider Zeiträume zeigte sich jedoch bezüglich der GOT-Werte lediglich eine Tendenz zur Signifikanz: 47,4 U/l ± 30,4 U/l in Zeitraum 1 und 40,9 U/l ± 22,0 U/l in Zeitraum 2 (p=0,087).

Die inkonstante Applikationsform der Ernährung in Zeitraum 1 könnte an dieser Stelle bezüglich des inhomogenen Verhaltens der Leberwerte einen Erklärungsansatz liefern. Eine weitere mögliche Erklärung für die größeren Schwankungen in Gruppe 1 könnte die Umstellung der labortechnischen Bestimmung der GOT sein, welche, wie bereits im Kapitel Material und Methoden erwähnt, zwischen beiden Beobachtungszeiträumen umgestellt wurde.

3.3.3.2 GPT UND GGT

**Abb. 7: GPT- und GGT-Verlauf im direkten Vergleich beider Zeiträume**



Bezüglich der GPT- und GGT-Werte bestanden keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Zeiträumen (GPT:  $p=0,697$ ; GGT:  $p=0,708$ ). In Folge dessen zeigen auch die Graphiken in Abbildung 7 zwischen beiden Zeiträumen keine bedeutsamen Unterschiede über den Verlauf der 13 Tage nach Aufnahme.

In Bezug auf die prozentuale Verteilung der GOT-, GPT- und GGT-Werte unter Berücksichtigung der geschlechtsabhängigen Referenzbereiche, ließen sich aus der folgenden Tabelle 11 einige deskriptive Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen.

**Tab. 11: Prozentuale Verteilung der GOT-, GPT- und GGT-Werte beider Zeiträume**

Zeitraum 1	Patienten männlich			Patienten weiblich		
	GOT (11 - 39 U/l)	GPT (9 - 43 U/l)	GGT (11 - 49 U/l)	GOT (10 - 31 U/l)	GPT (9 - 35 U/l)	GGT (7 - 32 U/l)
< Norm	0,0%	2,0%	0,0%	0,0%	4,2%	0,0%
Norm	52,0%	58,0%	32,0%	33,3%	37,5%	16,7%
> Norm	48,0%	40,0%	68,0%	66,7%	58,3%	83,3%
Zeitraum 2						
< Norm	0,0%	0,0%	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Norm	60,0%	51,7%	28,3%	48,8%	43,9%	22,0%
> Norm	40,0%	48,3%	68,4%	51,2%	56,1%	78,0%

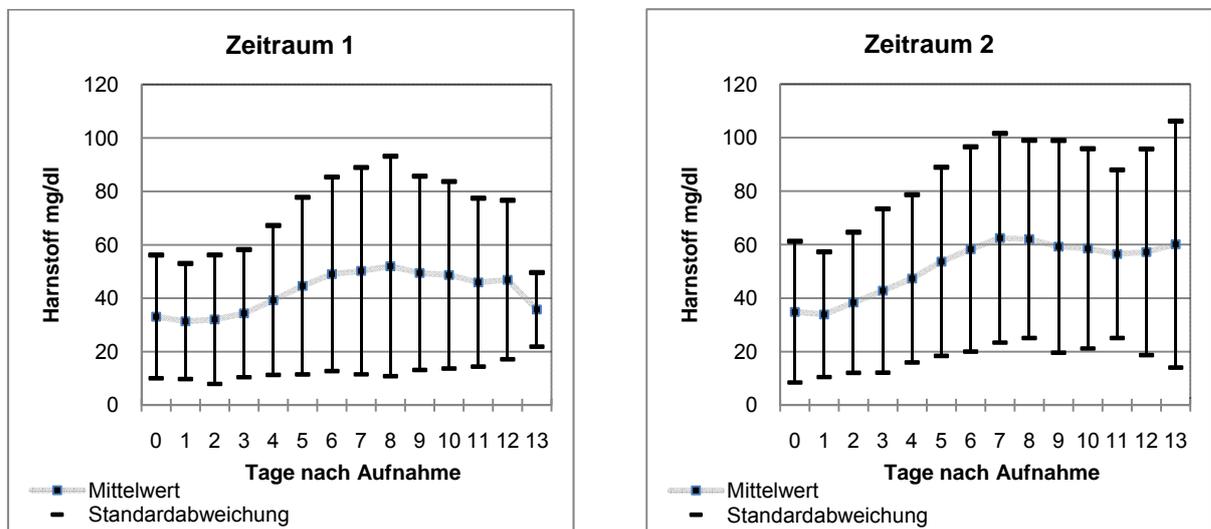
Es wurde ersichtlich, dass im Vergleich beider Zeiträume die gemittelten GOT-, GPT- und GGT-Werte der weiblichen Patienten in Zeitraum 2 bedeutend häufiger innerhalb der angegebenen Referenzbereiche lagen. Auch die GOT-Werte der männlichen Patienten aus Zeitraum 2 lagen mit 60% häufiger innerhalb der vorgegebenen Normwerte. Allerdings zeigt die prozentuale Einteilung der gemittelten GPT- und GGT-Werte der männlichen Patienten einen gegensätzlichen Trend. Diese lagen in Zeitraum 2 vermehrt oberhalb der angegebenen Normbereiche.

### 3.3.4 HARNSTOFF UND KREATININ

#### 3.3.4.1 HARNSTOFF

Abbildung 8 präsentiert den Verlauf der Harnstoffwerte beider Zeiträume über die 13 Tage nach Aufnahme. Es wird gezeigt, dass die Werte für Harnstoff in Zeitraum 2 deutlicher anstiegen. Demnach ergab sich im Vergleich der Gesamtwerte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppe:  $39,8 \text{ mg/dl} \pm 26,0 \text{ mg/dl}$  in Zeitraum 1 und  $49,9 \text{ mg/dl} \pm 31,2 \text{ mg/dl}$  in Zeitraum 2 ( $p=0,013$ ).

**Abb. 8: Harnstoffverlauf für beide Zeiträume**



#### 3.3.4.2 KREATININ

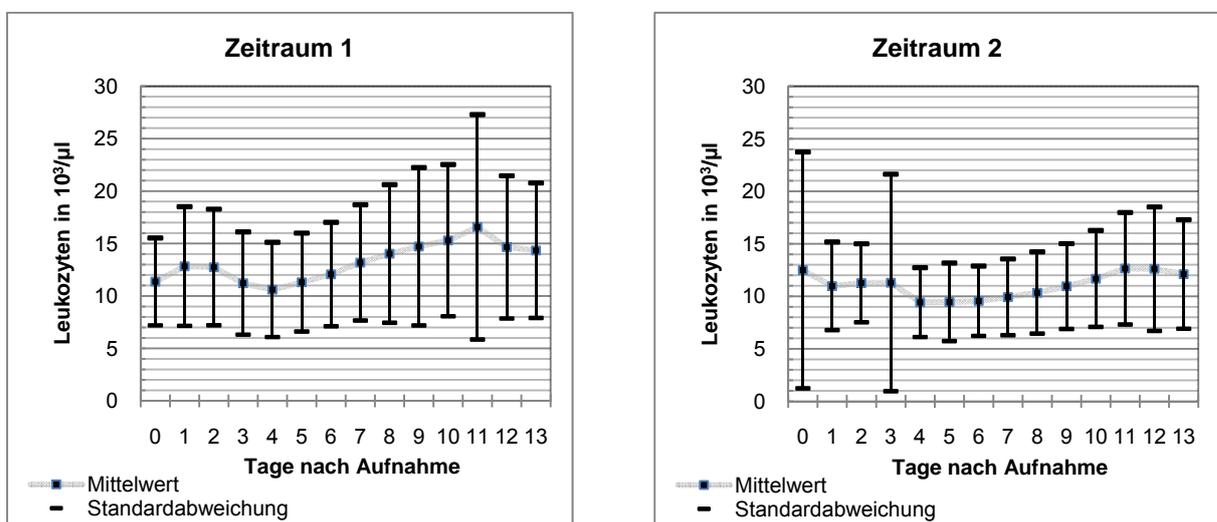
Für Kreatinin konnte keine signifikante Differenz zwischen beiden Zeiträumen angegeben werden:  $0,95 \text{ mg/dl} \pm 0,33 \text{ mg/dl}$  in Zeitraum 1 und  $0,94 \text{ mg/dl} \pm 0,49 \text{ mg/dl}$  in Zeitraum 2 ( $p=0,913$ ).

### 3.3.5 LEUKOZYTEN UND C-REAKTIVES (CRP)

#### 3.3.5.1 LEUKOZYTEN

Die Abbildung 9 zeigt den Verlauf der Leukozyten in beiden Zeiträumen von Tag 0 bis Tag 13. Die Ausgangslage an Tag 0 war in beiden Zeiträumen nahezu gleich:  $11,4 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 4,2 \times 10^3/\mu\text{l}$  in Zeitraum 1 und  $12,5 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 11,3 \times 10^3/\mu\text{l}$  in Zeitraum 2 ( $p=0,355$ ). Die Abbildung verdeutlicht, dass sich die Leukozytenwerte des Zeitraums 2 im Vergleich zu Zeitraum 1 trotz anfänglich größerer Schwankungen über den Verlauf der 14 Tage in einem niedrigeren Bereich stabilisierten.

**Abb. 9: Leukozytenverlauf für beide Zeiträume**



Es fand sich in Zeitraum 2 keine signifikante Differenz zwischen Tag 0 der Aufnahme und Tag 13:  $12,5 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 11,3 \times 10^3/\mu\text{l}$  an Tag 0 und  $12,1 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 5,2 \times 10^3/\mu\text{l}$  an Tag 13 ( $p=0,809$ ). Im Vergleich zu Zeitraum 2 konnte jedoch Zeitraum 1 einen signifikanten Unterschied von Tag 0 zu Tag 13 aufweisen:  $11,4 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 4,2 \times 10^3/\mu\text{l}$  an Tag 0 und  $14,3 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 6,4 \times 10^3/\mu\text{l}$  an Tag 13 ( $p<0,005$ ).

Verglich man zusätzlich, unabhängig von den einzelnen Tagen, die gemittelten Patientendaten beider Zeiträume miteinander, so zeigte sich ein signifikanter Unterschied:  $12,5 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 4,7 \times 10^3/\mu\text{l}$  in Zeitraum 1 und  $10,8 \times 10^3/\mu\text{l} \pm 3,4 \times 10^3/\mu\text{l}$  in Zeitraum 2 ( $p<0,005$ ).

### 3.3.5.2 C-REAKTIVES PROTEIN (CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) wies keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen auf und verhielt sich über den Verlauf der 14 Tage in beiden Zeiträumen relativ ähnlich: 87,0 mg/l  $\pm$  77,3 mg/l in Zeitraum 1 und 86,1 mg/l  $\pm$  50,4 mg/l in Zeitraum 2 (p=0,922).

### 3.3.6 PARAMETER DER GERINNUNG

#### QUICK, PTT UND TZ

Für die Parameter der Gerinnung Quick und PTT konnten im Vergleich beider Zeiträume keine signifikanten Differenzen aufgezeigt werden (Quick: p=0,897; PTT: p=0,423). Lediglich für die TZ fand sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied: 18,2 Sek.  $\pm$  4,2 Sek. in Zeitraum 1 und 19,7 Sek.  $\pm$  5,1 Sek. in Zeitraum 2 (p=0,026). Demnach war eine signifikant längere TZ in Zeitraum 2 vermerkt werden.

## 3.4 PARAMETER DER BLUTGASANALYSE (BGA)

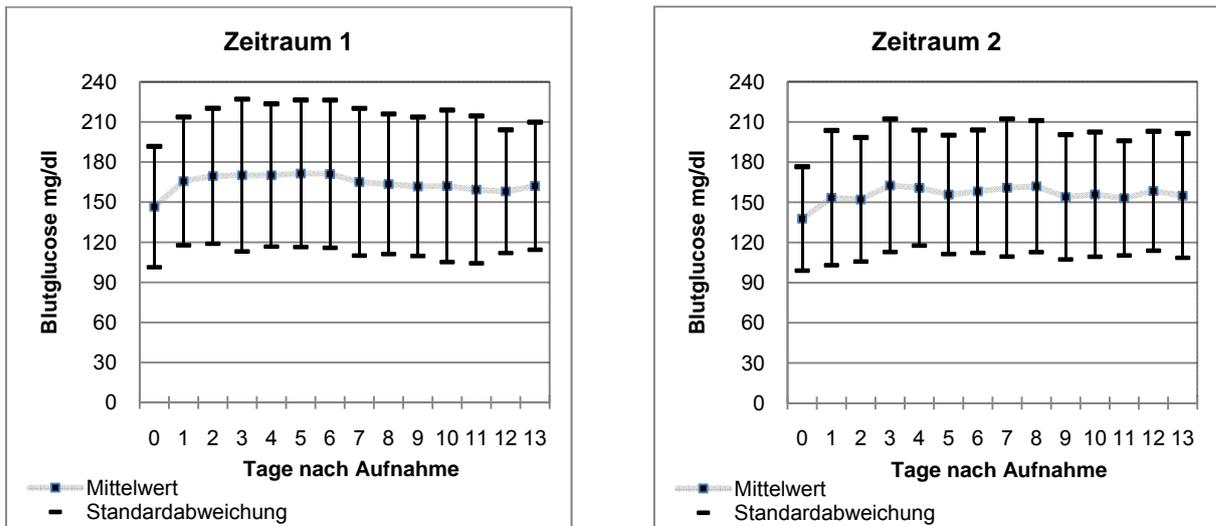
### 3.4.1 BLUTGLUKOSE

Wie die folgende Abbildung 10 veranschaulicht, verhielten sich die Blutzuckerwerte an Tag 0 zwischen beiden Zeiträumen relativ ähnlich: 146,5 mg/dl  $\pm$  45,2 mg/dl in Zeitraum 1 und 137,7 mg/dl  $\pm$  38,8 mg/dl in Zeitraum 2 (p=0,173).

Die Werte schwankten in beiden Gruppen über den Zeitverlauf, zudem in Zeitraum 1 stärker als in Zeitraum 2. Auch an Tag 13 ließ sich kein signifikanter Unterschied aufweisen: 162,1 mg/dl  $\pm$  47,7 mg/dl in Zeitraum 1 und 155,0 mg/dl  $\pm$  46,4 mg/dl in Zeitraum 2 (p=0,426).

In der prozentualen Verteilung lagen in Zeitraum 1 44,3% der Blutzuckerwerte und in Zeitraum 2 38,6% der Blutzuckerwerte über 160 mg/dl.

**Abb. 10: Blutglukoseverlauf für beide Zeiträume**



Bezüglich der Verwendung von Insulin konnten folgende Ergebnisse verzeichnet werden: Die Gesamtmenge von Tag 0 bis Tag 13 betrug in Zeitraum 1 42054,7 I.E. Insulin, in Zeitraum 2 41423,0 I.E. Insulin. In Zeitraum 2 wurden zwar im Durchschnitt höhere Mengen an Insulin gespritzt, im Verlauf waren jedoch weniger Patienten Insulin bedürftig: 88 Patienten in Gruppe 1 gegenüber 79 Patienten in Gruppe 2, woraus sich allerdings lediglich eine Tendenz zur Signifikanz herleiten ließ: 47,2 I.E.  $\pm$  43,1 I.E. in Zeitraum 1 und 59,0 I.E.  $\pm$  43,2 I.E. in Zeitraum 2 ( $p=0,082$ ).

### 3.4.2 LAKTAT

Die Ausgangswerte beider Gruppen an Tag 0 waren relativ homogen: 1,28 mg/dl  $\pm$  0,87 mmol/l in Zeitraum 1 und 1,32 mmol/l  $\pm$  0,8 mmol/l in Zeitraum 2 ( $p=0,705$ ). Diese Homogenität blieb im Verlauf der Beobachtung zwischen beiden Zeiträumen nicht beständig und Zeitraum 1 unterschied sich zunehmend durch verstärkte Unregelmäßigkeiten der Laktatwerte.

Letztendlich fand sich im Vergleich der gemittelten Daten aller Patienten zwischen beiden Gruppen in Unabhängigkeit von den einzelnen Tagen ein signifikanter Unterschied: 1,49 mmol/l  $\pm$  1,11 mmol/l in Zeitraum 1 und 1,10 mmol/l  $\pm$  0,30 mmol/l in Zeitraum 2 ( $p<0,005$ ).

### 3.4.3 PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> UND PH

Die restlichen Parameter der BGA: pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub> und pH verhielten sich im Verlauf der 13 Tage nach Aufnahme in beiden Zeiträumen relativ ähnlich. Dementsprechend konnten keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (pO<sub>2</sub>: p=0,697; pCO<sub>2</sub>: p=0,430, FiO<sub>2</sub>: p=0,244; pH: p=0,336).

## 3.5 HÄMODYNAMISCHE PARAMETER

### 3.5.1 MAP

Trotz größeren Schwankungen, lagen die durchschnittlichen Daten der Patienten aus Zeitraum 2 auf einem niedrigeren Niveau.

**Abb. 11: MAP-Verlauf für beide Zeiträume**

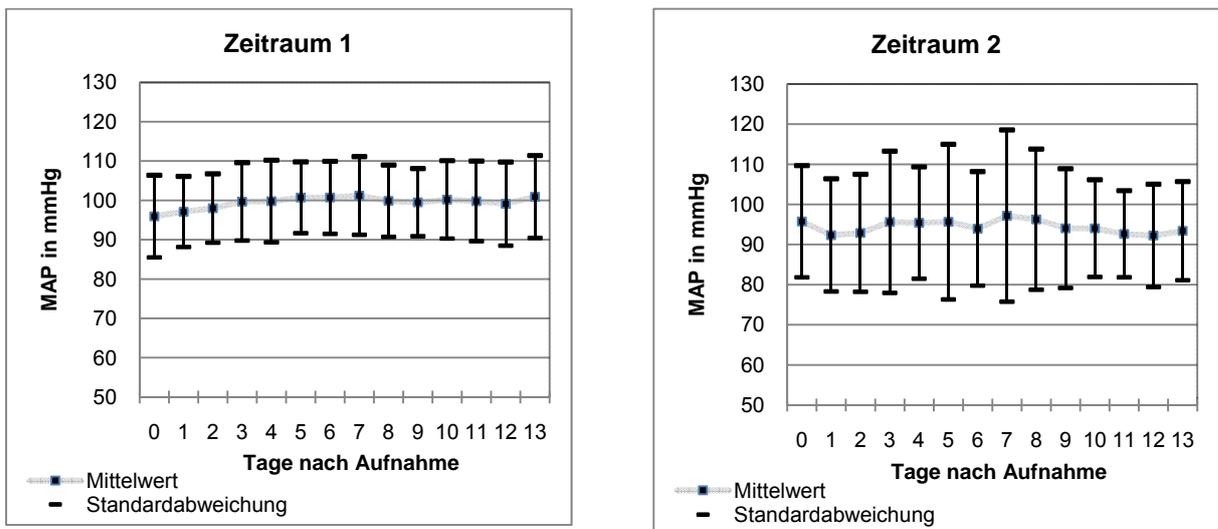


Abbildung 11 zeigt, dass sich nach anfänglich gleicher Ausgangsposition die Werte aus Zeitraum 2 deutlich unter 100 mmHg stabilisierten. Bei Betrachtung der Gesamtdaten aller Patienten im Vergleich beider Zeiträume, waren die MAP-Parameter signifikant im Zeitraum 2 signifikant niedriger:  $99,2 \pm 7,1$  mmHg in Zeitraum 1 und  $95,0 \pm 11,5$  mmHg in Zeitraum 2 ( $p < 0,005$ ).

### SUMME STUNDEN FÜR MAP UNTER 90 MMHG

Die Summe Stunden des MAP unter 90 mmHg (MAP < 90 mmHg) konnten in beiden Zeiträumen bei 100% der Patienten ermittelt werden. Zwischen beiden Gruppen bestand eine signifikante Differenz: für die Summe Stunden des MAP < 90 mmHg 46,7 Std. ± 37,1 Std. in Zeitraum 1 und 116,2 Std. ± 80,9 Std. in Zeitraum 2 (p<0,005). Dementsprechend konnten zum statistisch gesicherten höheren MAP in Zeitraum 1 zusätzlich signifikant weniger Stunden des MAP < 90 mmHg nachgewiesen werden.

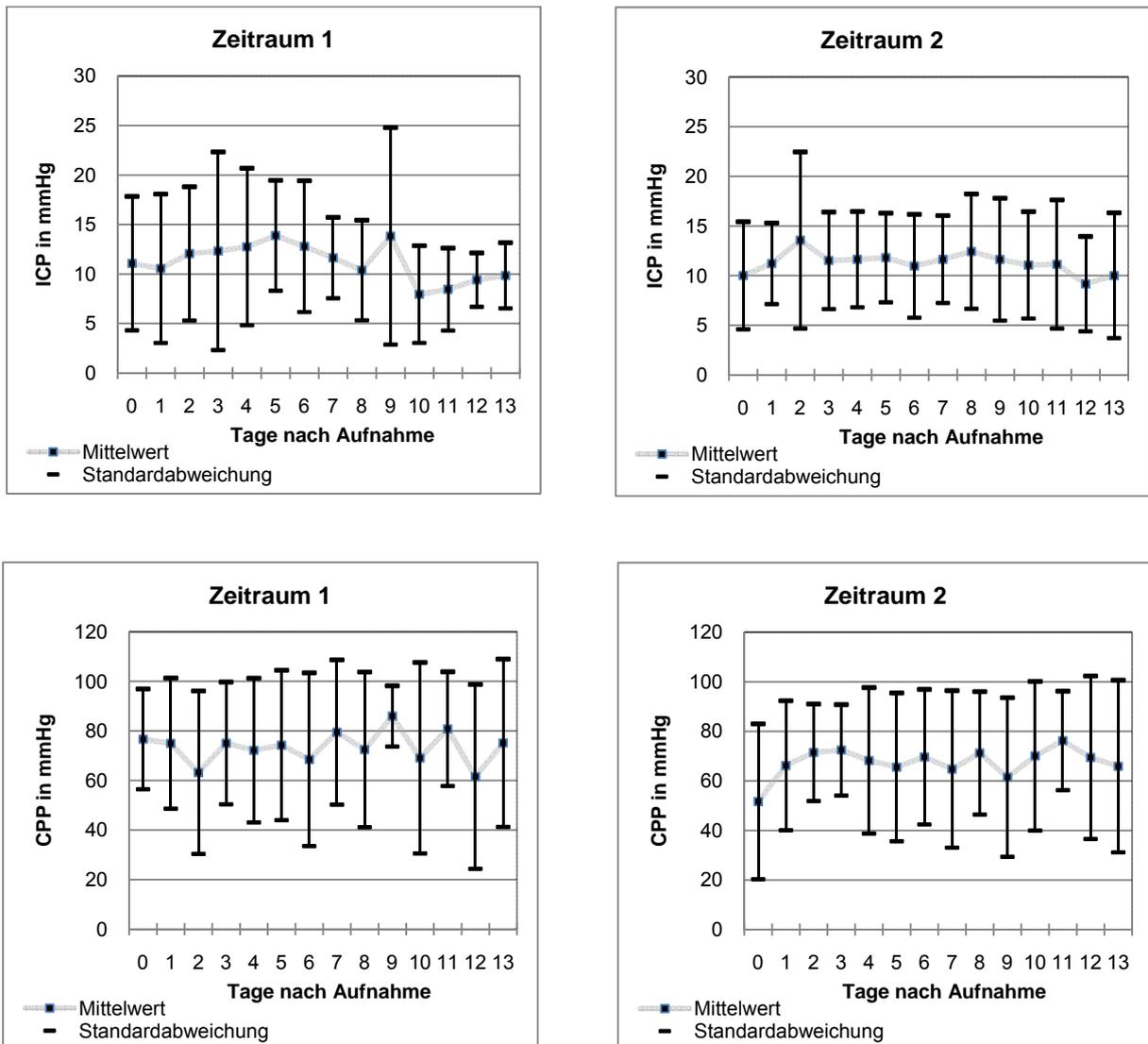
### 3.5.2 ICP UND CPP

Abbildung 12 veranschaulicht die Verläufe der ICP- und CPP-Werte beider Zeiträume über die 13 Tage nach Aufnahme. In beiden Zeiträumen unterschieden sich die jeweiligen Parameter, außer an Tag 0, nur unwesentlich voneinander.

Im Verlauf wurde der ICP in Zeitraum 1 von ca. 27% der Patienten ermittelt, in Zeitraum 2 hingegen von ca. 56% der Patienten. Entsprechend ließ sich der CPP in derselben prozentualen Patientenanzahl herleiten.

Im Vergleich der gemittelten Daten beider Zeiträume, unabhängig von einzelnen Tagen, konnten keine signifikanten Differenzen festgestellt werden. Für den ICP: 11,2 mmHg ± 6,0 mmHg in Zeitraum 1 und 14,8 mmHg ± 16,3 mmHg in Zeitraum 2 (p=0,27); für den CPP 72,2 mmHg ± 28,4 mmHg in Zeitraum 1 und 81,0 mmHg ± 19,3 mmHg in Zeitraum 2 (p=0,16).

Abb. 12: ICP- und CPP-Verlauf beider Zeiträume



Die 27 Patienten aus Zeitraum 1 hatten im Mittel  $15,7 \pm 30,6$  Std. einem ICP > 20 mmHg, während die Patienten aus Zeitraum 2 mit  $11,6 \pm 25,6$  Std. deutlich weniger Stunden mit einem ICP > 20 mmHg hatten. Allerdings ließ sich diesbezüglich keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen herleiten ( $p=0,51$ ).

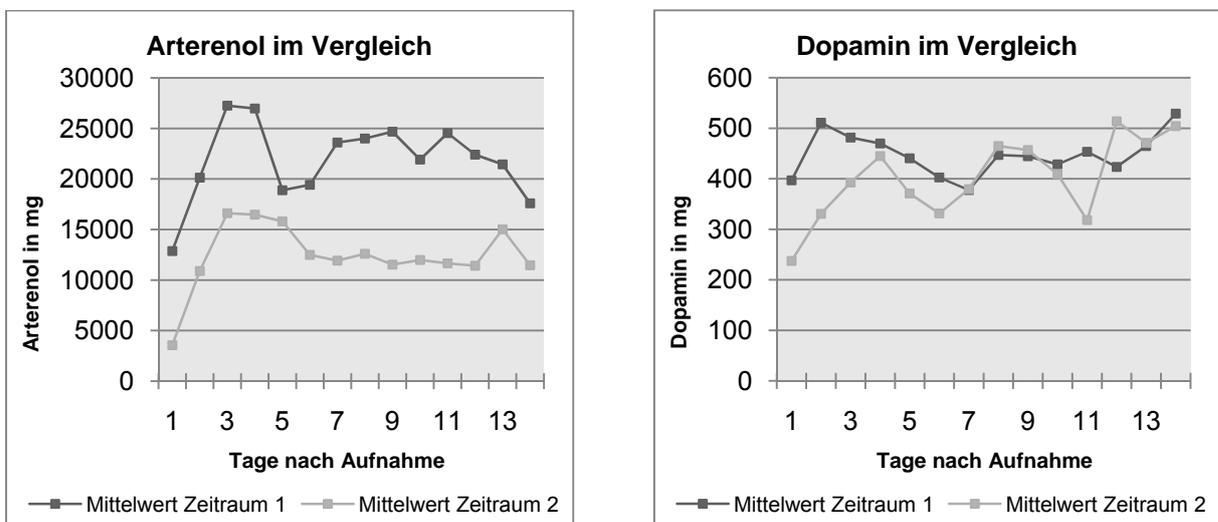
Lediglich für die CPP-Werte ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen: für die Summe an Stunden des CPP < 70 mmHg:  $16,6$  Std.  $\pm$   $21,1$  Std. in Zeitraum 1 und  $52,7$  Std.  $\pm$   $59,5$  Std. in Zeitraum 2 ( $p<0,005$ ). In Zeitraum 2 wurden signifikant mehr Stunden des CPP < 70 mmHg aufgezeichnet.

### 3.6 KATECHOLAMINE, PROPOFOL UND BLUTPRODUKTE

#### 3.6.1 ARTERENOL UND DOPAMIN

Abbildung 13 zeigt die unterschiedliche Anwendung von Arterenol und Dopamin als durchschnittliche Dosis der 13 Tage nach Aufnahme für beide Zeiträume. Deutlich sichtbar ist der Unterschied beider Gruppen bezogen auf die Arterenol- und Dopaminmengen in mg pro Tag.

**Abb. 13: Arterenol- und Dopamin-Verlauf im direkten Vergleich beider Zeiträume**



Die Substitution von Arterenol wurde an 482 Patiententage in Zeitraum 1 und 515 Patiententage in Zeitraum 2 aufgezeichnet. Die kumulative und durchschnittliche Menge von Arterenol pro Patiententage unterschied sich signifikant im Vergleich beider Zeiträume. Kumulative Dosis: 10.507.902 mg in Zeitraum 1 und 6.527.691 mg in Zeitraum 2; gemittelte Dosis: 21,8 g  $\pm$  27,3 g in Zeitraum 1 und 12,7 g  $\pm$  11,6 g in Zeitraum 2 ( $p < 0,005$ ). Arterenol wurde im Zeitraum 2 zwar an mehr Tagen substituiert, jedoch konnte gegenüber Zeitraum 1 eine geringere kumulative und gemittelte Dosis erzielt werden.

Dopamin wurde insgesamt an 634 Patiententagen verabreicht: 485 Patiententage in Zeitraum 1 und 149 Patiententage in Zeitraum 2. Der Vergleich beider Zeiträume bezogen auf die kumulative und durchschnittliche Dopaminmenge pro Patiententage zeigte einen signifikanten Unterschied. Kumulative Dosis: 217.224,0 mg in

Zeitraum 1 und 57.718,0 mg in Zeitraum 2; gemittelte Dosis: 447,9 mg  $\pm$  272,1 mg in Zeitraum 1 und 387,4 mg  $\pm$  242,4 mg in Zeitraum 2 ( $p=0,015$ ). Auch hier ließ sich eine geringere kumulative und gemittelte Substitutionsmenge an zusätzlich weniger Tagen für den Zeitraum 2 dokumentieren.

Dobutrex wurde an insgesamt 59 Patiententagen und Suprarenin an nur 78 Patiententagen substituiert. Entsprechend waren Dobutrex-Werte nur von 30,3% ( $n = 15$  von 202) und Suprarenin-Werte nur von 38,4% der Patienten beider Zeiträume zusammen ( $n = 19$  von 202) ermittelt worden. Sie wurden aufgrund der geringeren Substitutionsfrequenz und der niedrigen Patientenanzahl für die weitere Analyse im Verlauf außer Betracht gelassen.

### 3.6.2 PROPOFOL

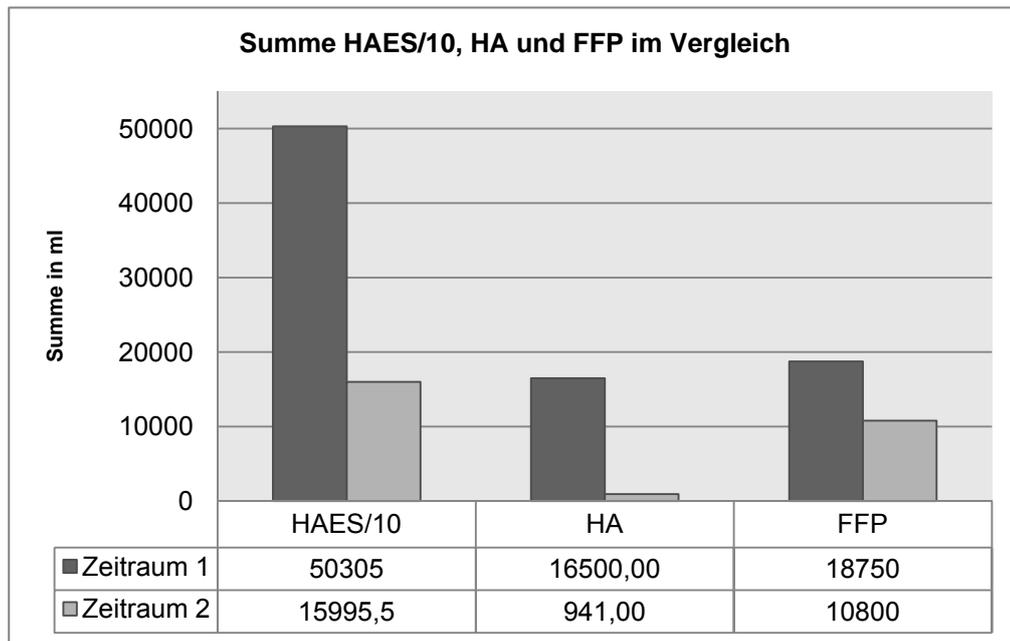
Propofol wurde in Zeitraum 1 an 52 Patienten und in Zeitraum 2 an 81 Patienten verabreicht. ber den Verlauf der 13 Tage nach Aufnahme wurden in Zeitraum 2, trotz Substitution an einer höheren Patientenanzahl, durchschnittlich geringfügigere Mengen Propofol pro Tag verabreicht. Im Vergleich der Gesamtwerte beider Gruppen, unabhängig von den einzelnen Tagen, ließ sich dieser Unterschied jedoch nicht signifikant belegen: 139,9 ml  $\pm$  106,7 ml in Zeitraum 1 und 131,4 ml  $\pm$  78,2 ml in Zeitraum 2 ( $p=0,559$ ).

### 3.6.3 HAES, HUMANALBUMIN UND FFP

In Abbildung 14 werden die kumulativen Dosen für beide Zeiträume von Tag 0 bis Tag 13 für HAES-, Humanalbumin- und FFP im Vergleich dargestellt.

In Zeitraum 1 wurde den Patienten eine Gesamtsumme von 16500 ml Humanalbumin (HA) verabreicht. Diese Menge konnte in Zeitraum 2 auf nur 941 ml HA reduziert werden, was 5,7% der Menge an HA in Zeitraum 1 entspricht. Auch die Summen an FFP und HAES konnten im Vergleich beider Gruppen gesenkt werden: für FFP von 18750 ml in Zeitraum 1 auf 10800 ml in Zeitraum 2 und für HAES von 503050 ml auf 159955 ml.

**Abb. 14: HAES/10-, Humanalbumin- und FFP- Mengen im kumulativen Vergleich beider Zeiträume**



(Zur besseren Übersicht der graphischen Darstellung in Abbildung 14 wurden die horrenden HAES-Summen beider Zeiträume durch den Faktor 10 geteilt.)

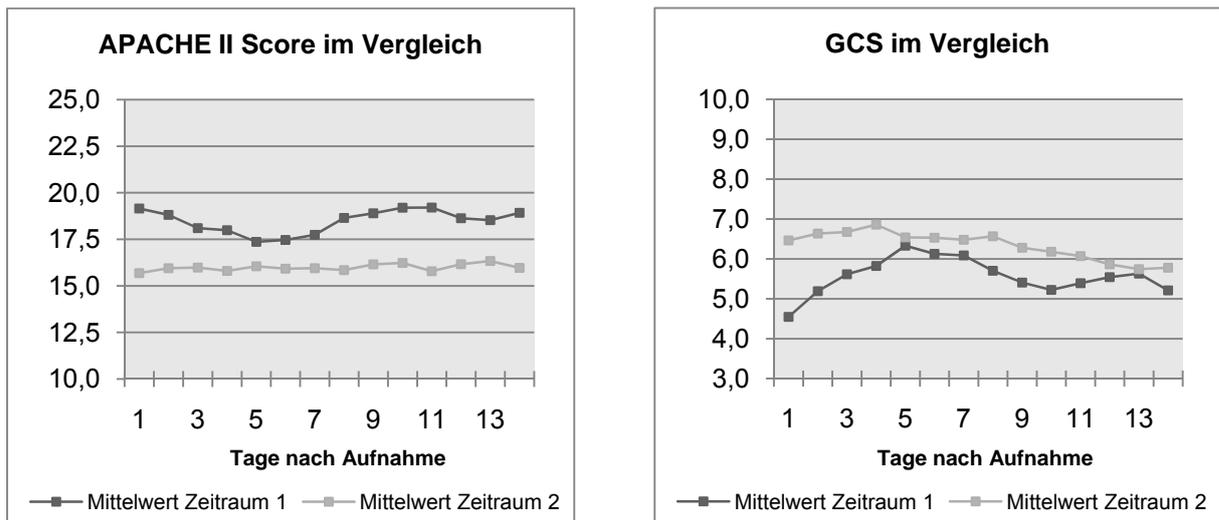
Wie Abbildung 14 bereits im Vergleich der kumulativen Summen beider Zeiträume veranschaulicht, ergab auch der Vergleich der durchschnittlichen Werte beider Gruppen einen geringeren Bedarf an HAES, Humanalbumin und FFP in Zeitraum 2. Es konnten für die HAES- und HA-Werte folgende statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen festgestellt werden: für HAES 859,9 ml ± 425,0 ml in Zeitraum 1 und 547,9 ml ± 148,7 ml in Zeitraum 2 (p<0,005); für HA 155,1 ml ± 49,2 ml in Zeitraum 1 und 79,3 ml ± 39,5 ml in Zeitraum 2 (p<0,005).

Lediglich die FFP-Werte wiesen im Vergleich beider Zeiträume nur eine Tendenz zur Signifikanz auf: 735,9 ml ± 668,7 ml in Zeitraum 1 und 475,0 ml ± 277,5 ml in Zeitraum 2 (p=0,137).

### 3.7 APACHE II SCORE UND GCS

Die Abbildung 15 soll den Verlauf des APACHE II Score und des GCS beider Zeiträume der 13 Tage nach Aufnahme veranschaulichen.

**Abb. 15: APACHE II Score und GCS im direkten Vergleich beider Zeiträume**



Der APACHE II Score wies bereits an Tag 0 der Beobachtungszeit zwischen beiden Zeiträume einen signifikanten Unterschied auf:  $19,2 \pm 5,4$  in Zeitraum 1 und  $15,7 \pm 6,7$  in Zeitraum 2 ( $p < 0,005$ ). Über den gesamten Verlauf der 13 Tage nach Aufnahme erreichte der Zeitraum 2 an keinem Tag die Werte des Zeitraum 1. Die Höchstwerte beider Zeiträume traten im Zeitraum 1 an Tag 10 mit  $19,2 \pm 5,4$  und im Zeitraum 2 an Tag 12 mit  $16,3 \pm 7,1$  auf.

Wurden die gemittelten Daten beider Zeiträume unabhängig von den Tagen miteinander verglichen, ergab sich auch hier ein signifikanter Unterschied:  $17,8 \pm 5,6$  in Zeitraum 1 und  $15,6 \pm 6,1$  in Zeitraum 2 ( $p = 0,008$ ).

Die Unterschiede im APACHE II Score beruhten auf Unterschiede in Temperatur ( $p = 0,008$ ), MAP ( $p = 0,04$ ), Atemfrequenz ( $p < 0,005$ ), Beatmung ( $p < 0,005$ ), Serum-Natrium ( $p < 0,005$ ), Hämatokrit ( $p < 0,005$ ), Leukozytenanzahl ( $p < 0,005$ ), GCS ( $p < 0,005$ ) und chronischer Vorerkrankungen, wobei letzteres nur eine Tendenz zur Signifikanz aufwies ( $p = 0,06$ ).

Die restlichen Parameter zur Berechnung des APACHE II Score zeigte keine Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen: Herzfrequenz ( $p=0,12$ ), arterieller pH ( $p=0,73$ ), Serum-Kalium ( $p=0,27$ ), Serum-Kreatinin ( $p=0,18$ ) und Alter ( $p=0,36$ ).

Ähnlich dem APACHE II Score brachte auch der GCS bereits an Tag 0 zwischen beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied auf:  $4,5 \pm 3,2$  in Zeitraum 1 und  $6,5 \pm 4,6$  in Zeitraum 2 ( $p<0,005$ ). Trotz anfänglicher Unterschiede blieb der anfangs statistische belegte Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht bestehen. An Tag 13 wiesen beide Zeiträumen im Vergleich keine Signifikanz mehr auf:  $5,2 \pm 3,4$  in Zeitraum 1 und  $5,8 \pm 4,1$  in Zeitraum 2 ( $p=4,32$ ).

Zwischen beiden Gruppen bestand bereits zu Beginn der Beobachtung (am Tag der Aufnahme) eine unterschiedliche Ausgangslage des APACHE II Score und des GCS. Auch diese Darstellung soll im Anschluss zur Diskussion nochmals aufgegriffen werden.

### 3.8 OUTCOME UND GLASGOW OUTCOME SCORE (GOS)

#### 3.8.1 OUTCOME

Das Outcome wurde für alle 202 Patienten unserer Studie durch den Glasgow Outcome Score (GOS) bestimmt (Abbildung 12). Durchschnittlich konnte der GOS 3,8 Monate nach Aufnahme auf die neurochirurgische Intensivstation ermittelt werden. Unsere Daten ergaben, dass sich das Outcome zwischen unseren beiden Zeiträumen nicht wesentlich unterschied:  $3,26 \pm 1,20$  in Zeitraum 1 und  $3,15 \pm 1,23$  in Zeitraum 2 ( $p=0,524$ ).

**Tab. 12: Patientenaufkommen unter Einteilung des GOS**

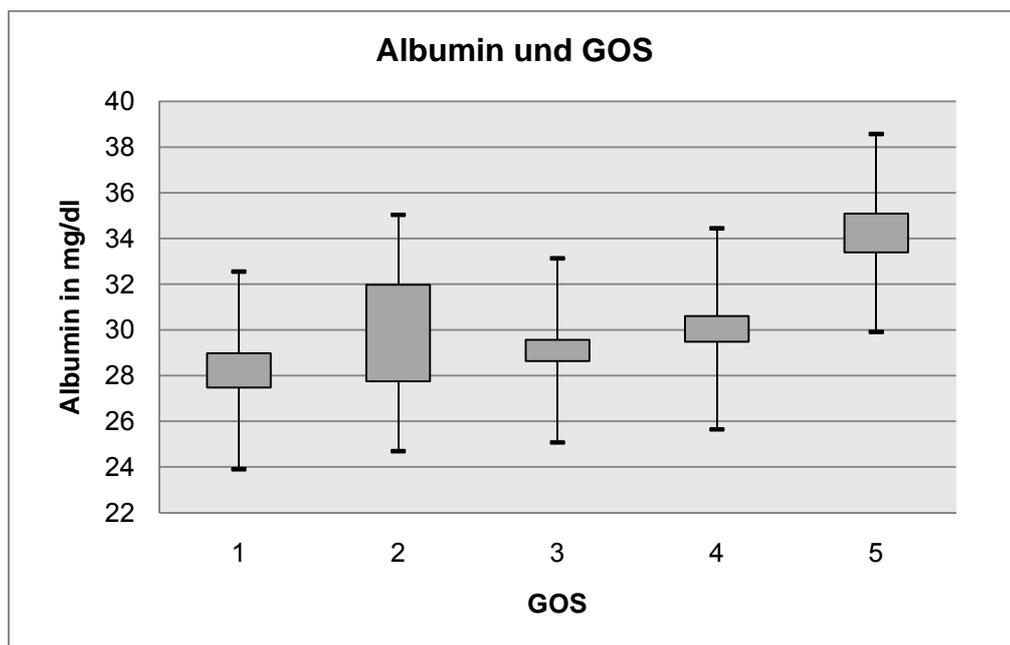
Patientenanzahl	Glasgow Outcome Score (GOS)					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Zeitraum 1	15	4	35	34	13	101
Zeitraum 2	18	2	41	27	13	101
Gesamt	33	6	76	61	26	202

Nach Einteilung der Patienten der jeweiligen Zeiträume in gutes (GOS 4 und 5) und schlechtes Outcome (GOS 1,2 und 3), bestanden keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,322$ ). 46,5% der Patienten in Zeitraum 1 und 39,6% der Patienten in Zeitraum 2 hatten ein gutes klinisches Ergebnis.

### 3.8.2 GOS

Betrachtet man alle Patienten ( $n=202$ ) unabhängig ihrer zugeordneten Zeiträume, dann zeigt Abbildung 16, dass die Konzentration von Albumin in Assoziation zum Outcome stand. Je besser sich das Outcome präsentierte, desto höher war die Albuminkonzentration.

**Abb. 16: Darstellung der Albuminkonzentration in Abhängigkeit der GOS-Graduierung**



Die gräulichen Blöcke kennzeichnen Mittelwert  $\pm$  Standardfehler, die Verbindungslinien jeweils die zugehörigen Standardabweichungen.

### 3.9 DATENEINTEILUNG NACH GUTEM UND SCHLECHTEM OUTCOME

Hohe Cholinesterasekonzentrationen standen ebenfalls in einer signifikanten Beziehung zu einem guten Outcome. Ferner war bei niedrigeren Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Blutglukose und CRP mit einem guten Outcome zurechnen. Die Scores APACHE II und GCS waren weitere signifikante Prädiktoren für ein gutes Outcome.

Die Tabelle 13 beinhaltet einige der bereits dargestellten Variablen entsprechend ihrer angedeuteten Einteilung nach einem guten und schlechten Outcome.

**Tab. 13: Einteilung aller relevanten Daten nach ihrer Signifikanz bezüglich eines guten (GOS 4 und 5) und eines schlechten Outcome (GOS 1,2 und 3)**

Parameter	Einheit	n	schlechtes Outcome (GOS 1 bis 3)	n	gutes Outcome (GOS 4 und 5)	p-Wert
			(Mittelwert ± Standardabweichung)		(Mittelwert ± Standardabweichung)	
<b>Albumin</b>	<b>g/l</b>	115	28,89 ± 4,16	87	31,30 ± 4,76	< 0,005
<b>Cholinesterase</b>	<b>U/l</b>	114	4851,62 ± 1516,51	84	5730,91 ± 1796,80	< 0,005
<b>Harnstoff</b>	<b>mg/dl</b>	115	53,71 ± 34,12	87	33,22 ± 13,88	< 0,005
<b>Kreatinin</b>	<b>mg/dl</b>	115	1,01 ± 0,52	87	0,85 ± 0,19	0,007
<b>Blutglukose</b>	<b>mg/dl</b>	115	169,16 ± 37,51	87	143,69 ± 37,35	< 0,005
<b>CRP</b>	<b>mg/l</b>	115	94,35 ± 57,57	87	76,15 ± 72,90	< 0,005
<b>Quick</b>	<b>%</b>	115	86,07 ± 10,93	87	91,98 ± 11,42	< 0,005
<b>GCS</b>		115	4,87 ± 2,685	86	8,50 ± 4,36	< 0,005
<b>APACHE II Score</b>		115	19,56 ± 4,22	87	12,92 ± 5,81	< 0,005

Fortsetzung Tabelle 13

Parameter	Einheit	n	schlechtes Outcome (GOS 1 bis 3)	n	gutes Outcome (GOS 4 und 5)	p-Wert
			(Mittelwert ± Standardabweichung)		(Mittelwert ± Standardabweichung)	
<b>GOT</b>	<b>U/l</b>	115	46,08 ± 29,16	84	41,35 ± 22,50	0,332
<b>GPT</b>	<b>U/l</b>	115	51,01 ± 37,40	84	55,93 ± 45,91	0,871
<b>Leukozyten</b>	<b>10<sup>3</sup>/µl</b>	115	11,42 ± 4,03	87	11,92 ± 4,30	< 0,005
<b>Laktat</b>	<b>mg/dl</b>	115	1,36 ± 0,83	87	1,21 ± 0,83	< 0,005
<b>FFP</b>	<b>ml</b>	115	192,61 ± 683,94	87	85,06 ± 294,83	0,082
<b>HA</b>	<b>ml</b>	115	97,75 ± 218,16	86	71,41 ± 219,84	0,053
<b>HAES</b>	<b>ml</b>	115	3111,11 ± 4861,62	87	3508,36 ± 5611,81	0,678

### 3.10 PRÄDIKTOREN DES GUTEN OUTCOME

In der logistischen Regression für ein gutes Outcome erwies sich lediglich der APACHE II Score als der stärkste und in Anwesenheit aller anderen Prädiktoren als der einzig statistisch signifikante Prädiktor für ein gutes Outcome (p=0,017).

## 4. DISKUSSION

---

### 4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die retrospektive Studie basierte auf der Beobachtung von 202 Patienten zweier verschiedener Kollektive die sich in unterschiedlichen Zeiträumen auf der neurochirurgischen Intensivstation befanden. Im Mittelpunkt des Interesses stand die Auswirkung der jeweils unterschiedlichen Ernährungsart auf die weitere notwendige Therapie und schlussendlich auf das Outcome der Patienten.

Infolge des neu eingeführten Ernährungskonzepts konnten positive Effekte der Ernährung auf den Krankheitsverlauf neurochirurgischer Intensivpatienten erzielt werden.

In Zeitraum 2 ließen sich signifikant geringere substituierte Mengen der Katecholamine Arterenol und Dopamin verzeichnen. Der Verbrauch von Humanalbumin, HAES und Frischplasmen (FFP) ließ sich ebenfalls drastisch senken. Der ICP, wenn auch nicht signifikant, schien sich in diesem Zeitraum konstanter zu verhalten. Die Patienten in Zeitraum 2 waren durch das standardisierte Ernährungstherapiekonzept hämodynamisch stabiler und nicht auf einen vermehrten Plasmaersatz angewiesen. Der geringere Präparateinsatz in Zeitraum 2 ist durch eine stabilere Syntheseleistung der Leber bedingt. Im zweiten Zeitraum zeigte die Cholinesterase einen geringeren Abfall und eine Stabilisierung auf höherem Niveau. Die Leberwerte waren in Zeitraum 2 häufiger innerhalb der Referenzbereiche und ebenfalls verhielten sich die Leukozyten und das Laktat unter der Ernährung im zweiten Zeitraum signifikant normwertiger. Ein signifikanter Anstieg der Harnstoffwerte ergab sich im zweiten Zeitraum vermutlich aus den vergleichsweise vermehrt zugeführten Aminosäuren, nach deren Verwertung am Ende des Stoffwechselprozesses Harnstoff gebildet wird.

## 4.2 METHODISCHE PROBLEME

Bezüglich der Datenauswertung und der Datenvergleiche beider Zeiträume bedarf es im Einzelnen einer genaueren Erläuterung.

Eine entscheidende Problematik der Studie waren die unterschiedlichen Datenquellen beider Zeiträume. Das Daten-Archivierungssystem der neurochirurgischen Intensivstation wurde zwischen beiden Beobachtungszeiträumen von Papierakten auf ein digitales Intranet umgestellt, was möglicherweise auf die Qualität der Daten einen Einfluss hatte.

Durch diese zwei unterschiedlichen Archivierungsformen ergaben sich zwangsläufig entsprechend unterschiedliche Dokumentierungsarten. Beispielsweise wurden der MAP, ICP und CPP in Zeitraum 2 alle 10 Minuten bestimmt, anstelle der nur stündlich gemessenen Werte in Zeitraum 1. Die Umrechnung der Daten der zweiten Gruppe erfolgte in stündliche Werte, um einen Vergleich zu den Werten der Gruppe 1 zu ermöglichen. Im zweiten Zeitraum wurde eine wesentlich genauere und häufigere Aufzeichnung der Messdaten erzielt, während für Zeitraum 1 nicht ausgeschlossen werden konnte, dass auch zufällige Spitzenwerte zum damaligen Zeitpunkt als stellvertretende stündliche Werte in die Papierakte eingetragen wurden.

Auf labortechnischer Ebene ergaben sich einige Erneuerungen zwischen unseren beiden Beobachtungsgruppen. Wurden die Cholinesterase, GOT, GPT und GGT in Zeitraum 1 noch bei 25° Celsius bestimmt, so erfolgte ab 2003 die Messung der Parameter für den Zeitraum 2 in einem moderneren Verfahren der IFCC („International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine“) unter 37° Celsius. Die Anpassung der Parameter des Zeitraum 1 erfolgte durch die in Material und Methoden angegebenen Umrechnungsfaktoren. Auch hier besteht die Möglichkeit, dass die Qualität dieser Parameter unter dem Vorgang gemindert wurde.

Ein weiterer erwähnenswerter Aspekt war der zeitliche Beobachtungsrahmen beider Perioden. In Anbetracht des schnellwachsenden medizinischen Fortschritts, lag zwischen beiden Beobachtungszeiträumen ein Minimum von 2 Jahren, in denen sich nicht nur die Leitlinien und Paradigmen der allgemeinen und speziellen Intensivmedizin weiter entwickelten. Dies führte auch zu verschiedenen Behandlungszielen. In Zeitraum 1 wurde beispielsweise ein höherer MAP toleriert.

Der ICP wurde nur bei 27% der Patienten in Gruppe 1 gemessen, die bereits eine hohe Stundenanzahl des ICP > 20 mmHg vorwiesen. Es lässt sich nur vermuten, dass weitere Patienten in Zeitraum 1 höhere ICP-Werte hatten, diese jedoch einfach nicht erfasst wurden. Neben einem hohen MAP, einem ausgiebigen Gebrauch an Katecholaminen und einer massiven Flüssigkeitszufuhr konnte der CPP keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Zeiträumen aufweisen, was Mängel der therapeutischen Vorgehensweise in Zeitraum 1 zeigte.

Die Unterschiede im Glasgow Coma Scale (GCS), der in die Berechnung des APACHE II Scores mit einfließt, konnte auf die genauere Aufnahme-prozedur im zweiten Zeitraum zurückgeführt werden. In den ersten Stunden nach der Aufnahme war der GCS der Patienten häufig noch höher. Eine Absenkung (meist auf 3) trat erst nach Beginn der Sedierung und/oder Beatmung ein. Während im zweiten Zeitraum die ersten Stunden mit höheren GCS noch erfasst wurden, begann die Dokumentation des GCS im ersten Zeitraum eventuell erst nach dem Beginn der Sedierung und/oder Beatmung. Die neurologische Patientenbeurteilung (entsprechend mittels des GCS) wurde im zweiten Zeitraum stellenweise mehrmals am Tag in der Krankenakte festgehalten. Es ergibt sich somit eine bessere Einschätzung der tatsächlichen Situation des Patienten als bei einer einmal täglichen GCS-Bestimmung im ersten Zeitraum.

Die Ausgangswerte der Albuminspiegel an Tag 0 waren in beiden Zeiträumen von Beginn an signifikant unterschiedlich: 30,2 mg/dl  $\pm$  5,6 mg/dl in Zeitraum 1 und 35,7 mg/dl  $\pm$  6,4 mg/dl in Zeitraum 2 ( $p < 0,005$ ). Diesbezüglich lassen sich nur wenige kausale Gründe finden, die abgesehen von der frühzeitigen Ernährung in Zeitraum 2, die unterschiedlichen Ausgangspositionen des Albumins beider Gruppen erklären konnten. Änderungen in den apparativen oder labortechnischen Bestimmungen konnten hierbei genauso ursächlich in Betracht kommen wie ein möglicher Verdünnungseffekt durch die signifikant unterschiedliche Gesamtsumme an verabreichter Flüssigkeit. So wurde im ersten Zeitraum an Tag 0 etwa doppelt so viel Flüssigkeit zugeführt als im zweiten Zeitraum: 5749,9 ml  $\pm$  2190,6 ml in Zeitraum 1 und 2631,6 ml  $\pm$  2185,0 ml in Zeitraum 2 ( $p < 0,005$ ).

In dieser retrospektiven Studie fehlen zwei wichtige Schlüsselparameter: der kolloidosmotische Druck (COP, engl. „colloid osmotic pressure“) und die Stickstoffbilanz (NB, engl. „nitrogen balance“), die in Zeitraum 1 nicht gemessen wurden. In Anbetracht der Aussagekraft beider Parameter, sollten zukünftige Studien

unter Einbezug dieser Werte erfolgen, um interessante Ergebnisse in Bezug auf die Ernährung und das Outcome neurochirurgischer Intensivpatienten aufzudecken (Nataloni et al., 1999; Eker et al., 1998).

### **4.3 DIE OPTIMALE ERNÄHRUNG VON PATIENTEN**

#### **4.3.1 ENTWICKLUNG UND AKTUELLER STAND**

Die Vielzahl veröffentlichter Studien über die Ernährung besonders kritisch kranker Patienten lassen erahnen, wie intensiv dieses Thema bisher diskutiert wurde. Die seit Jahren bestehende Diskrepanz konnte jedoch bis heute nicht aufgehoben werden und teilt die Verfechter unterschiedlicher Ernährungstheorien noch immer in getrennte Lager (Simpson & Doig, 2005; Heyland et al., 2004).

Bis Mitte der neunziger Jahre konnte man die parenterale Ernährung als das Standardverfahren zur Ernährung kritisch kranker Patienten bezeichnen. Insbesondere die operative Intensivmedizin verfolgte traditionell den Plan, erst nach mehreren Tagen mit einem enteralen Kostaufbau zu beginnen (Moore et al., 1992). Begründet wurde dieses Vorgehen in der Regel zum Einen mit einer „physiologischen“ Magen-Darmatonie bei akuten Erkrankungen und postoperativen Zuständen, zum Anderen im abdominal-chirurgischen Bereich mit dem Risiko einer Anastomoseninsuffizienz bei frühzeitiger enteraler Ernährung (Kampa, 2006). Angeregt durch die Erkenntnis, dass ein nicht mit Nährsubstraten versorgter Darm eine Schwächung des Immunsystems darstellt und damit der Gastrointestinaltrakt eine zentrale Rolle im Rahmen von Infekten spielen kann, begann erneut die frühzeitige enterale Ernährung in den Vordergrund der Diskussionen zu rücken (Wilmore et al., 1988).

Die Erforschung der optimalen Ernährung hat in den letzten Jahren einen breiteren Raum bekommen. Die Ernährungssituation der Patienten wurde nicht mehr nur als ein beiläufiger Befund im stationären Aufenthalt angesehen, sondern man verstand es zunehmend die Ernährung als einen wichtigen Teil der Therapie zu betrachten. Lewis et al. (2008) zeigten, dass eine frühe enterale Ernährung die Mortalität senkt, die postoperativen Komplikationen und die Krankenhausaufenthaltsdauer reduziert und damit letztlich einen deutlichen positiven Einfluss auf das Patienten-Outcome hat. Auch andere Autoren bewerten eine frühzeitige enterale Ernährung nach

größeren chirurgischen Baueingriffen als positiv und können der postoperativen Nahrungskarenz keinen Vorteil abgewinnen (Charoenkwan et al., 2007; Andersen et al., 2006; Pearl et al., 1998; Seenu & Goel, 1995).

#### 4.3.2 PARENTERALE VERSUS ENTERALER ERNÄHRUNG

Die Nachteile einer totalen parenteralen Ernährung sind seit einigen Jahren bekannt. Neben pathologischen Veränderungen des Darmepithels, wie der Zottenatrophie oder der Entstehung von Ödemen am Darmwandgewebe, wurden ebenfalls negative Auswirkungen auf das Immunsystem, eine erhöhte Infektionsgefahr, Überernährung und Hyperglykämie assoziiert (Aydin, 2005; Heyland et al., 2004; Gramlich et al., 2004; Edington et al., 2000; Wilmore et al., 1988). Auch die verspätete enterale Ernährung wurde bereits von einigen Autoren bezüglich ihrer Risiken mit der totalen parenteralen Ernährung oft auf dem gleichen negativen Niveau eingestuft. Schon ältere Studien richteten dementsprechend ihre Empfehlungen auf einen unverzüglichen posttraumatischen Ernährungsbeginn innerhalb von 24 Stunden (Heyland et al., 2004; Minard & Kudsk, 1994).

Die frühzeitige enterale Ernährung gewährleistet im Allgemeinen eine normale intestinale Permeabilität mit einer Reduktion der Häufigkeit von bakterieller Translokation aus dem Darm. Es werden seltener Komplikationen verzeichnet, die septische Morbidität wird gesenkt, die Immunkompetenz beibehalten, die Wundheilung verbessert und die Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt (Peter et al., 2005; Gramlich et al., 2004; Braga et al., 2001; Marik et al., 2001; Moore et al., 1992).

Unter der Schirmherrschaft der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) wurden zwischen Frühjahr 2004 und Winter 2005 Leitlinien zur enteralen Ernährung systematisch in einem vordefinierten, evidenz- und konsensusbasierten Prozess entwickelt (Schütz et al., 2006). Unter Zusammenschluss mehrerer Experten für klinische Ernährung aus insgesamt 20 Ländern erfolgte nach strukturierter Zusammenfassung aktueller Studienergebnisse die Verabschiedung allgemeiner Ernährungsempfehlungen.

Nach Kreymann et al. (2006) ist die enterale Ernährung gegenüber dem parenteralem Applikationsweg für kritisch kranke Intensivpatienten zu bevorzugen.

Der Begriff der „enteralen Ernährung“ sei hierzu ausschließlich mit Sondenernährung gleichzusetzen. Trotz fehlender Daten, die bei kritisch Kranken eine Verbesserung relevanter Outcomeparameter nach Gabe einer frühen enteralen Ernährung zeigen, sollten Patienten mit einem funktionsfähigen Gastrointestinaltrakt frühzeitig (< 24 Stunden) mit einer geeigneten Menge an enteraler Nahrung versorgt werden. Die frühzeitige enterale Ernährung ist einer hypokalorischen oralen Nahrungsaufnahme und einer spät beginnenden enteralen Ernährungstherapie überlegen. Bevorzugt in Fällen, in denen über den enteralen Applikationsweg eine Deckung des Energiebedarfs (< 60%) nicht erfolgen kann oder um eine drohende Mangelernährung abzuwenden, ist eine kombinierte Ernährungstherapie von Vorteil und dementsprechend angeraten (Kreymann, 2008; Heidegger et al., 2008; Max, 2007; Datta et al., 2003; Heyland et al., 2000).

#### 4.4 MALNUTRITION

##### 4.4.1 DEFINITION DER MALNUTRITION

Eine einheitliche Definition der Mangelernährung oder eine klare Abgrenzung zu den Begriffen der Fehlernährung (Malnutrition) oder der Kachexie ist nicht eindeutig auszumachen (Pirlich, 2004). Die Begriffe Unterernährung (engl. „undernutrition“) und Fehlernährung (engl. „malnutrition“) bilden jedoch keine Synonyma (Schauder, 2006).

Malnutrition stellt einen Überbegriff dar und bedeutet schlechte, falsche Ernährung. Dies trifft sowohl für Unter- als auch für Überernährung zu. Jedoch ist *„malnutrition ein Ernährungszustand, bei dem Mangel oder Exzess (oder Imbalancen) von Energie, Eiweiß oder anderen Nährstoffen messbare unerwünschte Effekte auf die Form der Gewebe und des Organismus (Struktur, Größe, Zusammensetzung), auf ihre Funktion und auf den klinischen Verlauf haben“* (Schauder, 2006). Der Begriff der Fehlernährung (malnutrition) wird demnach im englischen Schrifttum meist im Kontext und im Sinne der Unterernährung (undernutrition) verwendet. Folglich äußert sich eine Malnutrition in einer verminderten Organfunktion, durch veränderte Laborwerte, einem verminderten Körpergewicht und letztlich in einem schlechteren klinischen Outcome. Gleichfalls sind Wundheilungsstörungen und die Schwächung

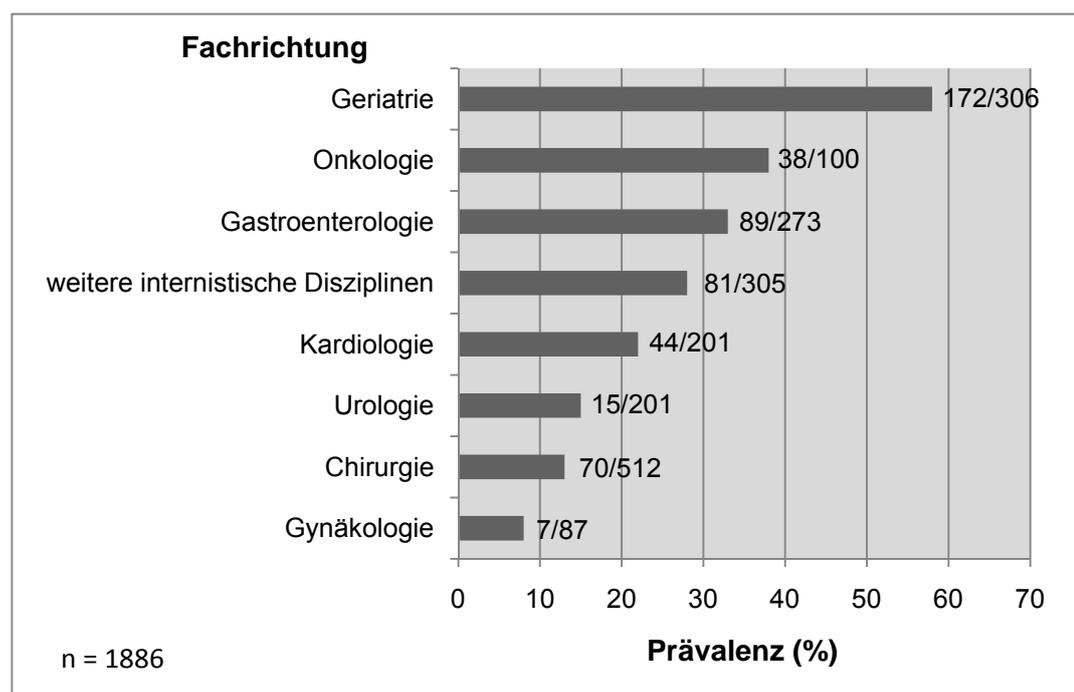
des Immunsystems mit einer erhöhten Infektanfälligkeit beschrieben (Lean & Wiseman, 2008; Cerra et al., 1997; Moore et al., 1992).

Im Gegensatz zur Überernährung und ihrer anerkannten Quantifizierung mittels des BMI, bleibt es zeitlich immer noch wünschenswert, das Ausmaß der Unterernährung zu quantifizieren. Bisher hat sich noch keine geeignete Klassifikation durchgesetzt. Die verschiedenen Klassifikationsvorschläge unterscheiden in der Regel zwischen „milder“, „moderater“ und „schwerer“ Unterernährung (Schauder, 2006).

#### 4.4.2 PRÄVALENZ DER MALNUTRITION IN KRANKENHÄUSERN

In einer großangelegten deutschen Studie untersuchten Pirlich et al. (2006) 1886 Patienten verschiedener Fachrichtungen in 13 großen deutschen Krankenhäusern hinsichtlich ihrer aktuellen Ernährungssituation. Bei 27,4% der Patienten konnte eine Malnutrition diagnostiziert werden. Ihre Ergebnisse beschrieben, dass 43% der Patienten über 70 Jahre unterernährt waren, hingegen lediglich 7,8% der Patienten unter 30 Jahren. Die höchsten Prozentsätze wurden demnach in der geriatrischen (56,2%), der onkologischen (37,6%) und der gastroenterologischen Station (32,6%) festgestellt.

**Abb. 17: Patienten im Status B und C bewertet anhand SGA (Subjective Global Assessment) nach Pirlich et al., 2006 (n = 1886)**



Bis zu 40% der Patienten sind zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme stark unterernährt und bei 66% der Patienten tritt während des Krankenhausaufenthaltes eine Verschlechterung des Ernährungszustandes auf, was nach Studienergebnissen von Krishnan et al. (2003) bei unterernährten Patienten zu einer Todesrate von 30% nach einem Jahr führte (Corish et al., 2004; McWhirter et al., 1994). Auch Barr et al. (2004) fanden in ihrer Studie 170 ihrer 200 beobachteten Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme moderat oder schwer unterernährt vor und Pirlich et al. (2006) berichten bei stationärer Aufnahme von jedem vierten Patienten mit Ernährungsdefiziten.

## **4.5 NEUROCHIRURGISCHE ASPEKTE DER ERNÄHRUNG**

### **4.5.1 ALLGEMEINES UND AKTUELLER STAND**

Hinsichtlich der eingehend beschriebenen Ernährungsproblematik kommt den neurochirurgischen Patienten eine besonders große Bedeutung zu.

Härtl et al. (2008) untersuchten in einer Studie 797 neurochirurgische Intensivpatienten mit einem schweren Schädelhirntrauma (SHT) bezüglich des zeitlichen und quantitativen Effekts der Ernährung. Sie konnten anhand ihrer Ergebnisse darlegen, dass Patienten die nach dem Ereignis eines SHT nicht innerhalb von 5 oder 7 Tagen ernährt wurden, eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten zu versterben. Auch die verabreichte Gesamtmenge der Ernährung stand in Beziehung zur Mortalität. Ihren Berechnungen nach konnte ein Kalorienverlust von 10 kcal/kg mit einer 30% - 40% höheren Mortalitätsrate in Relation gesetzt werden. Unter Berücksichtigung aller Faktoren, die Einfluss auf die Sterbewahrscheinlichkeit nahmen, wie beispielsweise die arterielle Hypertonie, das Alter oder der initiale Glasgow Coma Score (GCS), ließen sich diese Ergebnisse nicht beeinflussen. Dieser Studie nach ist die Ernährung eine Wirkungsvariable in der Sterblichkeit neurochirurgischer Patienten und besitzt neben anderen der bereits erwähnten intensivmedizinischen Faktoren, als therapeutische Intervention einen direkten signifikanten Einfluss auf das Outcome.

Die Ausführung einer rechtzeitigen Ernährung neurochirurgischer Patienten birgt problembehaftete Aspekte in sich, denn neben anhaltendem Hypermetabolismus, Hyperkatabolismus und Stickstoffverlusten, die die Behandlung von neurochirurgischen Intensivpatienten erschweren, ist bekannt, dass über 50% der

Patienten mit einer Kopfverletzung eine enterale Ernährung nicht tolerieren (Kao et al., 1998). Klinische Symptome sind Erbrechen, abdominelle Distensionen und ein gesteigertes Residualvolumen im Magen. Gleichzeitig führen traumatische Schädelhirnverletzungen zu einer Abschilferung von Epithelzellen, zu Zottenatrophie und zu einer Bildung von Ödemen im Interstitium der Villi (Taylor et al., 1999; Sunderland et al., 1992). Der genaue Zusammenhang zwischen Gehirn und Gastrointestinaltrakt ist bisher nicht vollständig geklärt (Aydin et al., 2005).

Komatöse Patienten mit einem isolierten SHT haben einen ca. 140% erhöhten Stoffwechselumsatz als in ihrem Normalzustand. Unklarheit herrscht darüber, wie hoch der Mehrbedarf tatsächlich ist. Schätzungen reichen von 120% bis 250% des Normalwertes (Deutschmann et al., 1986; Young et al., 1985; Clifton et al., 1984). Mittels einer medikamentösen Therapie kann dieser Mehrbedarf bei einigen Patienten oftmals auf ungefähr 100% bis 120% der Norm gedrosselt werden. Bei vielen Patienten kann er jedoch auch trotz der eingeleiteten Therapie zwischen 20% - 30% erhöht bleiben (Clifton et al., 1986). Der Energiebedarf steigt besonders innerhalb der ersten beiden Wochen nach einem Trauma drastisch an. Unsicher ist weiterhin, wie lange dieser Mehrbedarf anhält. Im günstigsten Fall bedarf es zwischen 2 bis 3 Tagen, bis eine normgerechte Ernährung über einen enteralen und/oder parenteralen Weg ihren therapeutisch idealen Höchststand erreicht hat. Ein ausreichender Kalorienersatz innerhalb von 7 Tagen kann die Mortalitätsrate senken. Daher wird empfohlen, mit einer Ernährungstherapie nach einem SHT innerhalb der ersten 72 Stunden zu beginnen (Härtl et al., 2008; Greenberg, 2006; The Brain Trauma Foundation, 2000).

Die Magenentleerungshalbwertszeit nach einem SHT ist im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant verlängert ( $29,4 \pm 3,7$  Minuten in der Kontrollgruppe und  $57,2 \pm 20,8$  Minuten in der beobachteten Patientengruppe mit Kopfverletzung ( $p < 0,05$ ) (Kao et al., 1998). In dieser Studie wurden den beobachteten Patienten flüssige Mahlzeiten zugeführt. Als Gründe für die Ernährungsunverträglichkeit wurden unter anderem ein erhöhter intrazerebraler Druck (ICP) oder auch vermehrte Stresssituationen angeführt. Speziell ein erhöhter ICP kann die Magenkontraktionen um bis zu 80% einschränken (Ott et al., 1991). Auch andere Studien bestätigen, dass ein erhöhter ICP die Magenentleerung

verzögert und so die Toleranz gegenüber einer enteralen Nahrungszufuhr verhindert (Madroszkiewicz et al., 2005; Norton, 1988).

#### 4.5.2 APPLIKATION EINER ENTERAL-PARENTERALEN ERNÄHRUNG FÜR NEURO-CHIRURGISCHE PATIENTEN

Mit Ausnahme auf die Proteininhalte existieren zurzeit keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich einer spezifischen Ernährung für neurochirurgische Patienten. Im Allgemeinen setzen sich parenterale Rezepte aus 50% - 60% Kohlenhydraten, 20% - 30% Fetten und 15% - 20% Proteinen zusammen (McGinnis, 2002). Der Proteingehalt sollte in der Ernährung neurochirurgischer Patienten nicht unter 15% der totalen zugeführten Kalorien fallen. Der Grundumsatz kann entsprechend durch Fieber, Alter, Aktivität, Pharmakotherapie, dem vorhergehenden Ernährungsstatus und die Dauer und Entwicklung einer schwerwiegenden Erkrankung individuell schwanken (Hoffer, 2003). Entgegen der Empfehlung profitieren einige Patienten, bevorzugt Untergewichtige, sogar eher von 2 g Aminosäuren pro kg Körpergewicht/Tag, anstelle der in einigen Leitlinien empfohlenen 1,5 g. Der ursprüngliche Gedanke, der sich hinter einer proteinreichen parenteral substituierten Ernährung verbirgt, liegt in der ausreichenden Bereitstellung von Aminosäuren zur Proteinbiosynthese, speziell für das Albumin.

Nach chirurgischen Eingriffen werden bis zu 6% des gesamten Körpereiweiß verwertet (Hill et al., 1993). Dementgegen soll eine aminosäurenreiche Ernährung die Mobilisation von Glutamin und Alanin aus dem Skelettmuskel reduzieren und damit einer Verminderung der Muskelmasse entgegenwirken. Jedoch kann auch mit einer aggressiven Ernährungstherapie der Verlust von Körperproteinen bei kritisch Kranken nicht verhindert werden (Bistrian & Babineau, 1998).

Die enterale Ernährung sollte aufgrund der Risiken zur Ausbildung einer Hyperglykämie oder Infektionen sowie zur Kostenreduktion bevorzugt werden. Jedoch hinsichtlich einer adäquaten Ernährungstherapie von Patienten mit einem schweren SHT ist eine Ernährung auf dem parenteralen Weg als optimale Ergänzung bis zum Erreichen einer kompletten Toleranz einer alleinigen enteralen Ernährung einzubeziehen (de Aquilar-Nascimento et al., 2008; Heidegger et al., 2008; Datta et al., 2003; Norton et al., 1988). Einige Studien verbindet diesbezüglich die Ansicht, dass eine kombiniert enteral-parenterale Ernährung kritisch kranker Patienten deutlich positive Inhalte besitzt und den Bedarf an Nährstoffen nahezu

vollständig deckt. Es gilt hierbei noch ergänzend nachzuweisen, ob hierdurch das Patienten-Outcome signifikant verbessert werden kann (Goeters, 2008; Perel et al., 2006; D'Andrea & Riso, 1999). Die Hyperalimentation dieser kombinierten Ernährungsart ist eine mögliche Komplikation. Jedoch ist unter Einschluss aller bisher angesprochenen klinischen Thematik betreffend neurochirurgischer Intensivpatienten die Durchführung einer kombinierten Ernährung sinnvoll und deckt sich mit den Empfehlungen der ESPEN-Leitlinien.

#### **4.6 DIE BEDEUTUNG DES ALBUMINS IN DER VERSORGUNG KRITISCH KRANKER NEUROCHIRURGISCHER PATIENTEN**

Die intravenöse Flüssigkeitstherapie ist ein Hauptpfeiler der Versorgung kritisch kranker Patienten einer Intensivstation. Jedoch werden auch noch in jüngster Zeit Vor- und Nachteile der optimalen flüssigen Ersatztherapie, rein kristalloider oder kolloider Natur, kontrovers diskutiert. Trotz reichlicher Substitution von Humanalbumin gibt es kaum evidenzbasierende Nachweise, die eine so ausgiebige Verwendung rechtfertigen (Fan & Stewart, 2004).

Humanalbuminlösungen enthalten neben Albumin keine wesentlichen anderen Plasmaproteinfraktionen und werden neben der Volumenersatztherapie unter anderem zur Steigerung der Plasmaalbuminspiegel und des kolloidosmotischen Drucks eingesetzt. Verglichen mit anderen kolloidalen Lösungen ist Humanalbumin sehr teuer. Albumin kostet etwa doppelt soviel wie die gleiche Menge HAES und dreißigmal mehr als äquivalente Mengen kristalloider Lösungen wie beispielsweise Natriumchlorid oder Ringerlösung (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers, 1998). Durch die so entstehenden hohen Kosten und aufgrund des diskutierten Mortalitätsrisikos bezüglich der Humanalbumingabe, sollten die Indikationen für Humanalbumin klar definiert sein (Charles et al., 2008).

Die Leber neurochirurgischer Patienten ist im Allgemeinen gesund. Somit ist der Körper des betroffenen Patienten eigenständig in der Lage aus den vermehrt angebotenen Aminosäuren über die eigene Proteinbiosynthese das benötigte Albumin aufzubauen, ohne von der Zufuhr von albuminhaltiger Präparate abhängig zu sein. Die Gabe von Humanalbumin scheint daher nahezu überflüssig und bleibt zudem in seiner Bedeutung besonders für intensivpflichtige Patienten umstritten, da

die Vermutung nahe liegt, dass das in Form des „teuren“ Humanalbumin gegebene Albumin vom Körper abgebaut und in eigenes Albumin wieder resynthetisiert wird (SAFE Study Investigators et al., 2007; Finfer et al., 2004; Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers, 1998). Die im Vergleich beider Zeiträume gewonnenen Ergebnisse zeigten, dass der Abfall der Albuminwerte in Zeitraum 2 zwar ebenfalls nicht aufgehoben werden konnte, aber durch die vermehrte Aminosäure- und verminderte Humanalbumingabe auch nicht wesentlich verschlechtert wurde.

#### **4.7 PATIENTENERNÄHRUNG IM KRANKENHAUS - TEAMS UND STRATEGIEN**

Im Mittelpunkt unserer retrospektiven Studie stand die Auswirkung zweier ungleicher Ernährungsarten von neurochirurgischen Intensivpatienten. Bezogen auf die Ernährung unterschieden sich beide Beobachtungszeiträume hauptsächlich darin, dass nur in Zeitraum 2 die Durchführung einer speziellen Ernährungsstrategie erfolgte. In Zeitraum 1 war die Ausführung der Ernährung primär Aufgabe von neurochirurgischen Ärzten und wurde an das klinische und laborchemische Bild des Patienten gebunden. In der genaueren Auswertung einiger weniger Akten konnten beispielsweise individuelle Therapieschemen einzelner Ärzte ersehen werden, welche unterschiedlichen therapeutischen Zielsetzungen folgten.

Da die Ernährung bei besonders kritisch kranken Patienten bedeutsam ist, sollte eine optimale Anpassung eines Ernährungsschemas nicht alleine nur Aufgabe des medizinischen Personals sein. Garrow (1994) gibt zu bedenken, dass die Ausbildung der Ärzte und Krankenpfleger keinen Schwerpunkt auf Ernährung setzt und diesen Berufsgruppen somit das Wissen fehlt, eine Malnutrition oder andere ernährungstherapeutische Komplikationen rechtzeitig zu entdecken. Suchner et al. (2000) empfahlen, dass ein selbstständig arbeitendes Ernährungsteam sich aus Ärzten, Pflegekräften, Diätassistenten, Apothekern und Ökotrophologen zusammensetzen sollte. Dabei sollte dieses interdisziplinäre Ernährungsteam neben dem Einsatz in Kliniken auch mit den Gebieten der Heimernährung, der Forschung und Lehre sowie der Qualitätssicherung vertraut sein.

Shang et al. (2003) untersuchten 1999 prospektiv mittels eines vorgefertigten Fragebogens die Organisation von Ernährungsteams in 2000 deutschen Krankenhäusern (mit einem Minimum von 250 Betten) und fanden eine enttäuschende Struktur vor. Nur in 47 der 2000 untersuchten Krankenhäuser

(entsprechend 2,3%) ließen sich spezielle Ernährungsteams ausfindig machen. Ein Großteil war in großen Universitätskliniken aktiv oder wurden hierüber an akademische Lehrkrankenhäuser angeschlossen. Die Studiauswertung ergab weiterhin, dass über 50% der zuständigen Mitglieder eines Ernährungsteams keinerlei ernährungsspezifische Zusatzqualifikation besaßen und ursprünglich einer anderen klinischen Haupttätigkeit nachgingen. Die Teams waren nicht als unabhängige operierende Gruppen aktiv, wie es beispielsweise in den USA der Fall ist, sondern setzten sich als interdisziplinäre Gruppe überwiegend aus Ärzten, Pflegepersonal und Diätassistenten zusammen. Lediglich 2% der Ärzte waren als Hauptverantwortliche eines Ernährungsteams tätig. Weiterhin wurden über 70% der Ernährungsteams aus Drittmitteln finanziert, was bedeutet, dass das Krankenhausfinanzierungssystem keine Mittel zur Verfügung stellte.

Viele europäische Krankenhäuser sind sich der Effektivität von Ernährungsteams nicht bewusst und vernachlässigen bis heute ihren Einsatz aus vielfältigen Gründen, meist finanzieller Art (Shang et al., 2005; Ravasco et al., 2004; Senkal et al., 2002). Eine Reihe aktueller Studien zeigen anhand laufender Ernährungsprojekte, welchen positiven Einfluss der Einsatz von Ernährungsteams auf unterschiedlichen Ebenen haben kann. Suchner et al. (2000) beschreiben, dass Ernährungsteams im Allgemeinen dazu beitragen, für den jeweiligen Patienten und seine Erkrankung die optimale Zusammensetzung einer geeigneten parenteralen und/oder enteralen Ernährung zu finden, um Komplikationsraten wie Wundheilungsstörung, verlängerte Krankenhausliegedauer, Morbidität und Mortalität zu senken. Shang et al. (2005) sehen in dem Einsatz spezieller Ernährungsteams eine hervorragende Möglichkeit, zum einen Patienten die wirklich eine Ernährungsunterstützung dringend benötigen, aus einem Kollektiv zu filtern und zum anderen die Effizienz einer Ernährung in den verschiedenen Krankenhausbereichen zu steigern. Die Ergebnisse ihrer Studie, die im Gesamten 3071 Krankenhäuser in Deutschland, Österreich und der Schweiz beobachtete, konnten trotz eines unausgereiften Systems zeigen, dass seit der Arbeitsaufnahme entsprechender Ernährungsteams die vorhergehenden Komplikationen um 88% sanken und Kosteneinsparungen von 98% verzeichnet werden konnten.

## 5 SCHLUSSFOLGERUNG

---

Durch die Kombination und frühe Anwendung einer enteralen und parenteralen aminosäurenreichen Ernährung konnte eine Stabilisierung der Laborparameter, speziell des Albumin- und der Cholinesterasewerte erreicht werden. Gleichzeitig verhielten sich die Patienten hämodynamisch normwertiger. Es kamen deutlich seltener Plasmaersatzpräparate und Katecholamine zum Einsatz. Gleichwohl sich das Outcome in beiden Zeiträumen nicht unterscheidet, ist das Albumin mit einem besseren Outcome assoziiert und spielt eine zentrale Rolle in der Ernährung neurochirurgischer Patienten.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

---

1. Acosta Escribano J.A., Carrasco Moreno R., Fernández Vivas M. et al. (2001): *Gastric enteral intolerance in mechanically ventilated patients with traumatic cerebral lesion*. Nutr Hosp, 16(6): S.262-267.
2. Andersen H.K., Lewis S.J., Thomas S. (2006): *Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications*. Cochrane Database Syst Rev, (4): CD004080.
3. de Aquilar-Nascimento J.E., Kudsk K.A. (2008): *Early nutritional therapy: the role of enteral and parenteral routes*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 11(3): S.255-260.
4. Aydin S., Ulusoy H., Usul H. et al. (2005): *Effects of early versus delayed nutrition on intestinal mucosal apoptosis and atrophy after traumatic brain injury*. Surg Today, 35(9): S.750-759.
5. Balestreri M., Czosnyka M., Hutchinson P. et al. (2006): *Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury*. Neurocrit Care, 4(1): S.8-13.
6. Barr J., Hecht M., Flavin K.E. et al. (2004): *Outcomes in critically ill patients before and after the implantation of an evidence-based management protocol*. Chest, 125(4): S.1446-1457.
7. Bistran B.R., Babineau T. (1998): *Optimal protein intake in critical illness*. Crit Care Med, 26(9): S.1476-1477.
8. Bortz J. (2005): Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, 6.Aufl. Springer Berlin.
9. Braga M., Gianotti I., Gentilini et al. (2001): *Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition*. Crit Care Med, 29(2): S.242-248.
10. Cerra F.B., Benitez M.R., Blackburn G.L. et al. (1997): *Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians*. Chest, 111(3): S.769-778.

11. Charoenkwan K., Phillipson G., Vutyavanich T. (2007): *Early versus delayed (traditional) oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 17(4): CD004508.
12. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers (1998): *Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials*. BMJ, 317(7153): S.235-240.
13. Corish C.A., Flood P., Kennedy N.P. (2004): *Comparison of nutritional risk screening tools in patients on admission to hospital*. Hum Nutr Diet, 17(2), S.133-139.
14. Charles A., Purtill M., Dickinson S. et al. (2008): *Albumin use in guidelines and outcome in a surgical intensive care unit*. Arch Surg, 143(10): S.935-939.
15. Clifton G.L., Robertson C.S., Choi S.C. (1986): *Assessment of nutritional requirements of head-injured patients*. J Neurosurg, 64(6): S.895-901.
16. Clifton G.L., Robertson C.S., Grossmann R.G. et al. (1984): *The metabolic response to severe head injury*. J Neurosurg, 60(4): S.687-696.
17. D'Andrea F., Riso S. (1999): *Nutrition in the head-injured patient*. Minerva Gastroenterol Dietol, 45(1): S.29-41.
18. Datta G., Gnanalingham K.K., van Dellen J. et al. (2003): *The role of parenteral nutrition as a supplement to enteral nutrition in patients with severe brain injury*. Br J Neurosurg, 17(5): S.432-436.
19. Deutschmann C.S., Konstantinides F.N., Raup S. et al. (1986): *Physiological and metabolic response to isolated closed-head injury. Part 1: Basal metabolic state: correlations of metabolic and physiological parameters with fasting and stressed controls*. J Neurosurg, 64(1): S.89-98.
20. Dörner K. (2003): *Referenzregister*. In: Klinische Chemie und Hämatologie, 5.Aufl., Thieme-Verlag Stuttgart New York: S.528-545.
21. Edington J., Boorman J, Durrant ER et al. (2000): *Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group*. Clin Nutr, 19(3): S.191-195.
22. Eker C., Asgeirsson B., Grände et al. (1998): *Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation*. Crit Care Med, 26(11): S.1881-1886.

23. Fan E., Stewart T.E. (2004): *Albumin in critical care: SAFE, but worth it's salt?* Crit Care, 8(5): S.297-299.
24. Finfer S., Bellomo R., Boyce N. et al. (2004): *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit.* N Engl J Med, 350(22): S.2247-2256.
25. Fullbrook P., Bonger A., Albarran J.W. (2007): *A European survey of enteral nutrition practice and procedure in adult intensive care units.* J Clin Nurs, 16(11): S.2132-2141.
26. Garrow J. (1994): *Starvation in Hospital.* BMJ, 308(6934): S.934.
27. Goeters C. (2008): *Parenteral, enteral or combined parenteral and enteral nutrition.* Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 43(7-8): S.534-538.
28. Gramlich L., Kichian K., Pinilla J. et al. (2004): *Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature.* Nutrition, 20(10): S.843-848.
29. Grenberg M.S. (2006): *Nutrition in the head-injured Patients.* In: Handbook of Neurosurgery, 6. Aufl., Thieme-Verlag New York: S.680.
30. Härtl R., Gerber L.M., Ni Q. et al. (2008): *Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury.* J Neurosurg, 109(1): S.50-56.
31. Heidegger C.P., Darmon P., Pichard C. (2008): *Enteral versus parenteral nutrition for the critically ill patient: a combined support should be preferred.* Curr Opin Crit Care, 14(4): S.408-414.
32. Heyland D.K. (2000): *Parenteral nutrition in the critically-ill patient: more harm than good?* Proc Nutr Soc, 59(3): S.457-466.
33. Heyland D.K., Dhaliwal R., Day A. et al. (2004): *Validation of the Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: results of a prospective observational study.* Crit Care Med, 32(11): S.2260-2266.
34. Hill G.L., Douglas R.G., Schroeder D. (1993): *Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery.* World J Surg, 62(732): S.925-928.
35. Hoffer L.J (2003): *Protein and energy provision in critical illness.* Am J Clin Nutr, 78(5): S.906-911.

36. Kampa U. (2006): *Frühe enterale Ernährung von Intensivpatienten*. Reutlinger Fortbildungstag 2006  
[http://www.zwai.net/pflege/Weiterbildung/Reviews/Reutlinger\\_Fortbildungstag/Reutlinger\\_Fortbildungstag\\_2006/Abstracts/Fruehe\\_enterale\\_Ernaehrung\\_von\\_Intensivpatienten](http://www.zwai.net/pflege/Weiterbildung/Reviews/Reutlinger_Fortbildungstag/Reutlinger_Fortbildungstag_2006/Abstracts/Fruehe_enterale_Ernaehrung_von_Intensivpatienten) (online am 19. August 2008).
37. Kao C.H., ChangLai S.P., Chieng P.U. et al. (1998): *Gastric emptying in head injured patients*. Am J Gastroenterol, 93(7): S.1108-1112.
38. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. (1985): *APACHE II: a severity of disease system*. Crit Care Med, 13(10): S.818-829.
39. Kreymann K.G., Berger M.M., Deutz et al. (2006): *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensiv care*. Clin Nutr, 25(2): S.210-223.
40. Kreymann K.G. (2008): *Early nutrition in critically care: a European perspective*. Curr Opin Nutr Metab Care, 11(2): S.156-159.
41. Krishnan J.A., Parce PB., Martinez A. et al. (2003): *Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes*. Chest, 124(1): S.297-305.
42. Kruizenga H.M., Van Tulder M.W., Seidler J.C et al. (2005): *Effectiveness and cost-effectiveness of early screening and treatment of malnourished patients*. Am J Clin Nutr, 82(5): S.1082-1089.
43. Lean M., Wiseman M. (2008). *Malnutrition in hospitals*. BMJ, 336(7639): S.290.
44. Lewis K.S., Whipple J.K., Michael K.A. et al. (1994): *Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain*. Am J Hosp Pharm, 51(12): S.1539-1554.
45. Lewis S.J., Andersen H.K., Thomas S. (2008): *Early enteral nutrition within 24 h of intestinal Surgery versus later commencement of feeding: A systematic review and Meta-analysis*. J Gastrointest Surg, [Epub ahead of print].
46. Madroszkiewicz D., Thor P., Moskala M. et al. (2005): *Effects of intracranial hypertension on gastric myoelectrical activity evaluated by using clinical and radiological symptoms*. Neurol Neurochir Pol, 39(1): S.41-48.
47. Marik P.E., Zaloga G.P. (2001). *Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review*. Crit Care Med, 29(12): S.2264-2270.
48. Max M. (2007): *Nutrition of the critical ill*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 42(9): S.592-599.

49. McGinnis C. (2002): *Parenteral nutrition focus. Nutrition assessment and formula composition.* J Infus Nurs, 25(1): S.54-64.
50. McWhirter J.P., Pennington C.R. (1994): *Incidence and recognition of malnutrition in hospital.* BMJ, 308(6934): S.945-48.
51. Minard G., Kudsk K.A. (1994): *Is early feeding beneficial? How early is early?* New Horiz, 2(2): S.156-163.
52. Moore F.A., Feliciano D.V., Andrassy R.J. et al. (1992): *Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications.* Ann Surg, 216(2): S.172-183.
53. Naber T.H., Schermer T., de Bree A. et al. (1997): *Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications.* Am J Clin Nutr, 66(5): S.1232-1239.
54. Nataloni S., Gentili P., Marini B. et al. (1999): *Nutritional assessment in head injured patients through the study of rapid turnover visceral proteins.* Clin Nutr, 18(4): S.247-251.
55. Norton J.A., Ott L.G., McClain C. et al. (1988): *Intolerance to enteral feeding in the brain-injured patient.* J Neurosurg, 68(1): S.62-66.
56. Ott L., Young B., Phillips R. et al. (1991). *Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance.* J Neurosurg, 74(5): S.738-742.
57. Pearl M.L., Valea F.A., Fischer M. et al. (1998): *A randomized controlled trial of early postoperative feeding in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery.* Obstet Gynecol, 92(1): S.94-97.
58. Perel P., Yanawaga T., Bunn F. et al. (2006): *Nutritional support for head-injured patients.* Cochrane Database Syst Rev, (4): CD001530.
59. Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J. (2005): *A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral nutrition versus early parenteral nutrition in hospitalized patients.* Crit Care Med, 33(1): S.213-220.
60. Pirlich M. (2004): *What is malnutrition?* Wien Klien Wochenschau, 116(17-18): S.575-578.
61. Pirlich M., Schütz T., Norman K. et al. (2006): *The German hospital malnutrition study.* Clin Nutr, 25(4): S.563-572.
62. Quirk J. (2000): *Malnutrition in critically ill patients in intensive care units.* Br J Nurs, 9(9): S.537-541.

63. Ravasco P., Martins P. Ruivo A. (2004): *Survey on the current practice of nutritional therapy in Portugal*. Clin Nutr, 23(3): S.437.
64. SAFE Study Investigator, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Australian Red Cross Blood Service et al. (2007): *Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury*. N Engl J Med, 357(9): S.974-984.
65. Schauder P. (2006): *Krankheitsassoziierte Unterernährung*. In: Schauder P., Ollenschläger G. (Hrsg) Ernährungsmethodik - Prävention und Therapie. Urban & Fischer Verlag, 3. Auflage (2006), München: S.559-562.
66. Schütz T., Valentini L., Herbst B. et al. (2006): *ESPEN guidelines on enteral nutrition - Summary*. Z Gastroenterol, 44(8): S.683-684.
67. Senkal M., Dormann A., Stehle P. et al. (2002): *Survey on structure and performance of nutrition-support teams in Germany*. Clin Nutr, 21(4): S.329-335.
68. Shang E., Suchner U., Dormann A. (2003): *Structure and Organisation of 47 nutrition support teams in Germany: a prospective investigation in 2000 German hospitals in 1999*. Eur J Clin Nutr, 57(10): S.1311-1316.
69. Shang E., Hasenberg T., Schlegel B. et al. (2005): *An European survey of structure and organisation of nutrition support teams in Germany, Austria and Switzerland*. Clin Nutr, 24(6): S.1005-1013.
70. Seenu V., Goel A.K. (1995): *Early oral feeding after elective colorectal surgery: it is safe*. Trop Gastroenterol, 16(4): S.72-73.
71. Simpson F., Doig G.S. (2005): *Parenteral vs. enteral nutrition in critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle*. Intensive Care Med, 31(1): S.12-23.
72. Suchner U. Dormann A., Hund-Wissner E. (2000): *Requirement for the structure and function of a nutritional support team*. Anästhesist, 49(7): S.675-684.
73. Sunderland P.M., Heilbrun M.P. (1992): *Estimating energy expenditure in traumatic brain injury: comparison of indirect calorimetry with formulas*. Neurosurgery, 31(2): S. 246-252.

74. Taylor S.J., Fettes S.B., Jewkes C. et al. (1999): *Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury*. Crit Care Med, 27(11): S.2525-2531.
75. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care (2000): *Nutrition*. J Neurotrauma, 17(6-7): S.539-547.
76. Teasdale G., Jennett B. (1974): *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 2(7872): S.81-84.
77. Van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Klinkenberg M., Thijs A. (2005): *Profile of the malnourished patient*. Eur J Clin Nutr, 59(10): S.1129-1135.
78. Vidal A., Iglesias M.J., Pertega S. et al. (2008): *Prevalence of malnutrition in medical and surgical wards of a university hospital*. Nutr Hosp, 23(3): S.263-267.
79. Weimann A., Braga M., Harsanyi L. et al. (2006): *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation*. Clin Nutr, 25(2): S.224-244.
80. Wilmore D.W., Smith R.J., O'Dwyer S.T. et al. (1988): *The gut: a central organ after surgical stress*. Surgery, 104(5): S.917-923.
81. Wøien H., Bjørk I.T. (2006): *Nutrition of the critically ill patient and effects of implementing a nutritional support algorithm in ICU*. J Clin Nurs, 15(2): S.168-177.
82. Young B., Ott L., Norton J. et al. (1985): *Metabolic and nutritional sequelae in the non-steroid treated head injury patient*. Neurosurgery, 17(5): S.784-791.

## 7 ANHANG

---

### 7.1 VERÖFFENTLICHUNGSVERZEICHNIS

Oertel M.F., Hauenschild A., Gruenschlaeger J., Mueller B., Scharbrodt W., Boeker D.K. (2009): *Parenteral and enteral nutrition in the management of neurosurgical patients in the intensive care unit.* J Clin Neurosci, 16(9): S.1161-1167.

Paper-Präsentation (04/2007)

“Parenteral and enteral nutrition in the management of neurosurgical patients in the intensive care unit.”; AANS (American Association of Neurological Surgeons), Washington, DC.

## 7.2 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD. DR. MED. MATTHIAS OERTEL zum einen für die Zuteilung des Themas, zum anderen für seine engagierte und hilfreiche Betreuung. Dafür dass er nie aufgehört hat, mir die unabwendbar wichtige Bedeutung der medizinischer Statistik für meine spätere Laufbahn als Arzt zu verdeutlichen. Für Ihre wertvolle Unterstützung und die zahlreichen Anregungen danke ich Ihnen vielmals!

FR. DR. ANNETTE HAUENSCHILD und HR. WERNER CASSEL, die ebenfalls für mich immer ansprechbar waren. Für die unterstützenden Worte und die große Hilfe werde ich immer dankbar sein! Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei JESSICA GRÜNSCHLÄGER bedanken, die im Rahmen unserer gemeinsamen Datenrecherche den größten Anteil bewältigt und verarbeitet hat. Ihr wünsche ich auf Ihrem zukünftigen beruflichen Weg viel Erfolg und alles Gute.

FR. UTE BIEHL, HR. DR. MARKUS BLOEMER und HR. DR. ANTON REISACHER möchte ich für die Hilfe im Archiv und der Generierung der Daten aus ICU Datasystem danken.

Desweiteren möchte ich besonders meiner Familie danken, die mein Rückhalt war und immer sein wird. Besonders meinen beiden Eltern DR. MED. ROLF MÜLLER und meiner Mutter HELGA für Ihre jahrelange Unterstützung und Zusprache wichtiger und hilfreicher Worte, sowie meinen beiden liebevollen Schwestern MELANIE und SIMONE.

KATHRIN SAURE, die mir in der Bearbeitung einiger Textabschnitte zur Seite stand und nicht zu vergessen, gleichfalls meinem engen Freund DR. JUR. PHILIPP STEIN.

Zuletzt einen liebevollen Dank an meine FRAU KIRSTEN, die mich seit Anbeginn meines Medizinstudiums mit allen Höhen und Tiefen begleitet und die mich gelehrt hat, im Leben stets positiv zu denken. Ihr verdanke ich das bisher größte Geschenk in meinem Leben.

Sydney und Gießen 2007 / 2008

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

---

Björn Henning Müller

## **ABSTRACT**

The iatrogenic malnutrition of neurosurgical patients in intensive care units (ICU) is an underestimated problem. It may cause a decrease in plasma albumin and oncotic pressure, leading to an increase in the amount of water entering the brain and increased intracranial pressure (ICP). This study was conducted to test the hypothesis that combined high-protein parenteral and enteral nutrition is beneficial for neurosurgical patients in ICU. A total of 202 neurosurgical patients in ICU (mean age +/- standard deviation, 56years +/- 16years; male : female = 1.2:1) were studied. Two consecutive 1-year time periods were compared, during which two different nutritional regimens were followed. In the first time period (Y1) patients were given a low-protein/high-fat formulation parenterally, followed by a standard enteral regimen. In the second time period (Y2) a protein-rich, combined parenteral and enteral diet was prospectively administered. The Glasgow Outcome Score was measured at 3-6 months after discharge. The following clinical parameters were recorded during the first 2 weeks after admission: ICP; albumin; cholinesterase (CHE); daily hours of ICP > 20 mmHg and cerebral perfusion pressure < 70 mmHg; and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score. It was found that overall albumin (32.4 g/L +/- 4.1 g/L vs. 27.5 g/L +/- 3.6 g/L) and CHE was higher during Y2, although the total energy supply, glucose and fat intake was lower. Higher GOS scores were seen when patients had lower APACHE II scores and received the Y2 nutritional regimen. During Y2, the total hours of ICP > 20 mmHg were fewer. With the Y2 nutrition, maintenance of adequate cerebral perfusion required less catecholamine medication and colloidal fluid replacement. Therefore, adequate nutrition is an important parameter in the management of neurosurgical patients in ICU.