

Aus der Klinik für Anästhesiologie – Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin

(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)

der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Sepsis, ein Notfall?!

Priorisierung von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock und die Bedeutung für die radiologische Diagnostik und die operativ/inter- ventionelle Herdsanierung im Vergleich zu anderen Notfällen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von: Maren Klare

geboren am: 24.11.1989

in: Osnabrück

Dekan: Prof. Dr. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. Matthias Gründling

2. Gutachter: PD Dr. Frank Bloos

Ort, Raum: Videokonferenz

Tag der Disputation: 20.12.2021

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	1
1.1 Die Epidemiologie der Sepsis.....	2
1.2 Definition im Wandel	3
1.3 Pathogenese und Pathophysiologie	6
1.4 Diagnose	8
1.4.1 Könnte es eine Sepsis sein?	8
1.4.2 Sepsisscreening	9
1.4.3 Infektionsdiagnostik	10
1.4.4 Sepsis-Scores	10
1.4.5 Fokussuche	12
1.5 Therapiestrategien.....	15
1.5.1 Kausale Therapie	15
1.5.2 Supportive und adjuvante Therapie	20
1.5.3 Sepsisbündel	20
1.6 Herleitung der Fragestellung	23
2. METHODEN.....	24
2.1 Erhebungszeitraum und Studienumgebung	24
2.2 Ethikvotum.....	25
2.3 Datenerhebung und -erfassung	25
2.4 Einzelparameter	27
2.4.1 Allgemeine Parameter	27
2.4.2 Sepsisbezogene Parameter.....	27
2.4.3 Parameter in Bezug auf die Fokussuche	28
2.4.4 Parameter in Bezug auf die Fokussanierung	28
2.4.5 Parameter zur Evaluation der Qualität des klinischen Sepsisverdacht.....	29
2.5 Verwendete Programme	29
2.5.1 Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung (SIQ)	29
2.5.2 Integrated Care Manager (ICM)	30
2.5.3 iSOFT Clinic Centre and iSOFT Radiology	30
2.6 Statistische Auswertung.....	30
3. ERGEBNISSE	31
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	31

3.1.1 Demographische Daten, Schweregradeinteilung und Outcome Parameter	31
3.1.2 Klinische Parameter	33
3.2 Bildgebungs- und interventionsbezogene Parameter	36
3.3 Zeiten für die CT-Diagnostik und die operativ/interventionelle Therapie	41
3.3.1 Zeiten für alle Patienten	41
3.3.2 Zeiten in Bezug auf die Krankenhausaufnahme im Vergleich zum Polytrauma.....	43
3.3.3 Zeiten in Bezug auf den Sepsiszeitpunkt	44
3.4 Einfluss relevanter Parameter in Bezug auf die unterschiedlichen Zeiträume.....	46
3.5 Logistische Regressionsanalyse	50
4. DISKUSSION	51
4.1 Priorisierung von Sepsispatienten	51
4.1.1 Der Ursprung des Problems	51
4.1.2 Das Bewusstsein für Sepsis in der Bevölkerung	52
4.1.3 Die Sepsisfrüherkennung im Krankenhaus	53
4.1.4 Die Rolle der interdisziplinären Kommunikation.....	55
4.1.5 Rolle der Pflegekräfte	56
4.1.6 Der Einfluss des Ortes der Diagnose	57
4.1.7 Die Bedeutung der Arbeitszeit.....	58
4.2 Diskussion der Zeiten bis zur CT-Diagnostik und Herdsanierung	60
4.2.1 Die Rolle der CT-Diagnostik.....	60
4.2.2 Zeit bis zur Herdsanierung.....	64
4.3 Kritische Betrachtungen zur vorliegenden Arbeit	71
4.3.1 Belastbarkeit der Ergebnisse.....	71
4.3.2 Methodendiskussion und Limitationen.....	71
4.4 Vorstellung meines Sepsis Algorithmus und Ausblick	73
4.4.1 Herleitung und theoretische Vorbetrachtungen	73
4.4.2 Vorstellung des Sepsis Algorithmus und Ausblick	76
5. ZUSAMMENFASSUNG	79
6. LITERATURVERZEICHNIS	80
7. ANHANG	94
7.1 Eidesstattliche Erklärung	94
7.2 Lebenslauf	95
7.3 Danksagung.....	96
7.4 Appendix	97

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Definition von SIRS, Sepsis, Schwere Sepsis und septischem Schock.....	5
Abbildung 2: SOFA-Score	11
Abbildung 3: National Early Warning Score (NEWS)	12
Abbildung 4: Sepsisbündel	21
Abbildung 5: Flowchart zur Datenerhebung	26
Abbildung 6: Verteilung Ort des Sepsisursprungs für das gesamte Patientenkollektiv	34
Abbildung 7: Verteilung Ort des Sepsisursprungs Überlebende	35
Abbildung 8: Verteilung Ort des Sepsisursprungs Verstorbene	35
Abbildung 9: Priorität der Anforderung.....	37
Abbildung 10: Qualität der Anforderung	38
Abbildung 11: Ort der Anforderung	38
Abbildung 12: Sepsiszeitpunkt	39
Abbildung 13: Zeitpunkt CT-/MRT-Diagnostik.....	39
Abbildung 14: Herdsanierung	39
Abbildung 15: Aufnahmezeitpunkt Polytrauma	40
Abbildung 16: CT-Zeitpunkt Polytraumapatienten	40
Abbildung 17: Erster Notfalleingriff Polytrauma	40
Abbildung 18: Vergleich der Zeiten von der CT bis zur Intervention in Abhängigkeit von der 28-Tage Letalität	42
Abbildung 19: Geschätzte 28-Tage Letalität in Abhängigkeit von der Zeitspanne von der CT bis zur Intervention.....	42
Abbildung 20: Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis CT-Anmeldung in Bezug auf die 28-Tage Letalität.....	45
Abbildung 21: Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis CT-Durchführung in Bezug auf die 28-Tage Letalität.....	45
Abbildung 22: Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis Intervention in Bezug auf die 28-Tage Letalität	46
Abbildung 23: Zeit von der CT-Anforderung bis zur CT-Durchführung in Bezug auf die Priorität der Anforderung	47
Abbildung 24: Zeit von der CT-Anforderung bis zur CT-Durchführung in Bezug auf die Qualität der Anforderung	48
Abbildung 25: Zeit von der CT-Anmeldung bis zur Durchführung in Bezug auf den Ort der Anforderung	48
Abbildung 26: Zeit von der CT-Durchführung bis zur Intervention in Bezug auf die Arbeitszeit	49
Abbildung 27: Zeit von der CT-Anmeldung bis zur Intervention in Bezug auf die Arbeitszeit	49

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Vergleich initialer diagnostischer Empfehlungen bei ausgewählten Notfällen.....	14
Tabelle 2: Überblick über relevante Studien zur Zeit bis zur Herdsanierung	17
Tabelle 3: Vergleich kausaler Therapieoptionen bei ausgewählten Notfällen	19
Tabelle 4: Übersicht Studienumgebung	24
Tabelle 5: Demographische Daten, Schweregradeinteilung und Outcome Parameter.....	32
Tabelle 6: Klinische Parameter.....	33
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der bildgebungs- und interventionsbezogene Parameter	36
Tabelle 8: Zeiten für alle Patienten.....	41
Tabelle 9: Zeiten in Bezug auf die Krankenhausaufnahme.....	43
Tabelle 10: Zeiten in Bezug auf den Sepsiszeitpunkt für alle Patienten	44
Tabelle 11: Ergebnisse der logistischen Regression.....	50

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
AG	Arbeitsgemeinschaft
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATLS	Advanced Trauma Life Support
AUROC	Area under receiver operating characteristic-(Kurve)
BK	Blutkultur
BPS	Best Practice Statement
CCT	Craniale Computertomographie
CIP	Critical Illness Polyneuropathie
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
DAMP	Damage Associated Molecular Patterns
DC	Damage Control
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DIC	Disseminierte intravasale coagulation
eFAST	extended Focused assessment with sonography for trauma
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
EKG	Elektrokardiogramm
EPIC	European Prevalence of Infection in Intensive Care
et al.	et ali/i/a/ae
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ETC	Early Total Care
FiO₂	fraction of inspired oxygen
FISH	Fluorescence-in-situ-hybridization
GCS	Glasgow Coma Scale
GSA	Global Sepsis Alliance
HF	Herzfrequenz
ICM	Integrated Care Manager
ID	Identifikations-(Nummer)

IDSA	Infectious Diseases Society of America
IHI	Institute for Healthcare Improvement
IL	Interleukin
IMC	Intermediate Care
INF-α	Interferon- α
INF-γ	Interferon- γ
INSEP	Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf Intensivstationen in Deutschland
IQR	interquartile range
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
ISS	Injury Severity Score
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinik Informationssystem
LBP	LPS-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption-Time of Flight Massenspektrometrie
MAD	arterieller Mitteldruck
MD-CT	Multidetektor Computertomographie
MEDUSA	Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics
Min.	Minuten
Mio.	Millionen
MODS	Multiorgan Dysfunction Syndrome
MRT	Magnetresonanztomographie
NEWS	National Early Warning Score
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOD-	nucleotide-binding oligomerization domain-(like receptors)
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

OR	Odds Ratio
PAMPs	Pathogen associated molecular patterns
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR-ESI/MS	Polymerase Chain Reaction-Electrospray Ionization Mass Spectrometry
PCT	Procalcitonin
p.o.	per os
PRP	pattern-recognition proteins
q-SOFA	quick-Sequential Organ Failure Assessment Score
RCT	randomized controlled trial
RR	Blutdruck [Riva-Rocci]
rt-PA	recombinant tissue-type plasminogen activator
RTS	Revised Trauma Score
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SepNet	Kompetenznetzwerk Sepsis
SIQ	Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom
SOP	Standard Operating Procedure
spp.	species [Pl.]
SSC	Surviving Sepsis Campaign
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
Tab.	Tabelle
TF	Tissue Factor
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
UK	United Kingdom
UMG	Universitätsmedizin Greifswald
USA	United States of America
VAC	Vacuum Assisted Closure- (Therapie)
vs.	versus
WHA	World Health Assembly
WHO	World Health Organization
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK

Laut dem medizinischen Wörterbuch Pschyrembel ist ein medizinischer Notfall ein „akuter, lebensbedrohlicher klinischer Zustand durch Störung der Vitalfunktionen oder Gefahr plötzlich eintretender, irreversibler Organschädigung infolge Trauma, akuter Erkrankung oder Intoxikation (1).“ Auch die Sepsis ist, „eigentlich unbestritten“ ein Notfall, bei dem sowohl eine unverzügliche Diagnostik, als auch eine adäquate zeitgerechte Therapie maßgeblichen Einfluss auf das Überleben haben (2–6).

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind aufgrund ihrer Häufigkeit, ihrer hohen Sterblichkeit, der hohen direkten und indirekten Kosten und insbesondere ihrer einschneidenden Folgen für die Lebensqualität Betroffener und ihrer Angehörigen ein relevantes Thema auf Intensivstationen weltweit (7–9). Aufgrund dieser hohen gesundheitspolitischen und ökonomischen Relevanz rückt das Krankheitsbild der Sepsis immer weiter in den Vordergrund des öffentlichen Interesses und wurde erstmals 2017 auf Forderung der Global Sepsis Alliance (GSA) von der World Health Assembly (WHA) als vorrangig zu bekämpfendes Gesundheitsproblem eingestuft (10). Wie kann es dennoch sein, dass beispielsweise ein Polytraumapatient unmittelbar nach Eintreffen in der Klinik eine strukturierte und prioritätenorientierte Diagnostik und lebensrettende Therapie erhält, während ein Sepsispatient, noch immer schlecht triagiert, aufgrund „banaler Grippe-symptome“ in der Notaufnahme wartet oder erst gar nicht in das Krankenhaus eingewiesen wird? Die im Jahr 2016 erschienene internationale Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign gibt in Bezug auf die bildgebende Diagnostik und die operativ/interventionelle Therapie folgende Empfehlung: „We recommend that a specific anatomic diagnosis of infection requiring emergent source control be identified or excluded as rapidly as possible in patients with sepsis or septic shock, and that any required source control intervention be implemented as soon as medically and logistically practical after the diagnosis is made (BPS)(4).“ Es erscheint fragwürdig, ob eine unkonkrete Formulierung wie „so schnell wie medizinisch und logistisch möglich“ einem medizinischen Notfall im hektischen klinischen Alltag tatsächlich gerecht werden kann. Dabei kann schon die einfache Frage: „Könnte es eine Sepsis sein (11)?“ Leben retten. Folglich sollte gelten: „Ein kritisch Kranker mit unspezifischen Sepsiszeichen und beginnendem Organversagen gilt solange als potentieller Sepsispatient, bis das Gegenteil bewiesen ist (12).“ Daraus folgt einerseits, dass nach einer Sepsis aktiv gescreent werden muss und andererseits, dass eine Art protokollbasierter Algorithmus, wie er beispielsweise beim Polytrauma bereits existiert, diesen Prozess strukturieren und damit beschleunigen sollte.

1.1 Die Epidemiologie der Sepsis

Trotz intensiver Forschung gelang es bisher nicht, die zunehmende Inzidenz und die nach wie vor hohe Letalität der Sepsis zu beherrschen. Laut der Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet, 2006) ist die Sepsis die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (13). Dies bestätigen auch Fleischmann et al. in ihrer 2015 veröffentlichten Analyse (14). Seymour et al. errechneten in einem Vergleich verschiedener Notfälle höhere Inzidenzen für die Sepsis als für den Myokardinfarkt oder den Schlaganfall (15). Fleischmann et al. konnten in ihrer 2016 veröffentlichten Arbeit einen Anstieg der Fallzahlen um durchschnittlich 5,7% pro Jahr von 200535 im Jahr 2007 auf 279530 Fälle im Jahr 2013 zeigen (8). Dies bedeutet für diesen Zeitraum eine Zunahme der adjustierten Krankenhausrate von 256 auf 335 Sepsisfälle pro 100000 Einwohner. Für die Sepsis wurde für diesen Zeitraum ein leichter Rückgang der Krankenhaussterblichkeit auf 24,3% beobachtet. Die Krankenhaussterblichkeit der schweren Sepsis wurde für das Jahr 2013 mit 43,6% angegeben, die des septischen Schocks mit 58,8%. Absolut gesehen starben im Jahr 2013 in Deutschland 67849 Menschen an einer Sepsis (8). Die Sepsis ist hier im Vergleich zu anderen Notfällen führend. Das statistische Bundesamt erhob für das Jahr 2015 49210 Sterbefälle durch einen Myokardinfarkt, 15770 für den Schlaganfall und 3688 durch Transportunfälle (16). Die ebenfalls im Jahr 2016 erschienene prospektive, multizentrische INSEP-Studie umfasst 11883 Patienten auf 133 Intensivstationen in insgesamt 95 deutschen Krankenhäusern. Die Autoren errechneten eine Inzidenz für Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock von 11,64 (95% KI; 10,51–12,86) pro 1000 Intensivtage. Die Intensivsterblichkeit lag für diese Patientengruppe bei 34,3% im Vergleich zu 6% für Patienten ohne Sepsis (17). Der internationale Vergleich epidemiologischer Daten ist aufgrund unterschiedlicher Klassifikationssysteme schwierig. Im Rahmen einer Metaanalyse aus sieben Industrienationen für die Jahre 1979 bis 2015 konnten Fleischmann et al. die globale Bedeutung der Sepsis deutlich herausstellen. Insgesamt schätzten die Autoren eine jährliche Gesamtzahl von 31,5 Mio. Patienten mit Sepsis, die zu etwa 5,3 Mio. Todesfällen pro Jahr führt. Die Krankenhaussterblichkeit der Sepsis betrug 17%, die der schweren Sepsis 26%. (7). In der aktuellen, im Jahr 2020 vorgestellten Global Burden of Disease Studie, wurde für das Jahr 2017 eine Gesamtzahl von weltweit 48,9 Millionen Sepsispatienten geschätzt. Trotz insgesamt sinkender Sterblichkeitsraten wurden für das Jahr 2017 elf Millionen Todesfällen durch Sepsis gemeldet (18). Die Gründe für die steigende Inzidenz sind vielfältig. Eine Sepsis kann jede Patientengruppe jeglichen Alters betreffen. Allen voran ist hier der demographische Wandel zu nennen, der mit Multimorbidität und einer Maximaltherapie bis ins hohe Alter vergesellschaftet

ist. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Patienten, die infolge chronischer Erkrankungen lebenslang immunsupprimierende Therapien erhalten. Ebenso führt eine vermehrte Kodierung, nicht zuletzt aufgrund finanzieller Anreize, zu steigenden Sepsiszahlen (8). Fleischmann et al. gaben für das Jahr 2013 für Deutschland geschätzte Gesamtkosten von rund 9,1 Milliarden Euro für die Krankenhausbehandlung von Patienten mit Sepsis an. Dies entspricht bereits 3% des nationalen Gesundheitsbudgets. Jeder Patient verursacht schätzungsweise Krankenhauskosten von ca. 36000 €. Nicht enthalten sind darin indirekte Kosten durch beispielsweise Langzeitbeatmung oder Produktivitätsausfall (14). Eine Studie von Moerer et al. aus dem Jahr 2007 errechnete aus einer Gruppe von 51 Intensivstationen die intensivmedizinischen Behandlungskosten. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Sepsis signifikant höhere Tageskosten aufwiesen als Patienten ohne Sepsis (1090 € ± 422 vs. 745 € ± 255 (p<0.001) (19). Das Outcome der Sepsis wird in Studien häufig an der 28- oder 90-Tage Letalität gemessen. Weniger Berücksichtigung findet dabei das Langzeitoutcome und die für jeden einzelnen Patienten überaus wichtige gesundheitsbezogene Lebensqualität. Winters et al. beschrieben je nach Ausprägungsgrad der Erkrankung eine Langzeitsterblichkeit im ersten Jahr von bis zu 43% und nach fünf Jahren von bis zu 53% (9). Lemay et al. konnten in ihrer Studie 2014 für Patienten mit schwerer Sepsis eine Sterblichkeit von 31% im ersten Jahr und 43% im zweiten Jahr feststellen (20). Shankar-Hari et al. konnten zeigen, dass im ersten Jahr nach einer Entlassung aus dem Krankenhaus weitere 15% der Sepsis Überlebenden verstarben. In den darauffolgenden vier Jahren verstarben jährlich weitere 6-8% (21). Eine abgeschwächte Immunabwehr, Dialysepflichtigkeit, permanente Sauerstoffinsufflation, schwere Gefühlsstörungen und Schmerzsyndrome in Form einer sogenannten Critical Illness Polyneuropathie (CIP) oder sogar die Amputation ganzer Gliedmaßen sind nur einige der Folgen einer Sepsis (9, 22). Viele Patienten können trotz langer Rehabilitationsaufenthalte nicht in ihren gewohnten Alltag sowie ihren alten Beruf zurückkehren. Yende et al. betrachteten das Outcome von zuvor gesunden Patienten sechs Monate nach ihrer Sepsis. Sie gaben an, dass ein Drittel der Überlebenden nicht mehr in der Lage war, ein unabhängiges Leben zu führen (23). Das Ausmaß der Sepsis und des langen Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes auf die psychische Gesundheit des Patienten lässt sich dabei oft nur erahnen. Viele Patienten leiden noch Jahre unter posttraumatischen Belastungsstörungen und Depressionen (9, 24, 25).

1.2 Definition im Wandel

Schon Hippokrates beschrieb 400 Jahre vor Christus eine Erkrankung, die als Folge einer Verwundung in Verbindung mit Fieber auftritt und häufig zum Tod führt. Laut seiner Hypothese

sind eine Fäulnis der Gewebe und dadurch freigesetzte Gifte für die systemische Reaktion auf die lokale Verletzung verantwortlich. Ein neuer Erklärungsansatz wurde erst 1860 von Pasteur und Koch durch den Nachweis von Bakterien geliefert. Die erste, unserem heutigen Verständnis von Sepsis entsprechende Definition stammt von Hugo Schottmüller aus dem Jahr 1914. Unter Einbezug der neuen Erkenntnisse über einen infektiösen Fokus schrieb er: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, [daß] durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden (26)“. Mit dieser pathophysiologisch ausgerichteten Definition wurden die Weichen für die Entwicklung wissenschaftlich fundierter Behandlungskonzepte gestellt. In diesem Zusammenhang muss auch die Entdeckung des Penicillins durch Flemming im Jahr 1928 genannt werden, wodurch erstmalig die Möglichkeit bestand, bakterielle Infektionskrankheiten kausal zu behandeln (26). Es besteht Einigkeit darüber, dass es eine einheitliche Definition geben muss, da diese sowohl für die Forschung und den internationalen Vergleich als auch für die tägliche klinische Arbeit von großer Bedeutung ist. Nur eine Definition, die eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität besitzt, ermöglicht eine schnelle und adäquate Therapie. Die große Heterogenität des Krankheitsbildes machte die Vergleichbarkeit damals und macht sie auch heute noch schwierig. Im Jahr 1992 erwirkte die erste Internationale Konsensuskonferenz, bestehend aus dem American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM), die erste einheitliche Definition (post hoc „Sepsis-1“). Eine wichtige Grundlage für diese bildet das Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS). Es bezeichnet eine körpereigene entzündliche Abwehrreaktion des Gesamtorganismus und beinhaltet die in Abbildung 1 dargestellten Kriterien. Dabei ist diese zunächst unabhängig von einer Infektion und kann auch im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks, einer Pankreatitis, eines Polytraumas, schwerer Verbrennungen oder infolge hoher Blutverluste auftreten. Eine Sepsis bezeichnet das Vorliegen einer durch Mikroorganismen hervorgerufenen Infektion in Verbindung mit mindestens zwei SIRS-Kriterien.

Von einer schweren Sepsis spricht man bei zusätzlicher Manifestation eines Organversagens. Mindestens eine der folgenden Organdysfunktionen tritt dabei erstmalig auf:

- Akute Enzephalopathie: Eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl ≤ 100000 /mm. Akute Blutungen und immunologische Ursachen müssen dabei ausgeschlossen werden.

- Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 75$ mmHg unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von ≤ 250 mmHg unter Sauerstoffapplikation. Manifeste Herz- oder Lungenerkrankungen müssen dabei ausgeschlossen werden.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤ 0.5 ml/kg/h für wenigstens zwei Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das Doppelte oberhalb des lokal üblichen Referenzbereichs.
- Metabolische Azidose: Basenüberschuss ≤ -5 mmol/l oder ein Laktatwert höher als das Anderthalbfache des lokal üblichen Referenzbereichs.

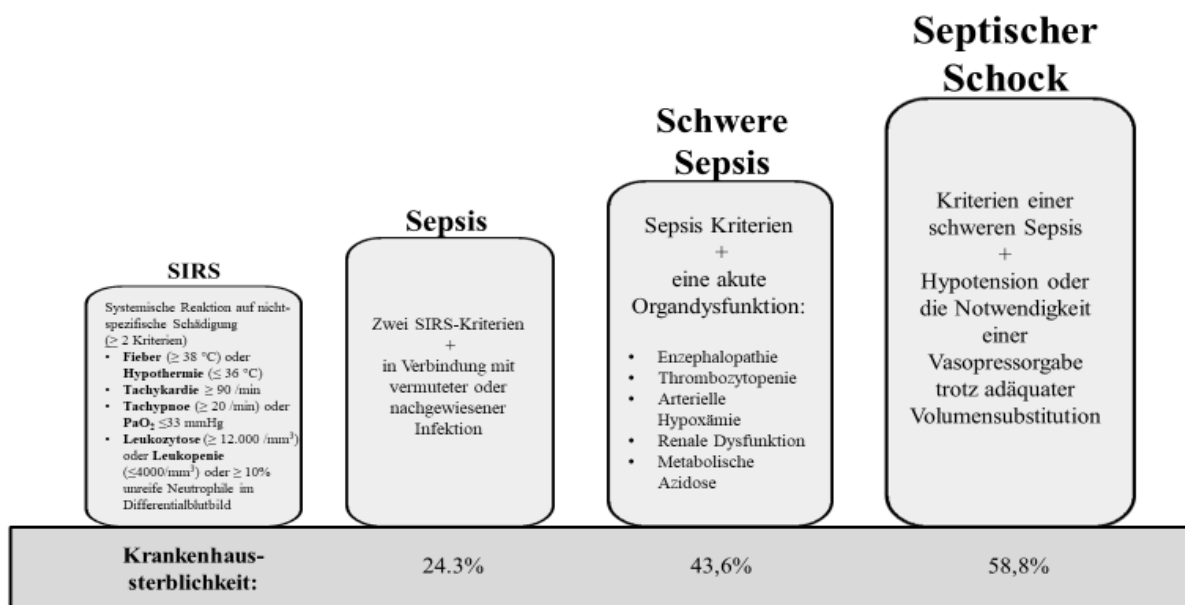


Abbildung 1: Definition von SIRS, Sepsis, Schwere Sepsis und septischem Schock (eigene Abbildung modifiziert nach ACCP/SCCM Konsensus Konferenz (2), (8))

Ein septischer Schock liegt vor, wenn eine Hypotonie (systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg) für mindestens eine Stunde anhält oder der Einsatz von Vasopressoren notwendig ist, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den mittleren arteriellen Blutdruck ≥ 65 mmHg zu halten. Dabei besteht die Hypotonie trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären (2). Aufgrund der Kritik über eine zu geringe Spezifität der SIRS-Kriterien wurden die Sepsiskriterien 2001 überarbeitet und um einen Katalog von zusätzlichen Symptomen und Laborparametern erweitert (post hoc „Sepsis-2“) (27, 28). Im Zuge genauerer Erkenntnisse in der Pathophysiologie der Sepsis wurden vor allem die SIRS-Kriterien in Frage gestellt. Diese waren zwar sensitiv, jedoch weiterhin nicht ausreichend spezifisch. So konnten Kaukonen et al. zeigen, dass jeder achte Patient weniger als zwei SIRS-Kriterien aufwies und damit nicht als septisch erkannt wurde, obwohl bei ihm bereits eine schwere Sepsis vorlag (29). Im Jahr 2016 erwirkte

eine dritte internationale Konsensuskonferenz, bestehend aus der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) die Sepsis-3 Definition. Die SIRS Kriterien sollen in Zukunft zwar weiterhin zum Erkennen einer Infektion herangezogen, aber für die Diagnosestellung der Sepsis an sich nicht mehr verwendet werden. Auch der Begriff schwere Sepsis entfällt. Die Sepsis wird nun definiert als lebensbedrohliche Organdysfunktion, aufgrund einer fehlregulierten Antwort des Körpers auf eine Infektion. Damit wird das Organversagen und das damit verbundene Ausmaß des Gewebeschadens als prognosebestimmendes Ereignis in den Vordergrund gerückt. Darüber hinaus schließt der Begriff „dysreguliert“ sowohl die hyperinflammatorische als auch eine immunsuppressive Komponente ein. Eine Sepsis liegt vor, wenn zusätzlich zu einer Infektion der SOFA-Score (Sepsis-related organ failure assessment score, Abb.2) eine Verschlechterung um mehr als zwei Punkte zeigt. Dies geht mit einer Krankenhaussterblichkeit von über 10% einher. Der septische Schock ist eine Unterform der Sepsis, der mit einer deutlich höheren Krankenhausletalität (bis zu 40%) einhergeht. Er ist durch einen Zustand persistierender Hypotension mit kontinuierlichem Vasopressorenbedarf und einem Serumlaktatspiegel größer als 2 mmol/l gekennzeichnet. Damit findet ein Paradigmenwechsel statt, denn es wird von der bisherigen Annahme, immunologische Reaktionen seien allein krankheitsbestimmend, Abstand genommen. Vielmehr kommt es durch die dysregulierte Wirtsantwort zu einer global zu sehenden Homöostasestörung, sowohl auf immunologischer als auch zellulärer, metabolischer und kardiozirkulatorischer Ebene (30).

1.3 Pathogenese und Pathophysiologie

Bei einer Sepsis kommt es zu einer fehlregulierten Antwort des Körpers auf eine Infektion. Vincent et al. betrachteten im Rahmen der EPIC-III-Studie insgesamt 15202 Intensivpatienten in 88 verschiedenen Ländern. Es zeigte sich, dass der häufigste Infektionsfokus mit 60,1% in der Lunge lokalisiert war, gefolgt vom intraabdominellen Fokus mit 18,3%. An dritter Stelle folgte allgemein die Blutstrominfektion mit 15,2%. Dabei wiesen 67,3% der Patienten eine Infektion durch gramnegative sowie 37% durch grampositive Erreger und 16,4% durch Pilze auf (31). Im Rahmen der EPIC-II-Studie im Jahr 2007 wurden als häufigste gramnegative Erreger *Escheria coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella* und als häufigste grampositive Erreger *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus pneumoniae* gefunden (32). Das Ziel der angeborenen Immunreaktion ist es, die zunächst lokale Infektion zu begrenzen und mit Hilfe verschiedenster Mechanismen eine Gewebereparatur herbeizuführen, um letztendlich den ursprünglichen und vollständigen Funktionszustand wiederherzustellen. Im Normalfall besteht bei der Immunreaktion ein Gleichgewicht zwischen der pro- und der

antiinflammatorischen Antwort. Läuft, wie im Falle der Sepsis, die proinflammatorische Aktivierung überschießend ab, führt dies im Rahmen einer sogenannten Hyperinflammation auch zu Schäden an körpereigenen und fokusunabhängigen Organen und kann in ein Multiorganversagen münden. Zudem kommt es sowohl parallel als auch zeitlich versetzt zu einer antiinflammatorischen Reaktion mit Ausschüttung von Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-10 (IL-10), woraus eine Immunsuppression resultiert. Die bestehende Immunparalyse wiederum begünstigt sowohl das Voranschreiten als auch eine mögliche zusätzliche Zweitinfektion und verschlechtert die Prognose deutlich (33). Die fulminante Entzündungsreaktion findet unabhängig vom Erregertyp statt. Verschiedenste Erregerbestandteile werden in ihrer Gesamtheit als „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) zusammengefasst, die wiederum vom Wirt über „pattern-recognition proteins“ (PRP) erkannt werden. Hierbei handelt es sich um membranständige und intrazelluläre Rezeptoren (z.B. Toll-like receptor (TLR), NOD-like receptors), die über eine Signaltransduktion mit Hilfe von Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen bewirken. Diese sind u.a. Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interferon- γ (IFN- γ). Im Sinne einer sich selbst verstärkenden Kaskade kommt es im Folgenden zur Aktivierung weiterer Systeme wie dem Gerinnungs-, dem Komplement- und dem Kallikrein/Kinin-System sowie zur Ausschüttung weiterer sekundärer Mediatoren (33). In ihrer Gesamtheit führen diese Mediatoren zu einer endothelialen und kardiozirkulatorischen Dysfunktion, einem Verlust der Gerinnungskontrolle und zur Apoptose. Insbesondere das Stickstoffmonoxid (NO) sowie die von aktivierten Leukozyten freigesetzten großen Mengen zytotoxischer Substanzen („respiratory burst“) bewirken eine Endotheldysfunktion. Daraus resultiert einerseits ein Verlust der Barrierefunktion, die einen wichtigen Schutz vor der Invasion der Erreger und deren Verteilung im Körper darstellt und andererseits kommt es infolge des Kapillarlecks zur Bildung von Ödemen und daraus folgendem intravasalen Volumenmangel. Gleichzeitig verursacht insbesondere das Stickstoffmonoxid eine Vasodilatation, die mit dem schon bestehenden intravasalen Volumenmangel in eine Hypotonie mündet und letztlich zu einer Verschlechterung der Gewebepfusion führt. In Verbindung mit der durch ein Lungenödem bestehenden verminderten Sauerstoffaufnahme und der zusätzlichen Sauerstoffverteilungsstörung im Rahmen einer septischen Kardiomyopathie kommt es zunehmend zu einer Mikrozirkulationsstörung mit Gewebhypoxie (33, 34). Diese wird verschlechtert durch die disseminierte intravasale Gerinnung. Die durch Zytokininduktion bewirkte verstärkte Expression des Tissue Factors auf Makrophagen, Monozyten und Endothelzellen führt zur Aktivierung des extrinsischen Weges der Gerinnung. Parallel

kommt es durch Bradykinin und mikrobielle Toxine zur Aktivierung des intrinsischen Gerinnungsweges. Bei gleichzeitiger Hemmung natürlicher Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin und Protein C/S kommt es zur Bildung mikrovaskulärer Thromben. Diese verstärken die Mikrozirkulationsstörung und begünstigen die Bildung von Nekrosen. Im Verlauf folgen durch den massiven Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, der durch ein häufig auftretendes Leberversagen weiter unterstützt wird, spontan ausgelöste Blutungen (35). Zuletzt kann durch unterschiedliche proinflammatorische Mediatoren auch direkt eine Apoptose und damit unabhängig von der Gewebhypoxie ein Zelluntergang eingeleitet werden (33). In ihrer Gesamtheit führen die genannten Faktoren zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch, welches letztlich über die Gewebhypoxie in ein Versagen einzelner oder mehrerer Organe (Multiorgan Dysfunction Syndrome, MODS) mündet. Häufig sind hier die Nieren (akutes Nierenversagen), die Lunge (ARDS), das Herz (septische Kardiomyopathie), der Magen-Darm-Trakt (paralytischer Ileus), die Leber (Schockleber) und das Gehirn (hypoxische Enzephalopathie) betroffen. Jegliche Überlegungen im Rahmen der Sepsistherapie liegen in der Pathophysiologie begründet. Sie zeigen, dass ausschließlich eine schnelle und vollständige Sanierung der noch im Stadium der lokalen Entzündung befindlichen Infektion zu einer vollständigen Wiederherstellung des Funktionszustandes führt und die sich andernfalls selbst verstärkende beschriebene Kaskade durchbrechen kann (36, 37).

1.4 Diagnose

Die Sepsisdiagnose ergibt sich aus der Sepsisdefinition und den in Abbildung 1 und 2 dargestellten Kriterien. Grundlage für die Diagnose ist der Nachweis, dass die beobachteten klinischen Veränderungen auf dem Boden einer Infektion stattfinden.

1.4.1 Könnte es eine Sepsis sein?

Eine Sepsis kann nahezu jeden Patienten jeglichen Alters und damit jede Fachrichtung betreffen. Das Krankheitsbild der Sepsis zeigt insgesamt eine große Heterogenität, die Sepsispatienten darüber hinaus eine große interpersonelle Variabilität. Zurzeit existiert kein eindeutiger Parameter, der sowohl dem ambulanten als auch dem klinischen Bereich gleichermaßen zugänglich ist und eine Sepsis im frühen Stadium zuverlässig erkennen kann. Der wohl simpelste und zugleich schwierigste Teil ist, die Sepsis als Diagnose in Betracht zu ziehen. Die 2012 von Dr. Ron Daniels gegründete Organisation The UK Sepsis Trust hat das Ziel, die vermeidbaren Todesfälle durch eine Sepsis zu senken. Im Rahmen einer großen Kampagne unter dem Slogan: „Just Ask: Could it be sepsis?“ konnten sie die Bekanntheit des Krankheitsbildes in der

Bevölkerung um 28% steigern (11). Auch im Rahmen der WHO Resolution wird gefordert, den Namen Sepsis sowohl im interdisziplinären Gespräch als auch in der Kommunikation mit dem Patienten und seinen Angehörigen zu nennen, um das Krankheitsbild in der Öffentlichkeit populärer zu machen (10). In der Universitätsmedizin Greifswald hängt am Haupteingang, analog zu dem Slogan aus England, ein großes Plakat mit der Aufschrift: „Eine einfache Frage kann Leben retten: Könnte es eine Sepsis sein?“

1.4.2 Sepsisscreening

Auch in Fachkreisen gehören Verzögerungen in der (Früh-) Erkennung zu den Hauptproblemen im Umgang mit Sepsispatienten. Um dies zu verbessern, empfehlen sowohl die nationalen als auch die internationalen Leitlinien, ein gezieltes Sepsis Screening zu etablieren (4, 38). Alberto et al. haben in einem Review den aktuellen Stand der Forschung zum Screening auf Normalstationen zusammengefasst. Sie verglichen dafür sechs verschiedene Screeningtools. Insgesamt wurden mehrheitlich computerbasierte Warnsysteme analysiert. Die verschiedenen Tools nutzen Vitalzeichen und Laborwerte oder deren Kombination. Eine wichtige Grundlage dieser stellen die SIRS-Kriterien dar. Die Erhebung der Daten erfolgt größtenteils durch das Krankenpflegepersonal, wobei die Werte zum Teil kontinuierlich, zum Teil im Intervall erfasst wurden. Angefangen vom ersten Kontakt über die kontinuierliche Erfassung und fortlaufende Dokumentation bis zur Initiierung protokollbasierter und standardisierter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, begleitet das Pflegepersonal den gesamten Prozess. Sie sind darüber hinaus die zentrale Schnittstelle der interdisziplinären Kommunikation. Von zukünftiger Bedeutung könnte auch die mit dem Screening verknüpfte Etablierung eines computergestützten Frühwarnsystems sein. Dies registriert beispielsweise die Kombination aus verschiedenen Vital- und Laborwerten und aktiviert anschließend eine Alarmierungskette, die den verschiedenen beteiligten Berufsgruppen Informationen zur Evaluation übermittelt. Für diese steht ihnen eine vorgegebene Zeit zur Verfügung, sodass eine umgehende Initiierung weiterer Diagnostik und folglich auch zeitnahe Therapie gewährleistet werden kann (39). Auch Hecker und Schmoch et al. haben in ihren Review-Artikeln zur intraabdominellen Sepsis die Bedeutung eines kontinuierlichen Screenings sowie die Bedeutung einer abgestimmten interdisziplinären Kommunikation hervorgehoben (40, 41). Moore et al. konnten mit ihrem zwölfstündlich zu erhebenden, papierbasierten Screening mit anschließendem Sepsisprotokoll eine Sterblichkeitsreduktion von 35% auf 23% erreichen (42). Auch Jones et al. verzeichneten mit ihrem gesundheitspolitisch unterstützten, zweistufigen Screening und Behandlungstool eine Sterblichkeitsreduktion von 29,7% auf 21,1% (43).

1.4.3 Infektionsdiagnostik

Trotz der geforderten scorebasierten Diagnosestellung bilden eine ausführliche Anamnese und eine gründliche klinische Untersuchung weiterhin die Grundlage für eine gezielte und effiziente Diagnostik. Der klinische Verdacht sollte bei Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Hypothermie, Tachypnoe, Tachykardie, verminderter Diurese oder blass-grauem Hautkolorit gestellt werden. Ein außergewöhnlich schweres Krankheitsgefühl im Rahmen unspezifischer Allgemeinsymptome und ein veränderter mentaler Status (Somnolenz, Verwirrtheit) geben oft erste Hinweise (44). Diese Symptome lassen sich direkt von der Pathophysiologie (s.o.) der Sepsis ableiten. Sie sind allerdings unspezifisch und beginnen meist schleichend. Vergleicht man dies mit anderen Notfällen, wird deutlich, dass bei diesen die schnelle Diagnosestellung häufig erheblich durch die plötzlich eintretende, offensichtlich erkennbare sowie hoch akut verlaufende Symptomatik erleichtert wird. Beispiele sind hier die Sprach- und Sprechstörung, sowie Lähmungen im Falle des Schlaganfalls und der als lebensbedrohlich empfundene Brustschmerz eines Myokardinfarktes (45). Eine umstrittene Rolle spielen Biomarker. Ausgenommen des Laktatwertes (46) sollen Biomarker wie die Leukozytenzahl, das C-reaktive Protein (CRP), das Procalcitonin (PCT) oder die Interleukine (IL) zwar weiterhin den Verdacht auf eine Infektion stützen, zur letztendlichen Diagnosestellung einer Sepsis allerdings nicht berücksichtigt werden. Laut Parlato et al. ist keiner dieser Parameter, allein oder in Kombination, in der Frühphase der Sepsis ausreichend sensitiv oder spezifisch. Dadurch kann weder eine Sepsis sicher diagnostiziert noch diese gegen andere Erkrankungen abgegrenzt werden (47).

1.4.4 Sepsis-Scores

Die Diagnose der Sepsis wurde bisher durch eine Kombination aus Vitalparametern, Laborwerten, hämodynamischen Parametern und Organdysfunktionen gestellt (Abb.1). Da im Zuge der Sepsis-3 Definition die Organdysfunktion eine zentrale Rolle einnimmt, wird nun der SOFA-Score zur letztendlichen Diagnosestellung herangezogen. Seit 2016 liegt eine Sepsis dann vor, wenn der SOFA-Score eine Verschlechterung um zwei Punkte zeigt und dies in Verbindung mit einer Infektion steht. Der SOFA-Score (Abb.2) stuft sechs Organsysteme (Atmung, Koagulation, Leber-, Herzkreislauf-, Gehirn- und Nierenfunktion) nach vier Schweregraden ein (30). Dieser war laut einer Studie von Seymour et al. den SIRS-Kriterien im Hinblick auf die Vorhersage der Letalität signifikant überlegen (AUROC 0,74 (SOFA) vs. 0,64 (SIRS)) (48). Bei Patienten ohne bisherige Organdysfunktion soll ein Ausgangswert von null angenommen werden (30). Eine genaue Verfahrensweise für die Beurteilung von Patienten mit schon bestehenden Organdysfunktionen wie z.B. einer Niereninsuffizienz oder einer COPD (chronic

obstructive pulmonary disease), die ohnehin ein höheres Risiko für eine Sepsis und einen komplikationsbehafteten Verlauf haben, bleibt zunächst offen. Problematisch zeigt sich an dieser Stelle die auf den klinischen oder sogar intensivmedizinischen Bereich beschränkte Anwendung. Darüber hinaus ist fraglich, ob nicht ein Diagnoseinstrument, welches bereits Organdysfunktionen und damit verbundene Endorganschäden in Kauf nimmt, die Gefahr einer Therapieverzögerung mit sich bringt (40, 49, 50).

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , kPa	≥53.3	<53.3	<40	<26.7 with respiratory support	<13.3 with respiratory support
Coagulation					
Platelets, x10 ⁹ /L	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, μmol/L	<20	20–32	33–101	102–204	>204
Cardiovascular					
MAP, mm Hg	≥70	<70			
Catacholamine dose, μg/kg/min			Dopamine <5 or dobutamine	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
Central nervous system					
GCS	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, μmol/L	<110	110–170	171–299	300–440	>440
Urine output, ml/day				<500	<200

GCS, Glasgow Coma Scale; MAP, mean arterial pressure.

A change in score of 2 or more in the presence of infection is a diagnosis of sepsis. This must prompt the clinician to initiate sepsis management bundles.

Reproduced from Singer *et al.*⁸

Abbildung 2: SOFA-Score (51)

Als mögliche Lösung wurde der quick SOFA (q-SOFA) eingeführt. Der q-SOFA umfasst mit der Atemfrequenz (≥ 22 /min), dem systolischen Blutdruck (≤ 100 mmHg) und dem veränderten Mentalstatus drei einfach zu erhebende Parameter. Erfüllt ein Patient mehr als zwei Kriterien, soll eine Untersuchung auf eine Organdysfunktion, eine Einleitung oder Eskalation der Therapie oder die Kontaktaufnahme zur klinischen und ggf. intensivmedizinischen Versorgung stattfinden (30). Seymour *et al.* zeigten bei Patienten mit zwei oder mehr Punkten im q-SOFA einen 3-14 fachen Anstieg der Krankenhausletalität, verglichen mit Patienten, die weniger als zwei Kriterien erfüllten (48). Freund *et al.* konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass der q-SOFA den SIRS-Kriterien bezüglich der Vorhersage der Krankenhausletalität überlegen war (AUROC 0,8 q-SOFA vs. 0,65 SIRS) (52). Interessant ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass in der Versorgung Schwerverletzter schon seit 1989 (nach H. R. Champion) der sogenannte Revised Trauma Score (RTS) Anwendung findet. Der RTS wird auf Grundlage von Daten erstellt, welche bereits präklinisch und im Schockraum erhoben werden, und beinhaltet, wie der q-SOFA, die Kategorien GCS, systolischer Blutdruck und Atemfrequenz. Diese drei Parameter werden durch Zuweisung zu einem Wert von null bis vier weiter kategorisiert und

im Anschluss mit einem Koeffizienten multipliziert. Er ist somit zur Schweregradeinteilung in der Frühphase geeignet und korreliert sehr gut mit der Überlebenschancen des Patienten (53).

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
National Early Warning Score							
Respiratory rate	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
Oxygen saturations (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
Supplemental oxygen		Yes		No			
Temperature	≤35		35.1–36	36.1–38.0	38.1–39	≥39.1	
Systolic BP (mm Hg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Heart rate	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Level of consciousness (AVPU scale)				A			V,P,U

AVPU scale: A, alert; V, response to voice only; P, response to pain only; U, unconscious.

Abbildung 3: National Early Warning Score (NEWS) mit gekennzeichnetem q-SOFA modifiziert nach Keeley (51)

Eine Kombination aus SIRS und q-SOFA Kriterien beinhaltet der National Early Warning Score (NEWS, Abb.3), der bereits validiert wurde und in der klinischen Praxis verbreitet Anwendung findet. In ihrer Studie aus dem Jahr 2017 konnten Churpek et al. zeigen, dass der NEWS dem q-SOFA in Bezug auf die Vorhersage der Krankenhaussterblichkeit und einer möglichen Verlegung auf die Intensivstation überlegen war (AUROC 0,77 (NEWS) vs. 0,69 (q-SOFA)) (54).

Darüber hinaus entwickelte die UK Sepsis Trust aus der Zusammenschau wichtiger Diagnose- und NEWS-Kriterien die sogenannten Red Flags. Diese beinhalten die Punkte: Reagiert nur auf Ansprache, Schmerzreiz oder zeigt keine Reaktion, akute Verwirrtheit, systolischer Blutdruck ≤90 mmHg (oder Abfall >40 mmHg vom Normalwert), Herzfrequenz >130 pro Minute, Atemfrequenz ≥25 pro Minute, zusätzlicher Sauerstoffbedarf, um SpO₂ ≥92% zu halten, marmorierte, blasse Haut/Zyanose, keine Urinausscheidung in den letzten 18 Stunden oder Urin <0,5 ml/kg/h, Laktat ≥2 mmol/l und kürzliche Chemotherapie. Sie dienen als Grundlage für die in Großbritannien verwendeten Screeningtools und sollen der Vereinfachung der komplexen Diagnosestellung dienen (55).

1.4.5 Fokussuche

Ein weiterer wichtiger Baustein in der Diagnosestellung ist die schnelle und effiziente Infekt-fokussuche. Diese muss im Falle einer Sepsis parallel zur Einleitung der Therapie ablaufen und sollte zudem durch eine zielgerichtete Anamnese und körperliche Untersuchung gebahnt sein. Dazu sollte bei Verdacht auf eine Sepsis eine Asservierung mikrobiologischer Proben möglichst vor der ersten kalkulierten Antibiotikagabe (also innerhalb der ersten Stunde)

eingeleitet werden. Die 2016 veröffentlichten Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign (SSC) empfehlen die Abnahme von zwei oder mehr Blutkulturpaaren. Ebenso sollte das Gewinnen von Wundabstrichen, Urin- und Stuhlproben oder Liquor vor Beginn der antimikrobiellen Therapie erfolgen. Die Gewinnung von Proben, die im Rahmen einer Intervention erfolgen müssten, sollten dagegen nicht zu einer Verzögerung des Therapiestartes führen. Beispiele wären hier eine Bronchoskopie, das Wechseln von Kathetern oder eine der Diagnostik dienenden Laparoskopie. Als Goldstandard dient nach wie vor die mikrobiologische Auswertung der Blutkulturen (4). Rangel-Frausto et al. konnten allerdings zeigen, dass in bis zu 35% trotz klinisch offensichtlichem Fokus und nach klinischen Kriterien wahrscheinlicher Sepsis kein Erreger gesichert werden konnte (28). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Alberti et al. 2002. Hier konnte in bis zu 30% kein mikrobiologischer Erregernachweis erfolgen (56). Darüber hinaus benötigt die Erregerdifferenzierung bis zu 96 Stunden und mehr. Aus diesem Grund werden verstärkt molekularbiologische Verfahren getestet, die diese Zeit verkürzen sollen. Beispiele sind hier die Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Fluorescence-in-situ-hybridization (FISH). Sie erfordern allerdings das Wachstum der Bakterien in einer Kultur. Anders verhält es sich bei der Matrix-Assisted Laser Desorption-Time of Flight Massenspektrometrie (MALDI-TOF) ebenso wie bei der PCR-Electrospray Ionization Mass Spectrometry (PCR-ESI/MS). Hier werden Proteinbestandteile der Erreger mit einer Referenzdatenbank verglichen. Auf diese Weise können Erregernachweise unabhängig von einer vorherigen kulturellen Anzucht schon in unter sechs Stunden erfolgen. Bisher können diese Verfahren allerdings noch kein Antibiotogramm erstellen (57). Eine Optimierung dieser Abläufe könnte den Beginn der adäquaten Therapie bedeutend beschleunigen und in diesem Zusammenhang auch der Resistenzproblematik aktiv entgegenwirken.

Neben der mikrobiologischen Diagnostik spielt die bildgebende Diagnostik im Rahmen der Fokussuche eine große Rolle. Das konventionelle Röntgen und die MRT-Untersuchung besitzen in der initialen Fokussuche insgesamt eine untergeordnete Rolle. Das Röntgen des Abdomens, könnte laut Schmoch et al., allerdings für die orientierende Untersuchung instabiler Patienten mit abdomineller Sepsis genutzt werden, um Transporte zu vermeiden. Im Falle von nicht frisch operierten Patienten liefert „freie Luft“ im Röntgenbild einen hinreichenden Hinweis, um die Indikation zur Operation zu stellen (41). Die Sonographie ist gegenüber der CT-Diagnostik sensitiver in Bezug auf die Darstellung von septierten Abszessen und Pleuraergüssen (58). Sie ist ebenso global verfügbar und insbesondere bei instabilen Patienten auf der Intensivstation ein wichtiges diagnostisches Instrument (59). Allerdings können von

Darmgas überlagerte interenterische, retroperitoneale und peripankreatische Flüssigkeitsverhalte nur schlecht mittels Ultraschalldiagnostik detektiert werden. Insbesondere bei thorakalen und abdominellen Sepsisherden besitzt die CT-Diagnostik mit einer Sensitivität bis 97,2% eine herausragende Rolle. Häufige Befunde sind die Anastomoseninsuffizienz oder die Perforation eines Hohlorgans (40, 41, 59–63). Mit Hilfe von Multidetektor-Computertomografen (MD-CT) ist es möglich, innerhalb weniger Minuten überlagerungsfreie Bilder des gesamten Körpers selbst schwerstkranker Patienten zu erhalten. Zur Darstellung von Infektionsherden, wie beispielsweise pneumonischen Infiltraten, wird die venöse Phase verwendet. Mit der arteriellen Phase lässt sich darüber hinaus die Durchblutung parenchymatöser Oberbauchorgane ebenso wie die des Darms beurteilen (58). Der Nutzen der Untersuchung durch die Weichenstellung für eine schnelle und kausale Therapie überwiegt den Risiken durch den Transport, die Strahlenbelastung oder mögliche Kontrastmittelkomplikationen (60, 63, 64). Ebenso kann die CT-Diagnostik mit einer Probenasservierung oder Drainageanlage kombiniert werden (41). Die Endoskopie stellt eine weitere wichtige diagnostische Möglichkeit dar, die z.B. im Falle einer Magenperforation direkt mit einer Therapie, z.B. einem Clip, verknüpft werden kann. Tabelle 1 fasst die diagnostischen Empfehlungen, die zur Initiation der unmittelbaren kausalen Therapie benötigt werden, im Vergleich zu anderen Notfällen zusammen. Es wird deutlich, dass anders als im Falle der Sepsis, für die anderen Notfälle klare studienbasierte Zeitvorgaben existieren.

Tabelle 1: Vergleich initialer diagnostischer Empfehlungen bei ausgewählten Notfällen (3, 4, 65–70, 70, 71)

	Ischämischer Schlaganfall	Myokardinfarkt(STEMI)	Polytrauma	Sepsis
Vorherige Leitlinien (2012-2013)	<ul style="list-style-type: none"> Empfohlener Zeitrahmen in Bezug auf die Zeit nach Ankunft ins Krankenhaus: • Erster Arztkontakt: ≤10 Min. • cCT: ≤25 Min. • cCT: Auswertung ≤45 Min. 	<ul style="list-style-type: none"> • EKG: ≤10 Min. • Labor und Echo sollten Transport in die Angiographie nicht Verzögern 	<ul style="list-style-type: none"> • FAST unverzüglich • CT insgesamt präferiert, aber noch keine klare Empfehlung für Ganzkörper CT 	<ul style="list-style-type: none"> • Asservierung mikrobiologischer Proben (einschließlich 2 oder mehr BK Paare) ohne signifikante Verzögerung (< 45 Min.) • Umgehende Durchführung bildgebender Untersuchungen zur sofortigen Abklärung eines potenziellen Infektionsherdes
Aktuelle Leitlinien (2016-2020)	<ul style="list-style-type: none"> • cCT ≤20 Min. • darüber hinaus keine Änderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • keine Änderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • eFAST: zusätzlich Untersuchung der Lungen • zeitnahe Ganzkörper Computertomographie 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlung für mikrobiologische Diagnostik bleibt, unbedingt innerhalb der ersten drei Stunden • Schnellstmögliche anatomische, also bildgebende Diagnostik

1.5 Therapiestrategien

Trotz intensiver Forschung existiert bisher keine spezifische Sepsistherapie. Die aktuelle Behandlung basiert auf drei Säulen. Sie setzen sich zusammen aus den kausalen antimikrobiellen bzw. operativ/interventionellen Maßnahmen, die der Herdsanierung dienen und den supportiven (organbezogenen) Maßnahmen mit dem Ziel, durch eine frühzeitige hämodynamische Stabilisierung die Bereitstellung eines ausreichenden zellulären Sauerstoffangebotes zu erreichen. Ergänzend existieren adjuvanten Maßnahmen, welche sowohl intensivmedizinische Basismaßnahmen, als auch mögliche zusätzliche Therapieoptionen für ausgewählte Patienten umfassen.

1.5.1 Kausale Therapie

Für die Sepsis spielt die schon gut in Studien belegte, umgehende Initiierung der antiinfektiven Therapie eine wichtige Rolle. Diese sollte innerhalb der ersten Stunde nach der Diagnose eingeleitet worden sein. Kumar et al. zeigten in ihrer 2006 veröffentlichten Studie eine Erhöhung der Sterblichkeit von 8,5% bei einer Verzögerung von sechs Stunden nach Erkennen einer schweren Sepsis. Beim septischen Schock erhöhte sich die Sterblichkeit um 7,6% mit jeder Stunde Verzögerung der Therapieeinleitung. Dabei konnte sogar ein Unterschied von etwa 5% innerhalb der ersten 30 Minuten belegt werden (72). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine 2014 von Ferrer et al. veröffentlichte Studie, in der die Krankenhaussterblichkeit ebenso mit jeder Stunde Verzögerung linear zunahm (73). Im Umkehrschluss konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung eines Antibiotikums, dessen Wirkspektrum das auslösende Pathogen nicht einschließt, die Überlebensrate um das Fünffache verringert (74). Bloos et al. konnten im Rahmen der MEDUSA Studie diesen zeitlichen Zusammenhang nicht nachweisen. Sie konnten stattdessen den wichtigen Einfluss einer adäquaten Therapie für das Überleben der Patienten bestätigen (6). Andere Autoren warnen sogar vor dem pauschalen unüberlegten Antibiotikaeinsatz, der möglicherweise mit Nachteilen für den Patienten einhergehen könnte (75–77). Da zu Beginn der Antibiotikatherapie weder eine differenzierte Erregerbestimmung noch ein Resistogramm vorliegt, muss zunächst eine empirische Gabe eines Einzel-, Kombinations- oder Breitbandantibiotikums unter Berücksichtigung einiger wichtiger Kriterien erfolgen. Diese Kriterien sind als Tarragona-Strategie zusammengefasst und stammen ursprünglich aus der Behandlung ventilatorassoziierter Pneumonien. Sie beinhalten folgende Aspekte: „Look at your patient“ (Beachtung individueller Risikofaktoren), „Listen to your hospital“ (Beachtung interner Resistenzlage), „Hit hard“ (Früh Breitspektrum- und Hochdosistherapie), „Get to the point“ (effektive Gewebespiegel erreichen), „Focus, focus, focus“ (Deeskalation und kurze Behandlung, wenn möglich) (78, 79). Ein wichtiger Punkt ist

die schnelle Deeskalation des Antibiotikums. Dies dient neben der Verhinderung der Bildung weiterer Resistenzen, der Verminderung von Nebenwirkungen, der Senkung von Kosten auch der Letalitätssenkung (80, 81). Als ein wichtiger Verlaufsparemeter, der zur Deeskalation der Antibiotikatherapie eingesetzt wird, gilt das Procalcitonin. Simon et al. zeigten, dass durch eine Beendigung der Antibiotikatherapie bei einem Abfall des PCT um >90% vom Ausgangswert oder Erreichen eines Spiegels unter 0,25 µg/l, der Antibiotikaverbrauch um vier Tage gegenüber der Kontrollgruppe reduziert werden konnte, ohne dass hierdurch die Letalität anstieg (82).

Der zweite wichtige Grundpfeiler in der kausalen Sepsistherapie ist die operativ/interventionelle Sanierung des Herdes. Unter dem Begriff "source control" (Herdsanierung) werden alle Interventionen zusammengefasst, die durch eine Kontrolle des Infektionsherdes eine optimale physische Wiederherstellung der Funktion des Körpers und die Wiedererlangung von größtmöglicher Lebensqualität zum Ziel haben. Anders als bei der Antibiotikagabe existieren für die chirurgische und interventionelle Herdsanierung bis heute nur wenige Studien, die sich mit dem optimalen Zeitpunkt und Zeitrahmen, sowie der genauen Art und Weise der Fokussanierung bei Sepsispatienten beschäftigen. Der aktuelle Stand der Forschung ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Betrachtet man die Entwicklungen der nationalen und internationalen Leitlinien der letzten Jahre, lässt sich Folgendes feststellen: Dellinger et al. gaben im Jahr 2008 einen Zeitraum von bis zu sechs Stunden für die Herdsanierung an (83). Sowohl die deutschen Leitlinien von 2010 als auch die internationalen Leitlinien von 2012 verlängerten den Zeitraum auf zwölf Stunden (3, 84). Als Begründung wurde eine Studie von Boyer et al. aus dem Jahr 2009 zitiert, in der bei 106 Patienten mit nekrotisierenden Weichteilinfektionen erst eine Zunahme der Sterblichkeit nach einem Zeitintervall von 14 Stunden nach der Diagnosestellung gezeigt werden konnte. Die aktuellen Empfehlungen der SSC aus dem Jahr 2016 sind dagegen mit der Formulierung „so schnell wie medizinisch und logistisch möglich“ wieder eher unpräzise (4). Diskutiert wird in der Erklärung allerdings ein Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden. Diese Empfehlung ist angelehnt an eine große prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie, die 2014 von Bloos et al. veröffentlicht wurde. Hier konnte bereits bei einer Verzögerung um mehr als sechs Stunden ein signifikanter Einfluss auf die 28-Tage Sterblichkeit gezeigt werden (42.9% vs. 26.7%, $p < 0.001$) (6). Die neue S3 Leitlinie zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis aus Deutschland, die im Februar 2020 erschienen ist, übernimmt diese Empfehlung (38). Neben der Zeit spielt auch der Ort und die Art des Fokus sowie der Allgemeinzustand des Patienten (inbegriffen Alter, Komorbiditäten und Wünschen) eine wichtige

Rolle. Aufgrund der Komplexität der zu berücksichtigenden Einzelfaktoren sowie dem Mangel an großen randomisierten Studien ist die Herdsanierung bis heute eine Individualentscheidung.

Tabelle 2: Überblick über relevante Studien zur Zeit bis zur Herdsanierung

Untersuchungsgegenstand	Autor	Studiendesign	N	Outcome
Magenperforation assoziierter septischer Schock	Azuhata (2014) (85)	Prospektive Beobachtungsstudie	154	60-Tage Letalität ↓, wenn Sanierung ≤6 h nach Aufnahme
Septischer Schock bei perforiertem Magenukulus	Boyd-Carson (2019) (86)	Retrospektiv	334	Letalität ↑ um 6% mit jeder Stunde Verzögerung nach Aufnahme
Patienten mit schwerer Sepsis	Bloos (2014) (6)	Prospektive, multi-zentrische Beobachtungsstudie	422	28-Tage Letalität ↓, wenn Sanierung ≤ 6h
Nekrotisierende Fasziiitis	Chao (2013) (87)	Retrospektiv	121	Letalität ↓, wenn Sanierung ≤ 12h nach Aufnahme
Perforiertes Magenukulus	Buck (2013) (88)	Prospektive Kohortenstudie	2668	Letalität ↑ um 2,4% mit jeder Stunde Verzögerung nach Aufnahme
Cholangitis assoziierter septischer Schock	Karvellas (2016) (89)	Retrospektive Kohortenstudie	260	Letalität ↓, wenn Sanierung ≤12h
Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock	Martinez (2017) (90)	Prospektive Beobachtungsstudie	1173	Letalität → für Patienten die Sanierung ≤12oder >12h hatten
Nekrotisierende Weichteilinfektionen	Boyer (2009) (91)	Retrospektiv	106	Letalität↓, wenn Zeit zwischen Diagnose und Sanierung ≤14h
Nekrotisierende Fasziiitis bei Kindern	Moss (1996) (92)	Retrospektiv (Review)	20	bei Sanierung ≥3h keine Überlebenden
Relaparatomie bei postoperativer Peritonitis	Torer (2010) (93)	Retrospektiv	56	Letalität↑, Relaparatomie ≥24 h
Nekrotisierende Fasziiitis	Wong (2003) (94)	Retrospektiv	89	Letalität ↑, Sanierung ≥ 24h

Dabei sollte der Nutzen und Erfolg der Operation auch allgemeinen Komplikationen eines Eingriffes wie Blutungen, Fisteln, Organverletzungen oder Infektionen sowie den Risiken eines Transportes gegenübergestellt werden. Grundsätzlich gilt, die am wenigsten invasive Therapieform zu wählen, nach dem Motto eines größtmöglichen Nutzens bei kleinstmöglichem Schaden (38, 41, 95). Trotz aller Risiken konnten Solomkin et al. zeigen, dass auch bei kritisch

kranken Patienten eine Stabilisierung nur durch eine letztendliche Fokussanierung erreicht werden konnte (96). Im Rahmen einer beschleunigten Fokussanierung könnten bei instabilen Patienten zudem intraoperativ mikrobiologische Proben entnommen werden (41).

Zu den für die Herdsanierung gut geeigneten Infektionsherden gehören u.a. gastrointestinale Perforationen, Darmischämien, Abszesse, Weichteilinfektionen, die Cholangitis oder Cholezystitis oder die Infektion von Implantaten. Zu den Maßnahmen der operativ/interventionellen Fokussanierung zählen Drainagen (offen oder über einen perkutanen Katheter), Débridements, Amputationen, Entfernung von Fremdkörpern sowie eine endgültige chirurgische Versorgung. Das Prinzip der Drainage beschreibt das kontrollierte Ableiten der Flüssigkeit durch eine Inzision und/oder die Einlage einer längerfristigen Ableitung. Dieses Verfahren eignet sich bei jeglicher Art von Abszessen, beispielsweise bei einer durch eine Divertikulitis entstandene und mit einer Abszessbildung einhergehenden Sigmaperforation oder zur Behandlung eines Pleuraempyems. Die perkutane Drainage erfolgt beispielsweise CT- oder ultraschallgestützt und minimalinvasiv unter örtlicher Betäubung (95). Wiggermann et al. konnten in ihrem Review 2013 die Bedeutung der Drainagetherapie bei abdomineller Sepsis für Abszesse >50 mm beschreiben. Diese sei in Bezug auf den therapeutischen Erfolg mit den offenen chirurgischen Verfahren gleichzusetzen und zeige zudem bei entsprechender Indikation geringere Krankenhausverweildauern und eine geringere punktionsbedingte Morbidität (97). Unter Débridement versteht man die Entfernung von infektiösem oder nekrotischen Gewebe. Dies ist häufig lokal möglich, kann aber auch die Amputation ganzer Gliedmaßen zur Folge haben. Die zeitliche Dringlichkeit schwankt zwischen der eines absoluten Notfalls, beispielsweise im Falle einer fulminanten nekrotisierenden Weichteilinfektion, und dem verzögerten Eingriff infizierter nekrotischer Wunden im Rahmen einer pAVK. Unterstützt werden kann dieses Verfahren durch die Nutzung einer Vakuumtherapie. Anders herum gibt es, wie im Falle der infizierten peripankreatischen Nekrose, auch Herde bei denen eine verzögerte Therapie sogar vorteilhaft ist. Die Entfernung von infizierten Medizinprodukten, die insbesondere bei längerer Nutzung mit Krankheitserregern besiedelt werden können, ist ein weiterer wichtiger Teil der Herdsanierung. Diese stellen eine Quelle für eine nosokomiale Infektion dar. Wichtige Beispiele sind hier Harnkatheter, zentrale Venenkatheter, Endotrachealtuben, Herzklappenprothesen oder Gelenkprothesen. Zuletzt sind definitive, meist operative Eingriffe ein wichtiger Bestandteil der Fokuskontrolle. Diese können ein- oder mehrzeitig durchgeführt werden. Beispiele sind hier die Entfernung ischämischer Darmteile mit anschließender Wiederherstellung der Kontinuität, die Reparatur von Hohlorganperforationen oder die Entfernung infizierter Organe, beispielsweise

der Gallenblase (41, 95). Es besteht Einigkeit über die große Bedeutung einer adäquaten gegenüber einer inadäquaten Herdsanierung. So steigt die 28-Tage Sterblichkeit auf 42,9% bei inadäquater gegenüber 26,7% im Falle einer adäquaten Herdsanierung an (3, 98, 99). Die Bedeutung einer adäquaten Fokussanierung bei intraabdominellem Fokus konnten auch Tellor et al. demonstrieren. Sie zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden, in der eine adäquate Fokussanierung in 91% der Fälle erfolgt war, im Vergleich zu der Gruppe der Verstorbenen, bei denen dies nur in 64% der Fälle erreicht werden konnte ($p=0.002$) (100). Auch Bloos et al. fanden für diesen Aspekt einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die 28-Tage Sterblichkeit. In ihrer Studie betrug die Sterblichkeit im Falle einer inadäquaten Fokussanierung 65.5% gegenüber 26.7% im Falle der adäquaten ($p<0.01$) (6). Das Procalcitonin kann auch bei der chirurgischen Sanierung als Verlaufsparmeter dienen (101). Ein Vergleich zu Zeiten und Maßnahmen bei anderen Notfällen zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vergleich kausaler Therapieoptionen bei ausgewählten Notfällen (3, 4, 65–71, 102)

	Ischämischer Schlaganfall	Myokardinfarkt (STEMI)	Polytrauma	Sepsis
Vorherige Leitlinien (2012-2013)	<ul style="list-style-type: none"> Intravenöse Lyse mit rt-PA (innerhalb von 4,5 h nach Symptombeginn) → Door-to-needle time 60 Min. Intraarterielle Lyse oder Thrombektomie bei speziellen Patientengruppen 	<ul style="list-style-type: none"> Sofortige duale Thrombozytenaggregationshemmung und Gabe von Antikoagulanzen durch Notarzt PCI ≤ 120 Min. (besser 60-90 Min.) Wenn PCI innerhalb von 120 Min. nicht möglich, Fibrinolysetherapie erwägen 	<p>Gesamtkonzept:</p> <ul style="list-style-type: none"> Entwicklung von eher separierter Betrachtung je nach Körperregion zu Gesamtkonzept Schockraumphase Operative Phase I (sofort) → Prinzip Damage Control Surgery Stabilisierungsphase → intensivmedizinische Behandlung Operative Phase II und weiterführende Phasen (ab 24 h nach Ersteingriff) 	<ul style="list-style-type: none"> Start der antimikrobiellen Therapie Innerhalb von 60 Min. Chirurgische Fokussanierung innerhalb von 12 h Umgehende Entfernung von intravasalen Kathetern (wenn diese wahrscheinlichen Fokus darstellen)
Aktuelle Leitlinien (2015-2020)	<ul style="list-style-type: none"> Keine Änderung bzgl. Lysezeitfenster Update: Thrombektomie innerhalb von 6 h (ggf. 6-24 h) Kombination aus Lyse und Thrombektomie anstreben 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Änderungen in den Zeitvorgaben 		<ul style="list-style-type: none"> antimikrobiellen Therapie weiter in 60 Min. Chirurgische Fokussanierung „so schnell wie medizinisch und logistisch“ möglich (ggf. innerhalb von 6-12 h) Umgehende Entfernung von intravasalen Kathetern

An dieser Stelle wird erneut deutlich, dass hinter diesen Empfehlungen klare Regeln und Qualitätskriterien stehen. Ein Beispiel für ein Qualitätskriterium ist die Erfassung der „Door-to-ballon“ Zeit im Rahmen des Myokardinfarktes durch das IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) (103).

1.5.2 Supportive und adjuvante Therapie

Die zweite Säule der Sepsistherapie stellt die supportive Therapie dar, die auf der Bereitstellung eines ausreichenden zellulären Sauerstoffangebotes durch hämodynamische Stabilisierung basiert und damit das Ziel der Verbesserung der Mikrozirkulation und somit letztendlich der Organperfusion verfolgt. Dazu sollten Patienten mit sepsisassoziierter Hypotension zunächst 30 ml/kg kristalloide Lösungen innerhalb von drei Stunden erhalten. Kontrollparameter sind dabei z.B. ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) ≥ 65 mmHg und eine Normalisierung des Laktatwertes sowie der Herz- und Atemfrequenz, der arteriellen Sauerstoffsättigung, der Temperatur und der Urinausscheidung. Dieses Vorgehen geht ursprünglich auf die von Rivers et al. im Jahr 2001 publizierte protokollbasierte „early goal-directed therapy“ (EGDT) zurück. Nachdem kein Nachweis einer Reduzierung der Letalität in drei aufeinanderfolgenden großen multizentrischen RCTs (ARISE, ProCESS, ProMISe) gezeigt werden konnte, wurde die EGDT relativiert. Allerdings sollte beachtet werden, dass in diesen Studien auch die Kontrollgruppe vor Studieneinschluss bereits eine ausreichende Flüssigkeitstherapie erhalten hat (4, 104–107). Marik et al. konnte 2017 zeigen, dass eine übermäßige Flüssigkeitsgabe (mehr als fünf Liter) sogar mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war (108). Reicht die Gabe von Flüssigkeit allein nicht aus, sollten zur Stabilisierung Vasopressoren, allen voran Noradrenalin, verabreicht werden. Darüber hinaus gehören zur supportiven Therapie die protektive maschinelle Beatmung und der rechtzeitige Einsatz von Nierenersatzverfahren. Zusätzlich existieren weitere adjuvante Therapien, die allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen, wie die Insulintherapie, die Thromboseprophylaxe, die Stressulkusprophylaxe, eine frühzeitige enterale Ernährung oder die Behandlung mit Blutprodukten umfassen. In diesem Zusammenhang spielt auch die möglichst aseptische, atraumatische Arbeit am Patienten eine wichtige Rolle für die Vermeidung von Sekundärinfektionen, die für Sepsispatienten besonders gefährlich sind (4).

1.5.3 Sepsisbündel

Die Surviving Sepsis Campaign hat in Zusammenarbeit mit dem Institute for Healthcare Improvement (IHI) im Jahr 2005 eine sogenannte Bündel-Strategie (Abb.3) eingeführt, um die initiale Behandlung der Sepsis zu verbessern. Da Sepsispatienten in der Notaufnahme oft zu wenig Beachtung finden und in kurzer Zeit sehr viele wichtige Maßnahmen innerhalb der

begrenzten Konsultationszeit eingeleitet werden müssen, sollen sie Orientierungshilfen geben und die Qualität der Sepsisbehandlung sichern (109). Ursprünglich gab es ein 6- und ein 24-Stunden Bündel. 2013 wurde das 3-Stunden Bündel eingeführt, es umfasste bisher die Messung des Laktatwertes, die Entnahme von Blutkulturen, die Applikation eines Breitspektrumantibiotikums sowie die Initiierung einer Volumensubstitution zur Kreislaufstabilisierung (3). Das 6-Stunden Bündel wurde 2015 reevaluiert. Die damit enthaltenen Maßnahmen werden in Abbildung 4 zusammengefasst (110). Levy et al. untersuchten in ihrer 2014 veröffentlichten Studie, die Beziehung zwischen der Compliance mit den SSC-Bündeln und der Sterblichkeit. Die Untersuchung umfasste 29470 Patienten in 218 Krankenhäusern in den USA, Europa und Südamerika über einen Zeitraum von 7,5 Jahren. Die Gesamtkrankenhausletalität verringerte sich um 0,7% alle drei Monate, in denen die SSC-Leitlinien umgesetzt wurden. Zeitgleich konnte eine Reduktion der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation um 4% für jede Verbesserung der Compliance um zehn Prozentpunkte beobachtet werden (111).

2012: 3-Stunden Bündel	2015: 6-Stunden Bündel
<ul style="list-style-type: none"> • Laktat messen • Blutkulturabnahme vor Gabe von Antibiotika • Breitspektrum Antibiotika • 30 ml/kg KG Kristalloide bei Hypotension bzw. Laktat ≥ 4 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasopressoren, Ziel MAD ≥ 65 mmHg • Bei persistierender Hypotonie trotz Volumengabe (MAD ≤ 65 mmHg, septischer Schock, initialem Laktatspiegel ≥ 4 mmol/l) \rightarrow Erneut körperliche Untersuchung (z. B. Vitalzeichen, Rekapillarierungszeit, Pulse, Hautbefunde oder zwei der folgenden Verfahren: ZVD, $S_{2a}O_2$, bettseitiger kardiovaskulärer Ultraschall, Beurteilung der Volumenreagibilität durch „passive leg raising test“ oder „fluid challenge“) • Wiederholte Laktatmessung bei initial erhöhtem Laktat
<div style="border: 1px solid black; background-color: #d3d3d3; padding: 5px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p style="text-align: center;">2018: 1-Stunden Bündel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktat messen, wiederholt kontrollieren bis Laktat ≤ 2 mmol/l • Blutkulturdiagnostik vor der antibiotischen Therapie • Kalkulierte Antibiotikatherapie • Rasche Volumensubstitution (Kristalloide Infusion 30 ml/kg KG) • Katecholamine, wenn unter bzw. nach Flüssigkeitssubstitution MAD ≤ 65 mmHg </div>	

Abbildung 4: Sepsisbündel (eigene Abb. modifiziert nach (3), (112), Update 6-Stunden Bündel 2015(110))

Rhodes et al. konnten im Rahmen der IMPReSS Studie 2015 neben einer insgesamt schlechten Compliance (3-Stunden Bündel 19%; 6-Stunden Bündel 36%) ebenso einen Zusammenhang zwischen sinkender Sterblichkeit und Bündelcompliance herstellen. Ihre prospektive, multizentrische Studie umfasste 1794 Patienten aus 62 verschiedenen Ländern

(113). Levy et al. werteten 2018 eine dreijährige Initiative des New York State Department of Health mit dem Ziel der Verbesserung der Früherkennung und Sepsisbehandlung aus. Ein wichtiger Bestandteil waren hier auch individuelle Screeningtools (s.o.). So konnte die Compliance des 3-Stunden Bündels von 53,4% auf 64,7% ($p < 0.001$) und die des 6-Stunden Bündels von 23,9% auf 30,8% ($p < 0.001$) gesteigert werden. Gleichzeitig beschrieben die Autoren eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer sowie eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit von 28,8% auf 24,4% ($p < 0.001$) (114). Um der Bedeutung der Sepsis als Notfall Rechnung zu tragen, wurden beide Bündel 2018 zu einem 1-Stunden Bündel zusammengefasst (112). Dies wird zurzeit insbesondere für den US-amerikanischen Raum kontrovers diskutiert und hier aktuell noch nicht empfohlen. Marik et al. kritisieren vor allem die fehlende Evidenz der Einzelmaßnahmen sowie einen unbedachten und damit einen Resistenzbildung fördernden Antibiotikagebrauch sowie eine inadäquate Flüssigkeitstherapie (77). Auch die Infectious Diseases Society of America (IDSA) kritisieren die Leitlinien unter anderem aufgrund des pauschalen unbedachten Antibiotikaeinsatzes. Ihrer Ansicht nach ist zu Beginn der Diagnostik häufig das Vorliegen einer Infektion und einer möglichen Organdysfunktion noch nicht abschließend geklärt, sodass vermeintlich weniger kritisch Kranke übertherapiert werden würden. Zudem könnte der Zeitdruck zu einer weniger differenzierten Fokussuche führen (76). Eine große Ähnlichkeit zu dem 1-Stunden Bündel weisen die sogenannten „Sepsis Six“ aus Großbritannien auf. Diese wurden bereits 2006 von Daniels et al. in Zusammenhang mit der UK Sepsis Trust etabliert und beinhalten drei diagnostische und drei therapeutische Maßnahmen, die ebenfalls innerhalb einer Stunde ausgeführt werden sollen. Diese umfassen die Sauerstoffgabe, das Abnehmen von Blutkulturen, die intravenöse Antibiotikagabe, die Volumentherapie, die Laktatmessung und die Messung der Urinausscheidung. Diese Zusammenfassung der Maßnahmen soll deren Etablierung in der Praxis erleichtern (115). Auffällig ist, dass kein Bündel konkrete Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik oder zu einem Zeitrahmen der operativ/interventionellen Fokussanierung einbezogen hat. Da es bis heute keine spezifischen Therapiestrategien in der Sepsisbehandlung gibt, die die pathologische Wirtsantwort modulieren, liegt ein Kerninteresse der Sepsisbehandlung in der Verbesserung der Compliance mit den schon etablierten Maßnahmen. Die SSC schlägt dazu in den 2016 veröffentlichten Leitlinien die Etablierung von Leistungsverbesserungsprogrammen mit interdisziplinärer Beteiligung vor. Damiani et al. konnten in ihrer 2015 veröffentlichten Metaanalyse von 50 Beobachtungsstudien zeigen, dass Leistungsverbesserungsprogramme mit einer signifikanten Erhöhung der Compliance mit den SSC-Bündeln und einer Reduzierung der

Mortalität verbunden waren (OR 0,66, 95% KI, 0,61–0,72) (116). Dies konnte auch das Qualitätsmanagement-Projekt Sepsisdialog in Greifswald im Rahmen einer über 7,5 Jahre geführten Beobachtungsstudie bestätigen. Hier sank die 90-Tage Letalität im Beobachtungszeitraum von 64.2% auf 45.0% ($p < 0.001$) (117).

1.6 Herleitung der Fragestellung

Die epidemiologischen Daten zeigen, dass es sich bei der Sepsis um ein häufiges Krankheitsbild handelt und die Sterblichkeit, trotz intensiver Forschung, weiterhin hoch ist. Unbestritten ist seit Jahren, dass ein schnelles Handeln essentiell für das Überleben der Sepsispatienten ist (2–6). Die große Heterogenität des Krankheitsbildes und fehlende frühe Sepsismarker erschweren eine rasche Diagnosestellung und folglich auch eine schnelle Therapieeinleitung. Es konnte bereits gezeigt werden, dass unter anderem durch Qualitätsmanagementprojekte mit interdisziplinärer Beteiligung, die SSC-Bündel sowie mit Hilfe verschiedener Screeningtools die Früherkennung verbessert und damit auch die Letalität gesenkt werden kann (39, 114, 116, 117).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob eine Sepsis im klinischen Alltag tatsächlich als Notfall anerkannt wird und eine diesbezügliche Priorisierung erhält. Dazu sollen die Zeiten bis zur bildgebenden Diagnostik und zur operativ/interventionellen Herdsanierung für die Universitätsmedizin Greifswald erhoben und in den aktuellen Stand der Forschung eingeordnet werden. Zur besseren Veranschaulichung werden Daten zur Polytraumaversorgung aus dem gleichen Zeitraum, die ebenfalls aus der Universitätsmedizin Greifswald stammen, herangezogen. Weiterhin dient der literaturbasierte Vergleich von bereits etablierten Strukturen der anerkannten Notfälle Schlaganfall, Myokardinfarkt und Polytrauma zur besseren Darstellung der Problematik. Abschließend erfolgt im Ausblick die Vorstellung eines Sepsis-Algorithmus. Dieser soll zunächst dem Screening dienen. Weiterhin soll er perspektivisch, als protokollbasierter Leitfaden, die Sepsisbehandlung strukturieren und damit vereinfachen.

2. METHODEN

2.1 Erhebungszeitraum und Studienumgebung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 297 volljährige Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum vom 4. Januar 2010 bis 24. Dezember 2015 mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf den Intensivstationen ITS 1 und ITS 2 der Universitätsmedizin Greifswald befanden und im Anschluss an eine radiologische Fokussuche eine operativ/interventionelle Herdsanierung erhielten.

Tabelle 4: Übersicht Studienumgebung

	2010	2011	2012		2013	2014	2015
			bis 03/12	ab 04/12			
Gesamtbettenanzahl UMG	880	883	926		922	922	919
Anzahl ITS Betten							
• Gesamt	38	38	38	51,5	54	54	54
• ITS 1	10	10	10	20	20	20	20
• ITS 2	13	13	13	15,5*	18*	18	18
• ITS 3	15	15	15	16	16	16	16
Gesamtfallzahl UMG	35 324	36657	36 345		35 570	35 961	35 539
Fallzahl ITS Patienten	2051	2369	1789		1978	2552	2655
Anzahl OP-Säle							
• Gesamt	19	19	19		19	19	19
• Viszeralchirurgische Säle	3	3	3	2,5	2,5	2,5	2,5
Anzahl OPs UMG							
• Gesamt	21 386	20 989	24 472		22 502	25 930	24 506
• Anteil Viszeral-, Allgemein-, Gefäßchirurgie	3288	3279	3272		3511	3882	3885
Anzahl CT-Geräte	2	2	2	3	3	3	3
Anzahl MRT-Geräte	2	2	2	3	3	3	3
Anzahl CT-Untersuchungen	18 637	18 282	19 656		19 270	20 716	24 301
Anzahl MRT-Untersuchungen	13 310	12 418	11 179		10 596	10 208	10 205

*bis 09/2012 15, bis 09/2013 16, ab 10/2013 18 Betten, Quelle: Klinikcontrolling, Dokumentare Poliklinik für Radiologie und Allgemein- und Viszeralchirurgie

Die Universitätsmedizin Greifswald ist mit ca. 900 Betten ein Zentrum der Maximalversorgung. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Studienumgebung. Im April 2012 kam es sowohl zu einer Zusammenlegung von Standorten als auch zu einer Neustrukturierung. Bis März 2012 gliederte sich die Intensivmedizin in eine viszeral-, thorax- und gefäßchirurgische ITS 1 mit zehn Betten und eine internistische ITS 2 mit 13 Betten. Seit April 2012 entstanden daraus die

anästhesiologisch geführte und operativ ausgerichtete ITS 1 mit zwanzig Betten und die interistische ITS 2 mit 18 Betten.

2.2 Ethikvotum

Die lokale Ethikkommission hatte bereits im Rahmen des Greifswalder Qualitätsmanagementprojekts „Sepsisdialog“, welches der Optimierung von Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge bei schwerer Sepsis und septischem Schock dient (Reg.-Nr.: BB 133/10), der Erhebung der Daten der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten für die hiesige SIQ Datenbank (Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung, s.u.) zugestimmt. Da die Daten anonymisiert verwendet wurden und ausschließlich der Beobachtung sowie der Qualitätssicherung dienen, war eine zusätzliche Einwilligung der Patienten nicht erforderlich. Die Kriterien der Deklaration von Helsinki wurden erfüllt und es fand eine den gültigen Datenschutzrichtlinien entsprechende Erhebung der Daten statt.

2.3 Datenerhebung und -erfassung

Die Abbildung 5 zeigt die einzelnen Schritte der Datenerhebung. In einem ersten Schritt wurden alle radiologischen Aufträge (Röntgen, CT und MRT) aus den Jahren 2010 bis 2015 aus dem Klinik-Informationssystem (KIS) extrahiert. Durch den Ausschluss von Aufträgen, die lediglich Röntgenbilder enthielten oder bei denen die Patienten-ID oder Zeitangaben fehlten, wurden die anfänglich 507587 Aufträge auf 127937 CT- und MRT-Aufträge reduziert. Diese wurden nun mit Patienten aus der SIQ Datenbank desselben Zeitraums kombiniert. Die hier enthaltenden 1376 Patienten erfüllten alle die ACCP/SCCM Diagnosekriterien (Abb.1) einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks. Durch die Kombination mit der SIQ Datenbank ergaben sich für unseren Zeitraum 3253 CT- und MRT-Untersuchungen. Zur weiteren Eingrenzung wurde der Zeitraum 24 Stunden vor und nach dem Sepsiszeitpunkt (entsprechend der oben genannten Kriterien) festgelegt und aus der SIQ Datenbank entnommen. Die Festlegung erfolgte in Greifswald in vielen Fällen aufgrund eines auffälligen CT-Befundes sowie dem Befund der Operation. Hintergrund der zeitlichen Eingrenzung war die Annahme, dass ein der Fokussuche dienendes CT/MRT vermutlich nahe dieses Zeitraumes stattfinden müsste. Hieraus ergaben sich 742 CT- und MRT-Untersuchungen. Im **ersten Screening** wurden mit Hilfe der Anforderungstexte und Befunde ausschließlich die CT- und MRT-Untersuchungen herausgefiltert, die der Suche nach einem möglichen Sepsisfokus dienten. Ausgeschlossen wurden hier insbesondere Verlaufskontrollen, neurochirurgische Patienten mit Blutungen oder Polytrauma-CTs. Analog dazu wurden alle Interventionen (chirurgisch,

radiologisch interventionell, angiografisch oder endoskopisch) aus dem Klinik-Informationssystem (KIS) extrahiert. Es wurden alle Interventionen eingeschlossen, die 24 Stunden vor oder 72 Stunden nach dem Sepsiszeitpunkt stattfanden. Eine Aussage über das genaue Ziel und die Art der Intervention konnte durch die automatisierte, nicht selektierte Auslesung zu diesem Zeitpunkt noch nicht getroffen werden. Anschließend erfolgte eine Kombination der aus Screening eins hervorgegangenen CT/MRT- Untersuchungen mit den Interventionen.

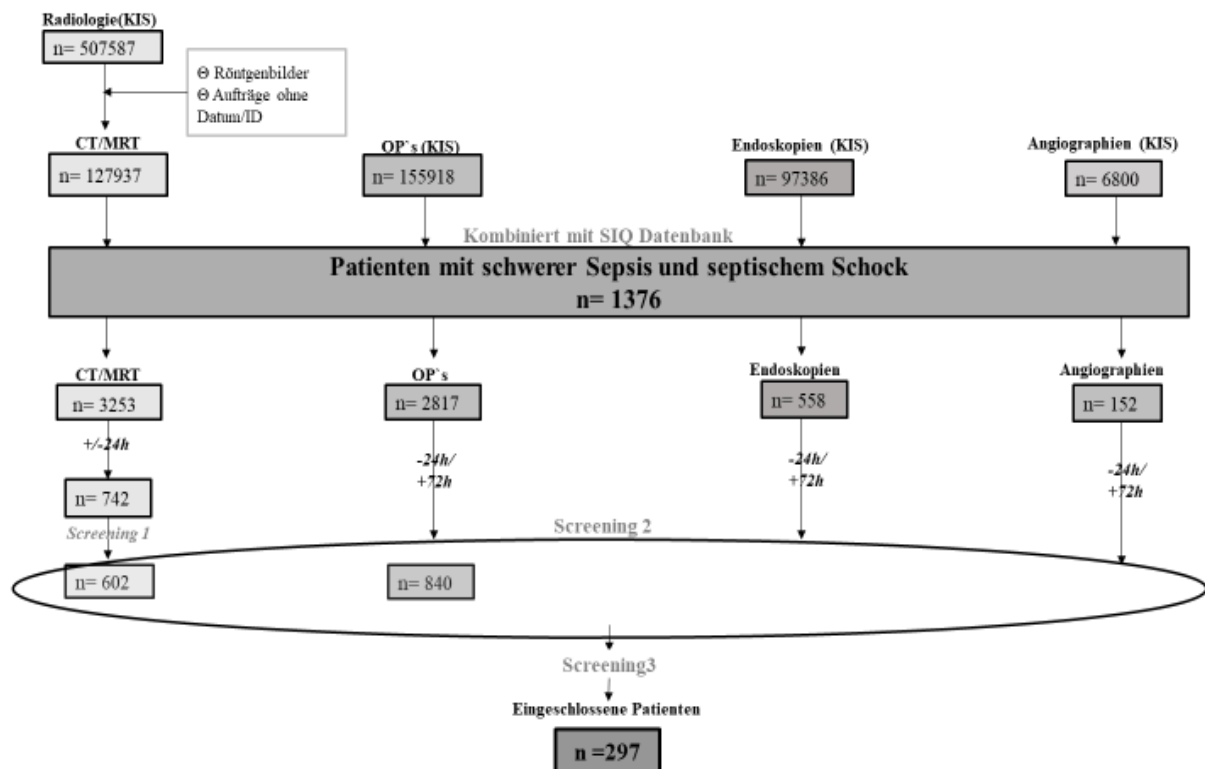


Abbildung 5: Flowchart zur Datenerhebung. Screening 1: Auswahl der CT-Untersuchungen, die zur Fokussuche dienen, anhand der CT-Anforderungstexte; Screening 2: Auswahl der auf die CT folgenden, der Herdsanierung dienenden Interventionen; Screening 3: Ausschluss Patienten mit konservativem Prozedere

Das **zweite Screening** fand mit Hilfe der Patientenakten, der darin enthaltenen Befundtexte und der OP-Berichte statt. Es wurde im Folgenden ausschließlich die erste CT/MRT-Untersuchung pro Patient und die unmittelbar auf die Untersuchung folgende Intervention zugelassen. Interventionen, die mehr als 48 Stunden nach dem zugehörigen CT/MRT lagen, ebenso wie nicht der Fokussanierung dienende Interventionen wie VAC Wechsel, Lavage-Operationen und auch Revisions-Operationen wurden ausgeschlossen. Daraus ergaben sich insgesamt 535 Patienten mit jeweils einer CT/MRT-Untersuchung und einer folgenden operativ/interventionellen Herdsanierung oder einem konservativem Prozedere. Im **finalen dritten Screening** schlossen wir nur noch die 297 Patienten ein, die zunächst eine CT/MRT-Untersuchung zur Fokussuche

erhielten, auf die dann eine operativ/interventionelle Herdsanierung folgte. Insgesamt erhielten 264 Patienten eine chirurgische und 33 Patienten eine interventionelle (radiologisch interventionell, angiographisch oder endoskopisch) Herdsanierung. Für die statistische Auswertung erfolgte eine Aufteilung in zwei Gruppen. Diese waren einerseits Patienten, die 28 Tage überlebt haben und andererseits jene die in dieser Zeit verstorben sind. Da dies bei zehn Patienten unbekannt war, fehlen diese in den folgenden Tabellen. Ein Erfolg der Sanierung war keine Voraussetzung für den Einschluss der Intervention. Die Daten wurden in einer Excel Tabelle (Microsoft Excel® 2016) gespeichert.

2.4 Einzelparameter

2.4.1 Allgemeine Parameter

Zu jedem Patienten wurden zunächst allgemeine Parameter aus dem Klinik Informationssystem erhoben. Diese umfassten das Geschlecht, das Alter und den Aufnahmegrund (internistisch, chirurgisch geplant, chirurgischer Notfall). Zur Darstellung der Schwere der Erkrankung wurde der SAP II- und APACHE II-Score sowie der Laktatwert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt. Darüber hinaus wurde hierzu der SOFA-Score 24 Stunden nach der Intervention aus dem ICM extrahiert. Dieser erfolgte ohne Einbezug der GCS. Als Outcomeparameter dienten die ITS- und die Krankenhausliegedauer sowie die 28- und 90-Tage Letalität.

2.4.2 Sepsisbezogene Parameter

Die sepsisbezogenen Daten entnahmen wir ebenfalls aus der SIQ Datenbank. Zunächst wurde der Sepsiszeitpunkt dokumentiert. Dieser wurde von den Studienschwestern anhand der ACCP/SCCM-Kriterien festgestellt. Ebenfalls orientiert an diesen Kriterien nahmen sie eine Einstufung in schwere Sepsis und septischen Schock vor. Nachträglich bestimmten wir entsprechend der Kriterien der Sepsis-3 Definition den Anteil der Patienten mit septischem Schock erneut. Diese erfüllten folglich die alten Kriterien des septischen Schocks und wiesen zusätzlich einen Laktatwert ≥ 2 mmol/l innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Sepsisdiagnose auf. Des Weiteren übernahmen wir den Ort der Sepsisdiagnose (Normalstation, Notaufnahme, Notarzt, OP, IMC, ITS) und den Ort der Sepsisentstehung (unbekannt, Häuslichkeit, Normalstation, ITS). Zuletzt entnahmen wir der Datenbank noch den Sepsisfokus. Dieser wurde laut SIQ Datenbank unterteilt in intraabdominell, gastrointestinal, Pneumonie, urogenital, thorakal, Knochen und Weichteile, Endokarditis und kardiovaskulär, Katheter/Implantate, ZNS, unbekannt

und primäre Bakteriämie. Den Fokus haben wir für unser Patientenkollektiv in drei Gruppen zusammengefasst. Intraabdominell, Pneumonie, Andere: alle Übrigen.

2.4.3 Parameter in Bezug auf die Fokussuche

Da die automatisch ausgelesenen Zeiten zur CT-Diagnostik aus programmspezifischen Gründen nicht mit denen der Anforderungen oder Durchführung übereinstimmten, mussten diese manuell erfasst werden. Die Zeit der Anforderung der CT, sowie die ausgewählte Priorität entnahmen wir dem elektronischen Anforderungsschein. Die Zeit der CT-Durchführung musste von den CT-Bildern abgelesen werden. In Bezug auf die Priorität wurde auf der Anforderung unterschieden in Routine=0, dringlich= 1, Notfall=3. Aus den Informationen des Feldes Anamnese und Fragestellung bildeten wir drei Kategorien, mit denen wir die Qualität der Anmeldung bestimmten. *Gut* war eine Anmeldung, die konkret Sepsis und Infektfokus nannte, *mittel* waren die Fragestellungen, aus denen hervorging, dass es sich um eine Infektion oder eine Fokussuche handelt oder ein Organversagen benannt wurde. Als *schlecht* bewerteten wir alle Fragestellungen, in denen kein Zusammenhang mit einer Sepsis hergestellt wurde. Automatisch erfassten wir den Ort der CT/MRT Anforderung. Dieser beschreibt die Station, die die entsprechende Untersuchung angefordert hat. Die einzelnen Stationen wurden zu den Gruppen Normalstation, Notaufnahme, IMC und ITS zusammengefasst. Zuletzt definierten wir noch die Arbeitszeit der Radiologie von 8 bis 16 Uhr und die Dienstzeit entsprechend von 16 bis 8 Uhr.

2.4.4 Parameter in Bezug auf die Fokussanierung

Für den Zeitpunkt der Intervention dokumentierten wir für die Patienten, die eine chirurgische Intervention zur Fokussanierung erhielten, die Schnittzeit. Sie wurde aus den OP-Protokollen übernommen. Die Zeiten für die radiologische Intervention ließen sich nicht in jedem Fall erfassen. Für diese nutzten wir eine Stichprobe von 20 Patienten, bei denen aus den Bildern der Zeitpunkt der Intervention, z.B. die Anlage einer Drainage, ersichtlich war und bildeten den Mittelwert der Zeit von der CT-Untersuchung bis zu der Intervention. Dieser ergab 36 Minuten und wurde dann für alle radiologischen Interventionen übernommen. Für die endoskopischen Interventionen verwendeten wir den im Protokoll der Untersuchung angegebenen Beginn der Nachbereitungszeit. Für die angiographischen Interventionen konnten wir den Beginn der Untersuchung direkt aus dem für diese angelegten Protokoll entnehmen. Zuletzt definierten wir noch die Arbeitszeit innerhalb des Operationssaals von 8 bis 16 Uhr und die Bereitschaftsdienstzeit entsprechend von 16 bis 8 Uhr. Diese wird im Folgenden mit Dienstzeit abgekürzt.

2.4.5 Parameter zur Evaluation der Qualität des klinischen Sepsisverdachtes

Um die Qualität des klinischen Sepsisverdachtes im Vergleich zu den Erkenntnissen aus der Diagnostik und Therapie zu beurteilen, ermittelten wir Übereinstimmungen. Diese Übereinstimmungen dienten der orientierenden Beurteilung der Qualität sowie der Relevanz der einzelnen Schritte im Rahmen der Diagnosefindung einer Sepsis. Es ergaben sich die folgenden drei Variablen:

1. Klinischer Verdacht hinsichtlich des Sepsisfokus aus dem Anforderungsschein der Radiologie
2. Schriftlicher Befund des Sepsisfokus in der CT/MRT
3. Schriftlicher Befund des Sepsisfokus in der OP

Durch Paarbildung wurden im nächsten Schritt die Variablen auf Übereinstimmung untersucht (Variable 1+2, 2+3, 1+3). Eine Übereinstimmung von klinischem Verdacht und Ergebnis der CT/MRT-Untersuchung lag beispielsweise vor, wenn der Kliniker eine Pneumonie vermutete und diese auch in der CT/MRT bildmorphologisch nachvollziehbar war. Ebenso lag eine Übereinstimmung vor, wenn der Kliniker einen abdominellen Fokus bei klinischem Bild eines akuten Abdomens annahm und die CT/MRT beispielsweise eine Mesenterialischämie nachwies. CT/MRT und OP stimmten überein, wenn sich die in der CT/MRT gesehene oder vermutete Sigmaperforation auch intraoperativ bestätigte. Im Falle des klinischen Verdachtes und der OP wiederum wäre ein akutes Abdomen und eine intraoperativ gesehene intestinale Perforation eine positive Übereinstimmung. Insgesamt ergab sich so für jede der drei miteinander verglichenen Paare eine Bewertung/Übereinstimmung mit ja oder nein.

2.5 Verwendete Programme

2.5.1 Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung (SIQ)

Das Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung der Firma G.punkt medical services, Magdeburg, ist ein Programm zur Erfassung, Verarbeitung und Analyse speziell sepsisbezogener Daten. Das Programm findet auf Intensivstationen und in Kliniken Anwendung, die am Sepsisdialog, einem Qualitätsmanagementprojekt mit Ursprung in der Universitätsmedizin Greifswald, teilnehmen. Studienschwestern erfassen zahlreiche Informationen, die vom Beginn der Sepsis über Daten zur Diagnostik und Therapie bis zum Outcome, in Form der 28- und 90-Tage Letalität, den individuellen Verlauf der Sepsis bei jedem einzelnen Patienten möglichst genau abbilden sollen. Die bereits beschriebenen sepsisbezogenen Parameter stammten aus diesem System (118).

2.5.2 Integrated Care Manager (ICM)

Der Integrated Care Manager (ICM) 8.n von Dräger, Lübeck, ist ein Patientendatenmanagementsystem und dient zur Dokumentation von Behandlungs- und Pflegeprozessen in intensivmedizinischen und speziellen Überwachungsbereichen (119). Das System speichert unter anderem Vital-, Beatmungs- und Bilanzparameter sowie Medikamenten- und Ernährungsverordnungen. Aus diesen setzen sich zudem die verschiedenen Scores zusammen. Darüber hinaus dient es der fortlaufenden Dokumentation des klinischen Patientenstatus. Die bereits erwähnten allgemeinen Parameter stammen aus diesem System.

2.5.3 iSOFT Clinic Centre and iSOFT Radiology

iSOFT Clinic Centre und iSOFT Radiology 13.3 von CSC, Mannheim, dienen als allgemeines patientenorientiertes Dokumentationssystem, welches alle Abteilungen der Universitätsmedizin Greifswald nutzen. Es dient sowohl der Erfassung allgemeiner Patientendaten als auch der Diagnosen. Zudem bietet es einen Zugriff auf die radiologische Diagnostik und diverse dem Patienten zugekommene Therapien. Die bildgebungs- und interventionsbezogenen Parameter inklusive der erhobenen Zeiten stammen aus diesen Systemen (120).

2.6 Statistische Auswertung

Zunächst wurden alle erfassten und in der Excel-Tabelle gespeicherten Patientendaten in das Statistikprogramm R (Version 3.5.3) importiert. Die Ergebnisse wurden aufgrund der Streuung und größerer Robustheit gegenüber ausreißenden Werten als Median mit Interquartilabstand (IQR) dargestellt. Zum Gruppen-Vergleich numerischer Daten wurde bei unabhängigen, nicht-normalverteilten Werten der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Für kategoriale Variablen wurde die absolute Anzahl mit dem zugehörigen Prozentwert verwendet. Für Variablen mit zwei und mehr Ausprägungen wurde ein Chi-Quadrat Test angewendet. Für den Zusammenhang zwischen der Zeit und der Letalität in Bezug auf verschiedene Kategorien wurde der ANOVA Test verwendet. Im Falle signifikanter Unterschiede in den Gruppen wurden die einzelnen Variablen mit Hilfe des Post-hoc Tests paarweise verglichen. Um einen Zusammenhang zwischen der 28-Tage Letalität und der Zeit von der CT bis zur operativ/interventionellen Therapie darzustellen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde die 28-Tage Letalität definiert. Der Effekt der Variablen auf die Letalität wurde als Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall angegeben. In den Ergebnissen wurde der Wahrscheinlichkeitswert mit p bezeichnet. Dabei wurden Ergebnisse im Hinblick auf prädefinierte Irrtumswahrscheinlichkeiten als statistisch signifikant ($p < 0.05$) oder hochsignifikant ($p < 0.001$) gewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 297 Patienten betrachtet, die im Zeitraum vom 4. Januar 2010 bis 24. Dezember 2015 mit einer schwerer Sepsis oder einem septischem Schock auf den Intensivstationen ITS 1 und ITS 2 der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden. Alle Patienten erhielten sowohl eine CT- oder MRT- Untersuchung zur Fokussuche als auch eine chirurgische oder interventionelle Therapie zur Fokussanierung.

3.1.1 Demographische Daten, Schweregradeinteilung und Outcome Parameter

Tabelle 5 beinhaltet die demographischen Daten, die Schweregradeinteilung sowie die Outcome-Parameter des Patientenkollektivs, aufgeteilt nach der 28-Tage Letalität. Diese lag in unserem Patientenkollektiv bei 30,6%, die 90-Tage Letalität bei 42,4%. Insgesamt lag das mediane Alter der Patienten bei 72 [IQR 61,0-77,0] Jahren. Der jüngste Patient war 29, der älteste Patient 90 Jahre alt. Die Gruppe der Überlebenden war mit im Median 69 [IQR 57,8-77,0] Jahren im Vergleich zu 74 [IQR 65,0-78,0] Jahren bei den Verstorbenen signifikant jünger ($p=0,002$). Der Anteil der männlichen Patienten lag bei 62,8%. Insgesamt erfüllten 22,9% der Patienten die Kriterien der schweren Sepsis und 77,1% der Patienten die Kriterien des septischen Schocks. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der Verteilung des Schweregrades zwischen den Überlebenden und Verstorbenen ($p=0,506$). Durch die Anwendung der neuen Sepsis-3 Definition, zeigte sich, dass der Anteil des septischen Schocks in der Gruppe der Überlebenden mit 56,1% abnahm, während er in der Gruppe der Verstorbenen gleich blieb. Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Verteilung zwischen den Überlebenden und Verstorbenen ($p=0,010$). Im Median lag der Laktatwert der gesamten Kohorte bei 3,3 [IQR 2,0-6,7] mmol/l. Es fand sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) in Bezug auf die Verteilung zwischen Überlebenden (Median 2,8 [IQR 1,7-5,2]) und Verstorbenen (Median 6,2 [IQR 2,9-13,4]). Der SAPS II- Score belief sich in unserem Patientenkollektiv im Median auf 43 [IQR 35,0-52,0] Punkte. Es fand sich ebenso ein hochsignifikanter Unterschied ($p<0,001$) innerhalb der Verteilung zwischen Überlebenden (Median 40 [IQR 34,8-47,0]) und Verstorbenen (Median 53 [IQR 45,2-65,8]). Der APACHE II Score lag in der gesamten Kohorte bei 19 [IQR 15,0-24,0] Punkten. Auch hier bestand ein hochsignifikanter Unterschied (Überlebende: Median 17 [IQR 13,0-22,0] vs. Verstorbene: Median 19 [IQR 15,0-24,0], $p<0,001$). Zuletzt belief sich der SOFA Score, der 24 Stunden nach der Intervention und ohne Einbezug der GCS erhoben wurde, auf 9 [IQR 7-10] Punkte.

Tabelle 5: Demographische Daten, Schweregradeinteilung und Outcome Parameter

	Gesamt (n = 297)	28 Tage Überlebende (n = 196)	28 Tage Verstorbene (n = 91)	p-Wert
Alter	72 [61,0-77,0]	69 [57,8-77,0]	74 [65,0-78,0]	0,002
Geschlecht (männlich)	176 (59,3)	123 (62,8)	47 (51,6)	0,100
Schweregrad				
• Schwere Sepsis	68 (22,9)	45 (23,0)	17 (18,7)	0,506
• Septischer Schock	229 (77,1)	151 (77,0)	74 (81,3)	
Septischer Schock (Sepsis-3)	190 (64,0)	110 (56,1)	75 (82,4)	0,010
Laktat 24h [mmol/l]	3,3 [2,0-6,7]	2,8 [1,7-5,2]	6,2 [2,9-13,4]	<0,001
SOFA* Intervention 24h	9 [7-10]	8 [7-10]	10 [8-11]	<0,001
SAPS II	43 [35,0-52,0]	40 [34,8-47,0]	53 [45,2-65,8]	<0,001
APACHE II	19 [15,0-24,0]	17 [13,0-22,0]	22 [20,0-28,5]	<0,001
Liegedauer ITS [d]	7,0 [2,0-16,0]	10,0 [4,0-23,0]	3,0 [1,0-7,5]	<0,001
Liegedauer Krankenhaus[d]	29,0 [13,0-48,0]	38,0 [23,8-58,0]	9,0 [3,5-22,0]	<0,001
Letalität 28-Tage	91 (30,6)			
Letalität 90-Tage	126 (42,4)			
Letalität IST	107 (36,0)			
Letalität Krankenhaus	126 (42,4)			

Gesamtzahl mit n=297 enthält auch Patienten, bei denen die 28-Tage Letalität unbekannt ist (n=10), * = nur Subgruppe chirurgische Patienten mit n=250 und berechnetem SOFA (ohne GCS berechnet), Daten soweit nicht anders angegeben als Median und Interquartile sowie absolute und relative Häufigkeiten dargestellt, n=absolute Anzahl, d=Tage, Sepsis-3=bezogen auf Sepsis-3 Definition, SAPS II=Simplified Acute Physiology Score, APACHE II=Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score, ITS=Intensivstation, p-Wert=Vergleich 28 Tage lebt vs. verstorben, mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test, signifikant p<0,05, hochsignifikant p<0,001

Auch hier fand sich ein hochsignifikanter Unterschied (p<0,001) in Bezug auf die Verteilung zwischen Überlebenden (Median 8 [IQR 7-10]) und Verstorbenen (Median 10 [IQR 8-11]). Hinsichtlich der Liegedauer fiel auf, dass diese sowohl bezogen auf die ITS- als auch auf die

Krankenhausliegezeit hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zeigte, wobei die Verstorbenen deutlich kürzere Liegezeiten aufwiesen. Die Liegedauer auf der Intensivstation belief sich für die gesamte Kohorte im Median auf 7,0 Tage [IQR 2,0-16,0], die Liegedauer im Krankenhaus auf 29,0 Tage [IQR 13,0-48,0].

3.1.2 Klinische Parameter

Tabelle 6: Klinische Parameter

	Alle Patienten (n = 297)	28 Tage Überlebende (n = 196)	28 Tage Verstorbene (n = 91)	p-Wert
Aufnahmegrund				
• Internistisch	39 (13,1)	21 (10,7)	18 (19,8)	0,114
• Chirurg. geplant	10 (3,4)	7 (3,6)	3 (3,3)	
• Chirurg. Not- fall	248 (83,5)	168 (85,7)	70 (76,9)	
Ort des Sepsisur- sprungs				
• Häuslichkeit	130 (43,8)	94 (48,0)	30 (33,0)	0,019
• Pflegeeinricht- ung	4 (1,3)	1 (0,5)	3 (3,3)	
• Normalstation	119 (40,1)	78 (39,8)	39 (42,9)	
• ITS	27 (9,1)	16 (8,2)	10 (11,0)	
• Unbekannt	17 (5,7)	7 (3,6)	9 (9,9)	
Ort der Sepsisdiag- nose				
• Normalstation	5 (1,7)	4 (2,0)	1 (1,1)	0,637
• Notarzt	5 (1,7)	2 (1,0)	3 (3,3)	
• Notaufnahme	14 (4,7)	11 (5,6)	3 (3,3)	
• Operation	26 (8,8)	17 (8,7)	6 (6,6)	
• IMC	26 (8,8)	16 (8,2)	9 (9,9)	
• ITS	221 (74,4)	146 (74,5)	69 (75,8)	

	Alle Patienten (n = 297)	28 Tage Überlebende (n = 196)	28 Tage Verstorbene (n = 91)	p-Wert
Fokus				
• Intra-abdominell	248 (83,5)	163 (83,2)	77 (84,6)	0,773
• Pneumonie	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	
• Andere	48 (16,2)	32 (16,3)	14 (15,4)	

Gesamtzahl mit n=297 enthält auch Patienten, bei denen die 28-Tage Letalität unbekannt ist (n=10). Daten in absoluten und relativen Häufigkeiten, n=absolute Anzahl, ITS=Intensivstation, OP=Operationssaal, IMC=Intermediate Care, p=Vergleich des p-Wertes 28 Tage lebt vs. verstorben, mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, signifikant $p < 0,05$, hochsignifikant $p < 0,001$

Tabelle 6 stellt die klinischen Parameter der Sepsispatienten dar. Hinsichtlich der Verteilung des Aufnahmegrundes unterschieden sich die Überlebenden und Verstorbenen nicht. Betrachtet man die gesamte Kohorte, fanden sich mehrheitlich (83,5%) Patienten, deren Aufnahmegrund der chirurgische Notfall war ($p < 0,001$).

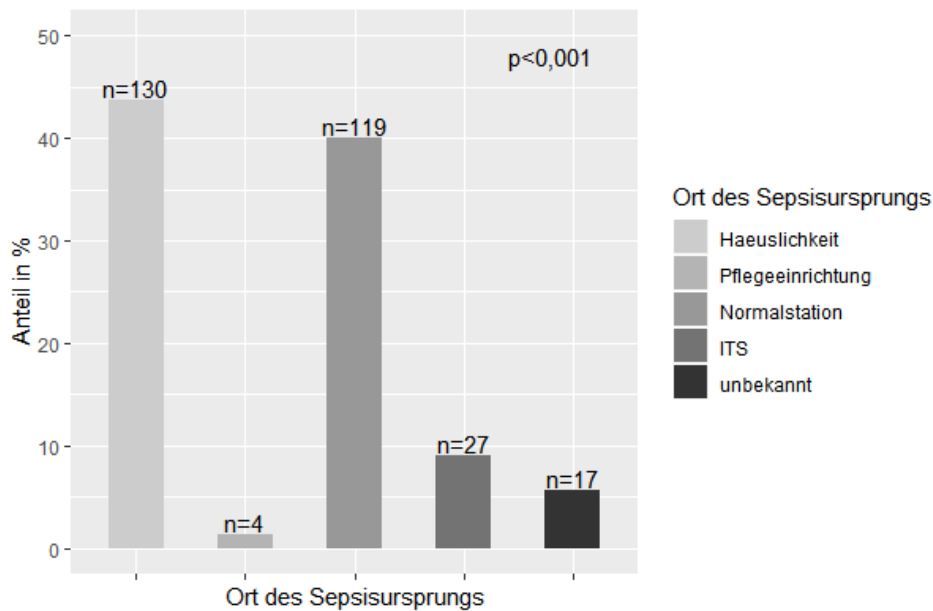


Abbildung 6: Verteilung Ort des Sepsisursprungs für das gesamte Patientenkollektiv

Die Verteilung hinsichtlich Ort des Sepsisursprungs zeigte signifikante Unterschiede ($p = 0,019$) zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Während dieser in der Gruppe der Überlebenden mit 48,0% am häufigsten in der Häuslichkeit lag, überwiegt in der Gruppe der Verstorbenen die Normalstation mit 42,9% (Abb.7 und 8).

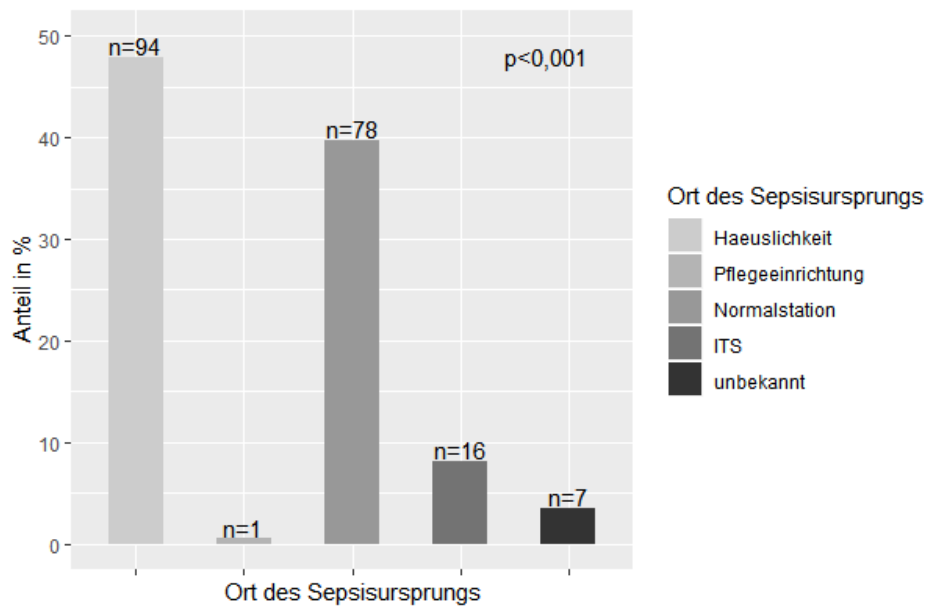


Abbildung 7: Verteilung Ort des Sepsisursprungs Überlebende

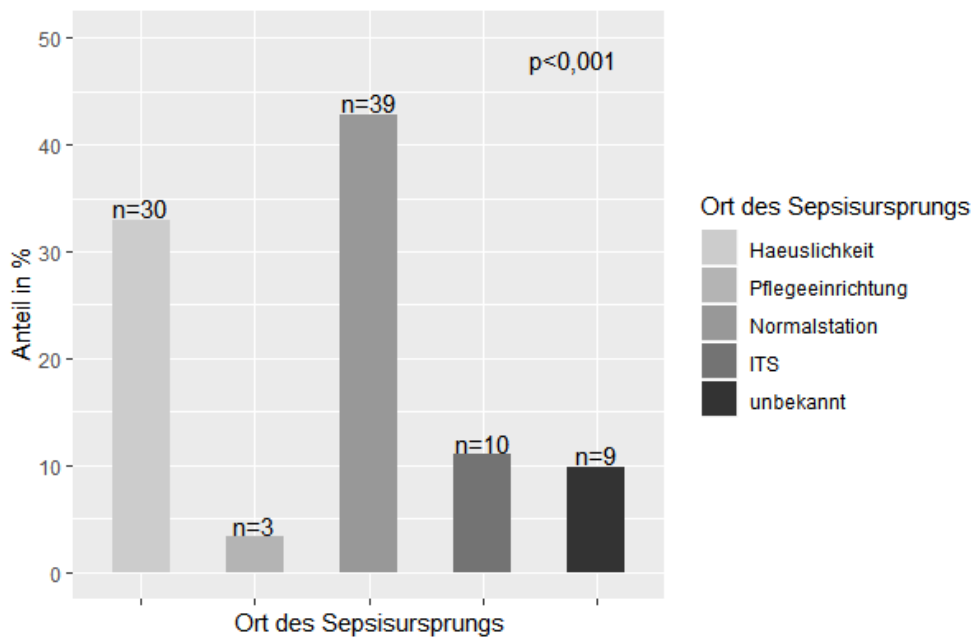


Abbildung 8: Verteilung Ort des Sepsisursprungs Verstorbene

Die Sepsisdiagnose wurde in den meisten Fällen (74,4%) auf der Intensivstation gestellt. Diese Verteilung fand sich in jeder Gruppe und war signifikant. Da in dieser Studie Patienten betrachtet wurden, die eine chirurgische oder interventionelle Fokussanierung erhielten, fand sich mit überwiegender Mehrheit (83,5%) ein intraabdomineller Fokus. Auch diese Verteilung unterschied sich nicht innerhalb der Gruppen.

3.2 Bildgebungs- und interventionsbezogene Parameter

Tabelle 7 zeigt bildgebungs- und interventionsbezogene Parameter in Bezug auf ihre Häufigkeitsverteilung.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der bildgebungs- und interventionsbezogene Parameter

	Alle Patienten (n = 297) (n = 264)*	28 Tage Überlebende (n = 196) (n = 177)*	28 Tage Verstorbene (n = 91) (n = 77)*	p- Wert
Priorität der Anforderung				
• Routine	104 (35,0)	68 (34,7)	35 (38,5)	0,070
• Dringlich	56 (18,9)	44 (22,4)	10 (11,0)	
• Notfall	137 (46,1)	84 (42,9)	46 (50,5)	
Qualität der Anforderung				
• schlecht	10 (3,4)	7 (3,6)	3 (3,3)	0,214
• mittel	225 (75,8)	153 (78,1)	63 (69,2)	
• gut	62 (20,9)	36 (18,4)	25 (27,5)	
Ort der Anforderung				
• Normalstation	59 (19,9)	39 (19,9)	18 (19,8)	0,207
• Notaufnahme	95 (32,0)	68 (34,7)	21 (23,1)	
• IMC	55 (18,5)	35 (17,9)	19 (20,9)	
• ITS	88 (29,6)	54 (27,6)	33 (36,3)	
Arbeitszeit CT				
• Dienst	150 (50,5)	88 (44,9)	53 (58,2)	0,048
• Regel	147 (49,5)	108 (55,1)	38 (41,8)	
Arbeitszeit Intervention				
• Dienst	142 (47,8)	118 (60,2)	58 (63,7)	0,659
• Regel	155 (52,2)	78 (39,8)	33 (36,3)	

	Alle Patienten (n = 297) (n = 264)*	28 Tage Überlebende (n = 196) (n = 177)*	28 Tage Verstorbene (n = 91) (n = 77)*	p- Wert
Übereinstimmung klinischer Verdacht und CT Befund				
• ja	250 (84,2)	166 (84,7)	76 (83,5)	0,936
• nein	47 (15,8)	30 (15,3)	15 (16,5)	
Übereinstimmung CT und OP Befund*				
• ja	244 (92,4)	163 (92,1)	71 (92,2)	1
• nein	20 (7,6)	14 (7,9)	6 (7,8)	
Übereinstimmung klinischer Verdacht und OP Befund*				
• ja	219 (83,0)	147 (83,1)	64 (83,1)	1
• nein	45 (17,0)	30 (16,9)	13 (16,9)	

Gesamtzahl mit n=297 enthält auch Patienten, bei denen die 28-Tage Letalität unbekannt ist (n=10), Daten dargestellt in absoluten und relativen Häufigkeiten, n=absolute Anzahl, *ausschließlich operative Interventionen, CT=Computertomographie, ITS=Intensivstation, OP=Operationssaal, IMC=Intermediate Care, Regelarbeitszeit=8-16 Uhr, Dienst=16-8 Uhr, p=Vergleich des p-Wertes 28-Tage lebt vs. verstorben, mit Hilfe des Chi-Quadrat Test, signifikant p<0,05, hochsignifikant p<0,001

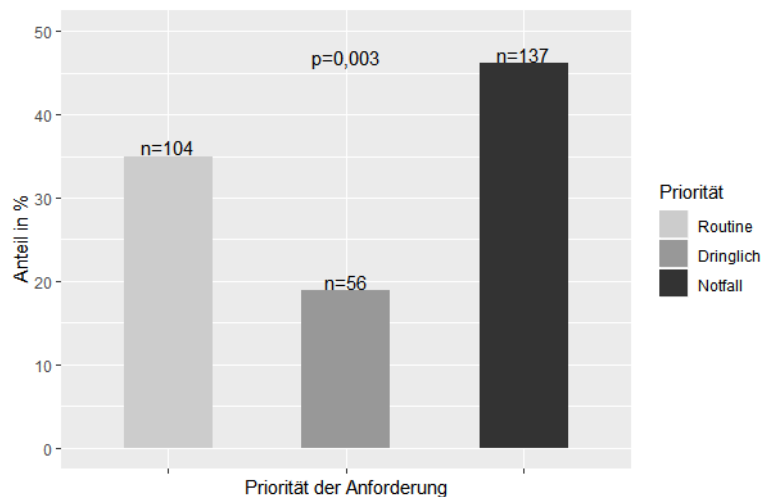


Abbildung 9: Priorität der Anforderung

Insgesamt war die am häufigsten angegebene Priorität in 137 (46,1%) Fällen der Notfall. In 104 (35,0%) Fällen wurde Routine angegeben. Die Verteilung in Bezug auf die Priorität zeigte für

die gesamte Kohorte signifikante Unterschiede (Abb.9). Die Qualität mittel war mit 75,8% die am häufigsten angegebene, während die Qualität gut, also die namentliche Erwähnung einer Sepsis, sich lediglich bei 20,9% fand. Die Verteilung in Bezug auf die Qualität zeigte für die gesamte Kohorte signifikante Unterschiede (Abb.10).

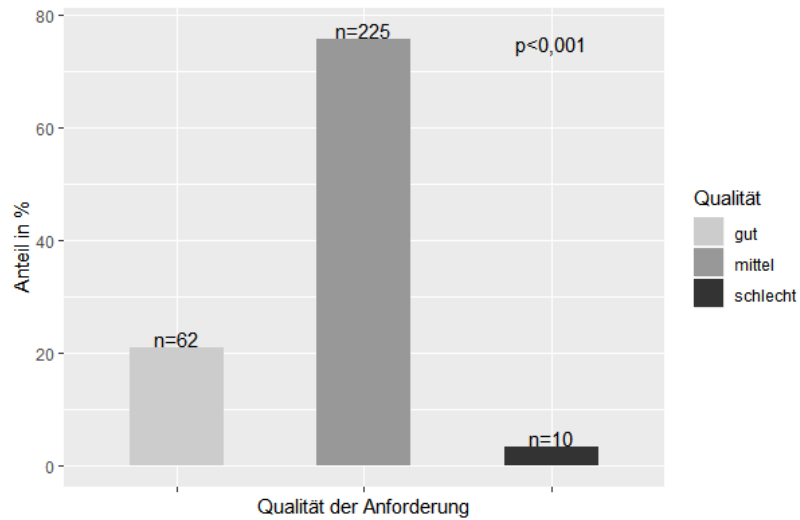


Abbildung 10: Qualität der Anforderung

Die Verteilung des Ortes der CT-Anforderung war nicht statistisch signifikant. Ebenso zeigten alle vier Kategorien bezüglich ihrer Verteilung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und Verstorbenen ($p=0,207$).

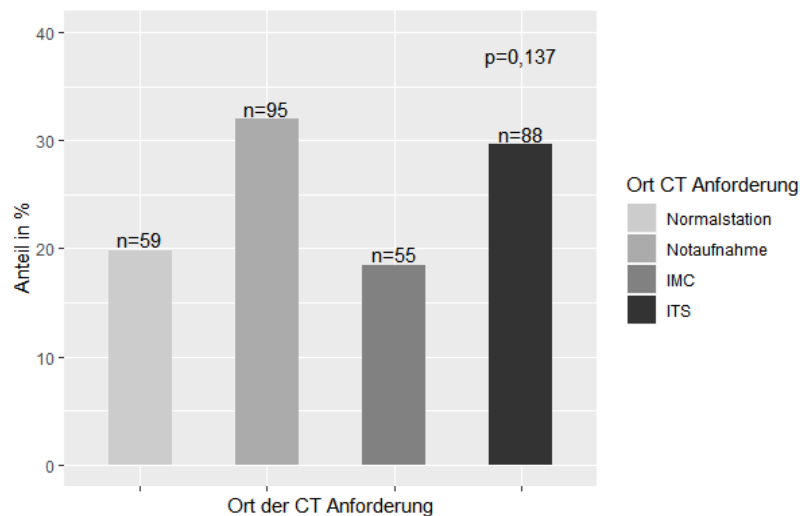


Abbildung 11: Ort der Anforderung

Insgesamt gesehen verteilten sich die CT-Untersuchungen zu etwa gleichen Teilen auf die Dienst- (50,5%) und Regelarbeitszeit (49,5%). In Bezug auf die Verteilung der CTs zwischen

den Überlebenden und Verstorbenen fand sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,048$). Es fanden signifikant mehr CT-Untersuchungen in der Gruppe der Verstorbenen innerhalb der Dienstzeit statt. Die Interventionen fanden ebenso mehrheitlich in der Dienstzeit statt. Im Vergleich zwischen den Überlebenden und Verstorbenen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied. Die Abbildungen 12 bis 14 zeigen eine Häufigkeitsverteilung für den Sepsiszeitpunkt, die Zeit der radiologischen Untersuchung sowie der Zeit der Operation im Verlauf eines Tages. Die Dienst- und Regelarbeitszeit sind jeweils unterschiedlich eingefärbt. Die Dienstzeit ist schwarz, die Regelarbeitszeit grau eingefärbt. Am Häufigsten erfolgte die Sepsisdiagnose (Abb.12) zwischen 19:30 und 20:30 Uhr. Die radiologischen Untersuchungen (Abb.13) fanden hauptsächlich im Verlauf des Tages statt. Die Interventionen (Abb.14) lagen insgesamt eher außerhalb der Regelarbeitszeit.

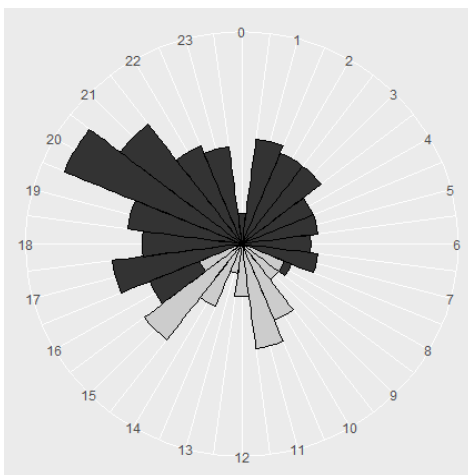


Abbildung 12: Sepsiszeitpunkt
Häufigkeitsverteilung im Tagesverlauf, Regelarbeitszeit: grau, Dienstzeit: schwarz

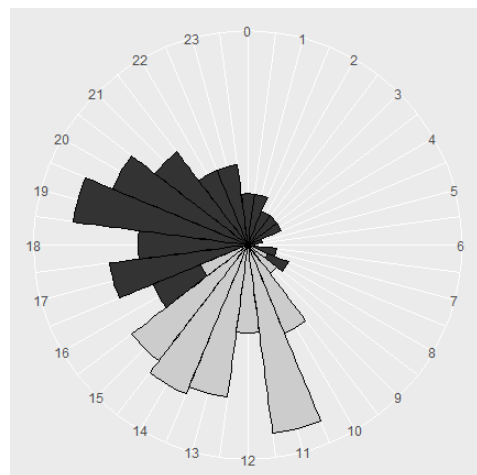


Abbildung 13: Zeitpunkt CT-/MRT-Diagnostik
Häufigkeitsverteilung im Tagesverlauf, Regelarbeitszeit: grau, Dienstzeit: schwarz

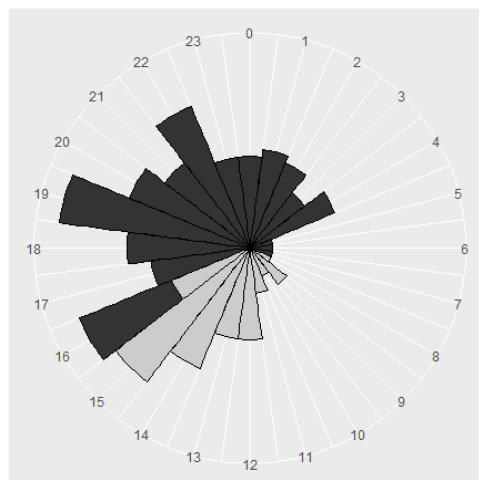


Abbildung 14: Herdsanierung
Häufigkeitsverteilung im Tagesverlauf, Regelarbeitszeit: grau, Dienstzeit: schwarz

Nachfolgend erfolgte zum Vergleich eine äquivalente Darstellung der Polytraumadaten. Die Abbildungen 15 bis 17 zeigen den Aufnahmezeitpunkt des Polytraumas im Krankenhaus, die Zeit der Ganzkörper-CTs sowie die Zeit des ersten Notfalleingriffs im Verlauf eines Tages. Am häufigsten erfolgte die Aufnahme (Abb.15) zwischen 11:30 und 20:30 Uhr im Verlauf des Tages. Die Ganzkörper-CT (Abb.16) fand zumeist ebenfalls in diesem Zeitfenster statt. Der erste Notfalleingriff (Abb.17) lag im engen zeitlichen Zusammenhang zur Aufnahme und Diagnostik. Ein kontinuierlicher Ablauf war, anders als bei der Sepsis, erkennbar.

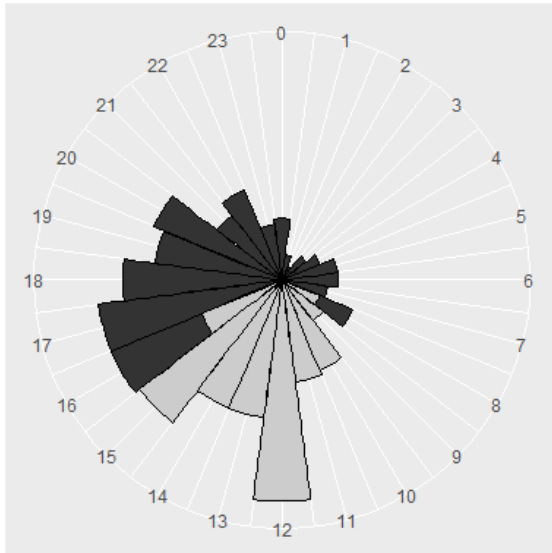


Abbildung 15: Aufnahmezeitpunkt Polytrauma Häufigkeitsverteilung im Tagesverlauf, Regelarbeitszeit: grau, Dienstzeit: schwarz

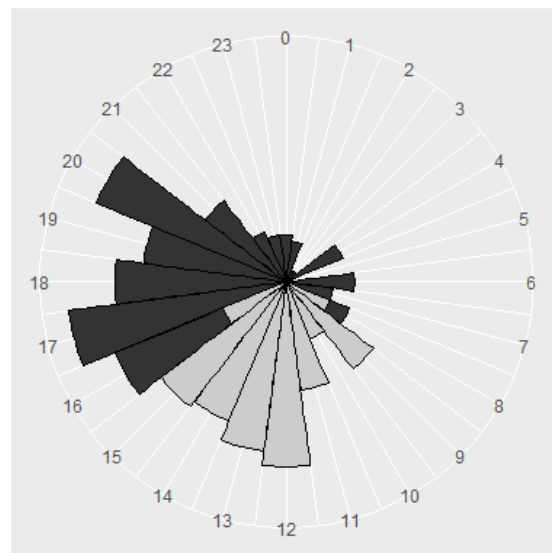


Abbildung 16: CT-Zeitpunkt Polytraumapatienten Häufigkeitsverteilung im Tagesverlauf, Regelarbeitszeit: grau, Dienstzeit: schwarz

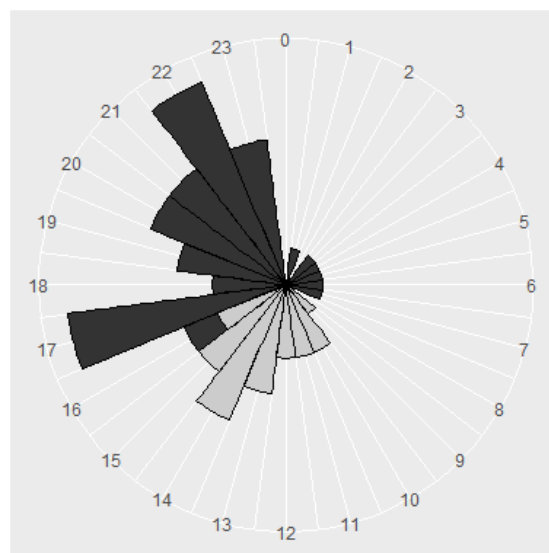


Abbildung 17: Erster Notfalleingriff Polytrauma Häufigkeitsverteilung im Tagesverlauf, Regelarbeitszeit: grau, Dienstzeit: schwarz

Zuletzt wurden für die Sepsispatienten noch die Übereinstimmungen zwischen der klinischen Einschätzung, der CT und letztlichem OP-Befund bestimmt. Die größte Übereinstimmung fand sich mit 92,4% zwischen CT und OP-Befund. Sowohl Klinik und CT als auch Klinik und OP zeigten gute Übereinstimmungen mit 84,2% und 83%. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung zwischen beiden Gruppen.

3.3 Zeiten für die CT-Diagnostik und die operativ/interventionelle Therapie

Im folgenden Abschnitt werden verschiedene Zeitdifferenzen gebildet und in Bezug zur 28-Tage Letalität betrachtet.

3.3.1 Zeiten für alle Patienten

Im Median dauerte es von der CT-Anforderung bis zur CT-Durchführung 86 [IQR 45,0-140,0] Minuten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und Verstorbenen ($p=0,130$). Für das gesamte Patientenkollektiv lagen zwischen der CT Durchführung und der Intervention 3,5 [IQR 2,0-6,0] Stunden. Die Überlebenden erhielten nach 3,3 [IQR 2,0-5,2] Stunden eine Intervention, die Verstorbenen nach 4 [IQR 2,2-8,7] Stunden. Der Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte tendenziell einen signifikanten Unterschied ($p=0,045$) und wird in Abbildung 18 dargestellt. Dieses Ergebnis ließ sich in der logistischen Regression bestätigen (OR: 1.056; 95% KI: [1,010-1,104]; $p=0,022$, Tbl.11).

Tabelle 8: Zeiten für alle Patienten

	Alle Patienten (n = 297) (n = 264)*	28 Tage Überlebende (n = 196) (n = 177)*	28 Tage Verstorbene (n = 91) (n = 77)*	p-Wert
Zeitspanne CT Anmeldung bis Durchführung	86,0 [45,0-140,0]	92,0 [55,8-142,8]	75,0 [37,5-136,0]	0,130
Zeitspanne CT Durchführung bis Intervention*	3,5 [2,0-6,0]	3,3 [2,0-5,2]	4,0 [2,2-8,7]	0,045
Zeitspanne CT Anmeldung bis Intervention	5,3 [3,5-8,8]	5,4 [3,5-8,6]	5,6 [3,5-11,1]	0,353

Daten sind als Median und Interquartile in Minuten (erste Zeile) und Stunden dargestellt, *: Patienten die eine chirurgische Intervention erhalten haben, p-Wert=Vergleich 28-Tage lebt vs. verstorben mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test, signifikant $p<0,05$, hochsignifikant $p<0,001$

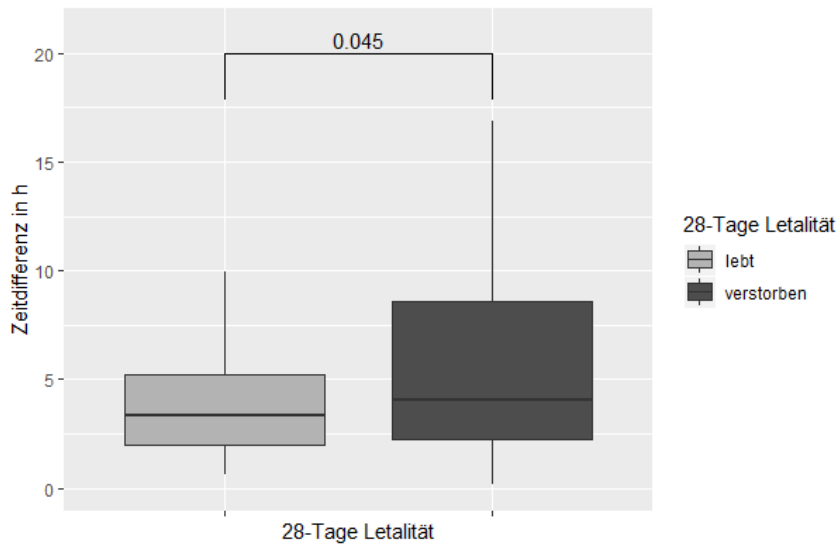


Abbildung 18: Vergleich der Zeiten von der CT bis zur Intervention in Abhängigkeit von der 28-Tage Letalität

Für die gesamte Zeitspanne von CT-Anforderung bis Intervention, die sich im Median auf 5,3 [IQR 3,5-8,8] Stunden belief, ließ sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Gruppen erkennen ($p=0,353$). In Abbildung 19 werden die geschätzten Letalitäten in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Es zeigte sich für unsere Patientenkohorte eine Zunahme der Letalität von etwa 10% innerhalb von 24 Stunden.

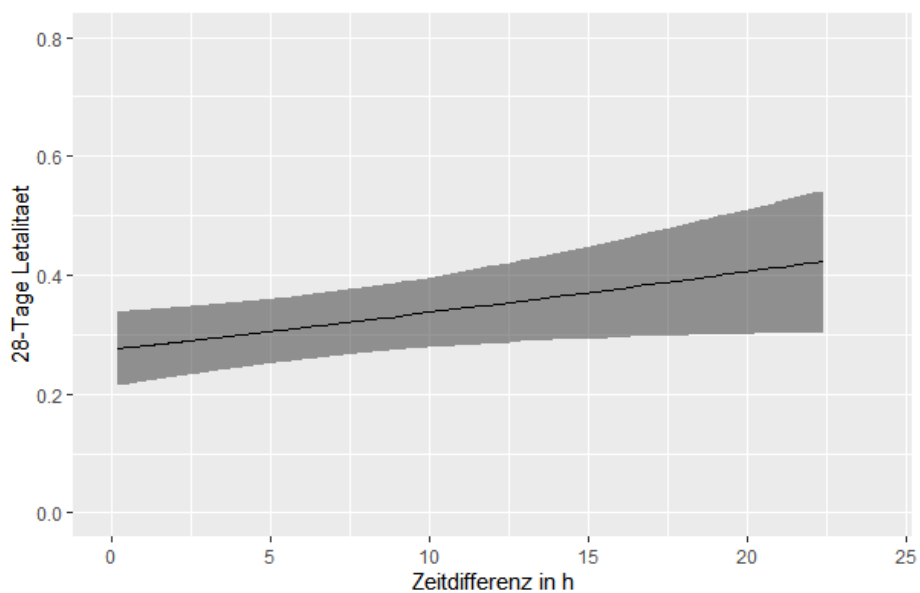


Abbildung 19: Geschätzte 28-Tage Letalität in Abhängigkeit von der Zeitspanne von der CT bis zur Intervention

3.3.2 Zeiten in Bezug auf die Krankenhausaufnahme im Vergleich zum Polytrauma

Tabelle 9: Zeiten in Bezug auf die Krankenhausaufnahme

	Alle Patienten (n = 160) (n = 144)*	28 Tage Überlebende (n = 111) (n = 102)*	28 Tage Verstorbene (n = 42) (n = 36)*	p- Wert	Poly- traumapatienten (n = 127) (n = 69)*
Zeitspanne Aufnahme ins KH bis Durchführung CT [min]	221,5 [111,5-398,2]	211,0 [116,5-365,5]	268,5 [149,8-502,8]	0,396	31
Zeitspanne Aufnahme KH bis OP [h]	7,1 [4,6-13,9]	6,6 [4,8-13,4]	9,4 [5,7-14,0]	0,221	1,6

Gruppe bezieht sich auf Sepsispatienten, die eine CT innerhalb von 24 h nach KH-Aufnahme erhalten haben, Daten sind als Median und Interquartile in Minuten und Stunden dargestellt, *bezieht sich auf Patienten die eine chirurgische Intervention erhalten haben, p-Wert=Vergleich 28 Tage lebt vs. verstorben mit Hilfe Mann-Whitney-U-Test, signifikant $p < 0,05$, hochsignifikant $p < 0,001$, Daten für Polytraumapatienten (letzte Spalte) dem Qualitätsbericht für die Jahre 2011-2016 entnommen (121).

In Tabelle 9 wurden nur die Patienten berücksichtigt, die eine CT innerhalb von 24 Stunden nach der Krankenhausaufnahme erhalten haben. Insgesamt war dies bei 160 Patienten der Fall. Betrachtet man nun zunächst die Sepsispatienten, erhielten sie im Median nach 221,5 [IQR 111,5-398,2] Minuten eine CT. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen ($p=0,396$). Im Gegensatz dazu zeigte sich, dass die Polytraumapatienten im Mittel nach 31 Minuten ihre Polytrauma-CT erhalten haben (bezogen auf Patienten mit ISS (Injury Severity Score) ≥ 16). Die Zeit bis zur ersten Intervention belief sich bei den Sepsispatienten ab Aufnahme auf 7,1 [IQR 4,6-13,9] Stunden. Auch hier ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen feststellen ($p=0,221$). Schaut man sich diese Zeit bei den Polytraumapatienten an, sieht man, dass diese im Mittel bereits nach 1,6 Stunden ihren ersten Notfalleingriff erhalten haben.

3.3.3 Zeiten in Bezug auf den Sepsiszeitpunkt

In Tabelle 10 werden die verschiedenen Zeitdifferenzen in Bezug auf den Sepsiszeitpunkt dargestellt.

Tabelle 10: Zeiten in Bezug auf den Sepsiszeitpunkt für alle Patienten

	Alle Patienten (n = 297) (n = 264)*	28 Tage Überlebende (n = 196) (n = 177)*	28 Tage Verstorbene (n = 91) (n = 77)*	p-Wert
Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis CT-Anmeldung [h]	-5,3 [-9,2-(-1,5)]	-5,8 [-10,0-(-2,6)]	-3,6 [-7,6-0,1]	0,010
Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis CT-Durchführung [h]	-4,0 [-6,7-(-0,6)]	-4,2 [-6,9-(-1,3)]	-2,3 [-5,9-1,9]	0,012
Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis Intervention [h]	-0,98 [-2,5-4,5]	-1,4 [-2,7-3,2]	2,4 [-1,9-9,7]	<0,001

Zeitspannen in Bezug auf den Sepsiszeitpunkt., Daten sind als Median und Interquartile in Stunden dargestellt, *: Patienten die eine chirurgische Intervention erhalten haben, negative Zeiten zeigen die CT/Intervention vor dem Sepsiszeitpunkt stattgefunden hat, p-Wert=Vergleich 28-Tage lebt vs. verstorben mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test, signifikant $p < 0,05$, hochsignifikant $p < 0,001$

Insgesamt fanden 81,1% der CT-Anmeldungen in unserer Kohorte vor dem Sepsiszeitpunkt statt. Bei den CT-Untersuchungen belief sich die Zahl immer noch auf 75,8%, bei den Interventionen auf 55,9%. Insgesamt fiel auf, dass in der Gruppe der Überlebenden sowohl die CT als auch die Intervention signifikant früher vor dem Sepsiszeitpunkt lag als in der Gruppe der Verstorbenen. In der Gruppe der Überlebenden lag die CT im Median 4,2 [IQR -6,9-(-1,3)] Stunden vor dem Sepsiszeitpunkt (Abb.21), während es in der Gruppe der Verstorbenen im Median 2,3 [-5,9-1,9] Stunden vor dem Sepsiszeitpunkt stattfand ($p=0,012$). Die Intervention fand in der Gruppe der Überlebenden im Median 1,4 [IQR -2,7-3,2] Stunden vor dem Sepsiszeitpunkt statt, während sie in der Gruppe der Verstorbenen im Median erst 2,4 [IQR -1,9-9,7] Stunden nach dem Sepsiszeitpunkt lag ($p < 0,001$). Dies wird in Abbildung 20 bis 22 veranschaulicht.

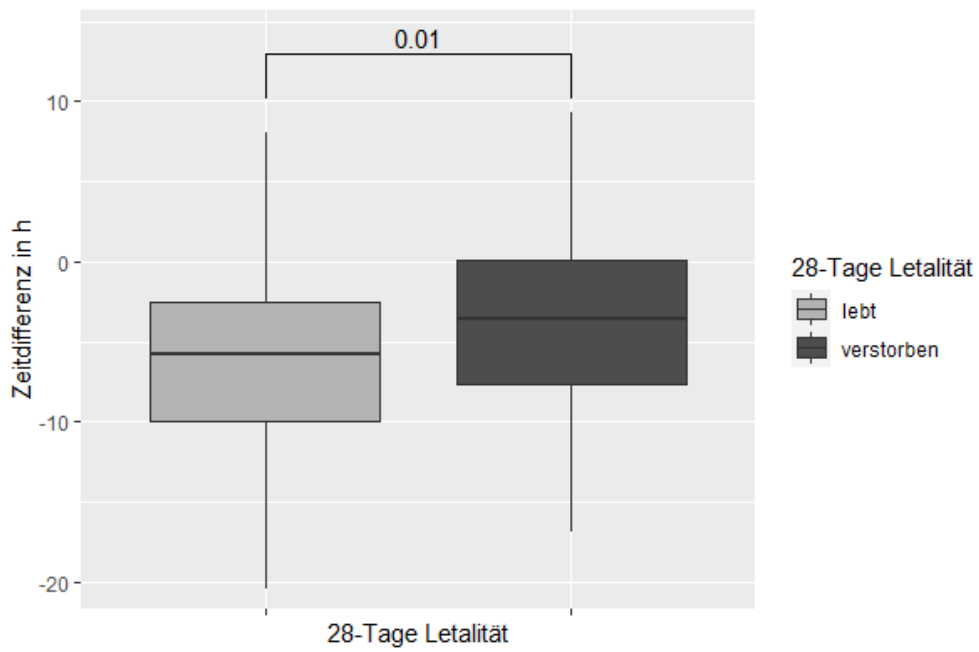


Abbildung 20: Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis CT-Anmeldung in Bezug auf die 28-Tage Letalität; negative Werte zeigen an, dass die CT vor dem Sepsiszeitpunkt angemeldet wurde

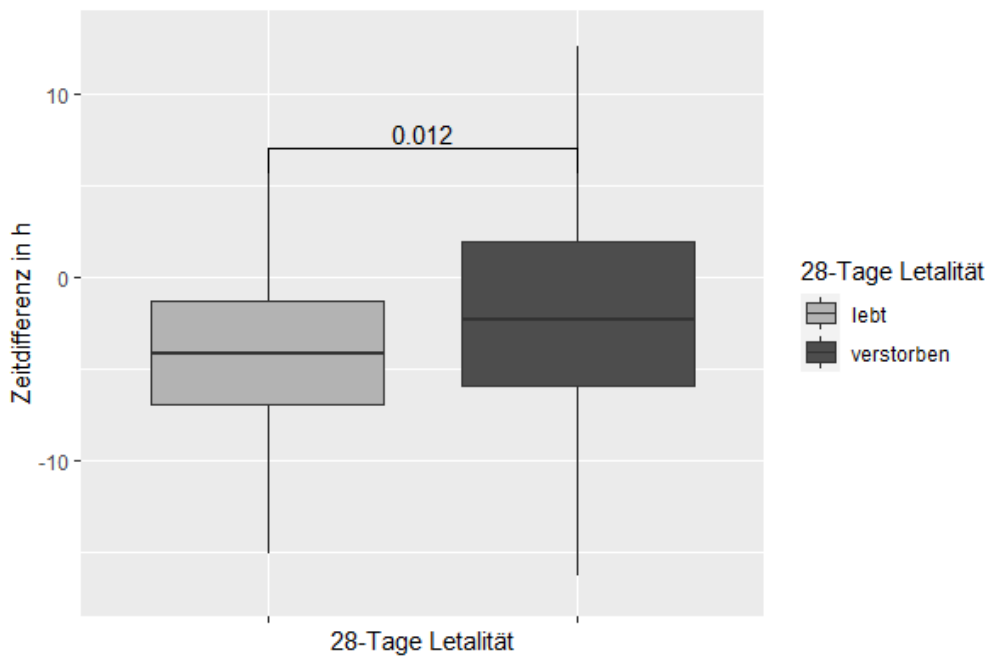


Abbildung 21: Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis CT-Durchführung in Bezug auf die 28-Tage Letalität; negative Werte zeigen an, dass die CT vor dem Sepsiszeitpunkt durchgeführt wurde

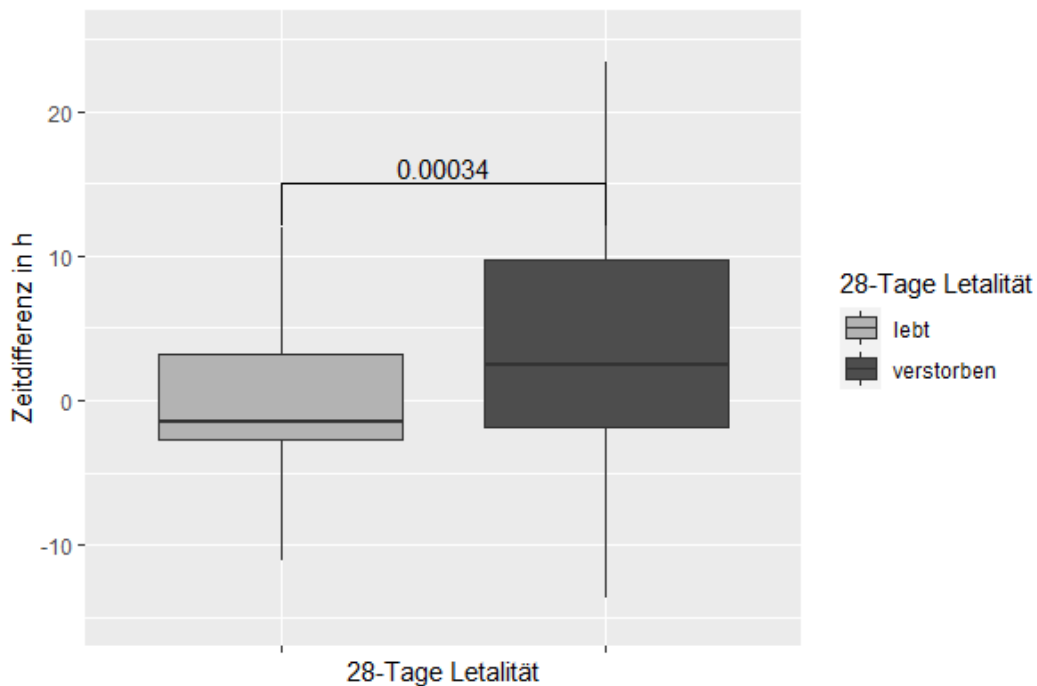


Abbildung 22: Zeitspanne Sepsiszeitpunkt bis Intervention in Bezug auf die 28-Tage Letalität; negative Werte zeigen an, dass die Intervention vor dem Sepsiszeitpunkt durchgeführt wurde

Betrachtet man die Letalität nach 28 Tagen in Bezug auf die CT-Durchführung vor und nach dem Sepsiszeitpunkt im Detail, sieht man einen signifikanten Unterschied. Die 28-Tage Letalität der Patienten, die vor dem Sepsiszeitpunkt eine CT bekommen haben, lag mit 26,7% signifikant unter der für die Patienten, die nach dem Sepsiszeitpunkt eine CT erhalten haben. Hier fand sich eine Letalität von 43,1% ($p=0,025$). Für die Intervention sah man einen noch deutlicheren Effekt. Hier belief sich die Letalität in der Gruppe der Patienten, die ihre Intervention vor dem Sepsiszeitpunkt erhalten haben, auf 22,3%, während diese für die Gruppe der Patienten, die die Intervention nach dem Sepsiszeitpunkt erhalten haben, bei 41,2% lag. Der Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p<0,001$).

3.4 Einfluss relevanter Parameter in Bezug auf die unterschiedlichen Zeiträume

In diesem Abschnitt sollen die bildgebungs- und interventionsbezogenen Parameter mit ihrem Einfluss auf die Zeit dargestellt werden. In Abbildung 23 ist die Zeit von der Anforderung der Diagnostik bis zur Durchführung dieser in Minuten aufgeteilt nach der Priorität dargestellt. Die unterschiedlichen Prioritäten zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Zeit zwischen Anmeldung und Durchführung der CT ($p=0,026$).

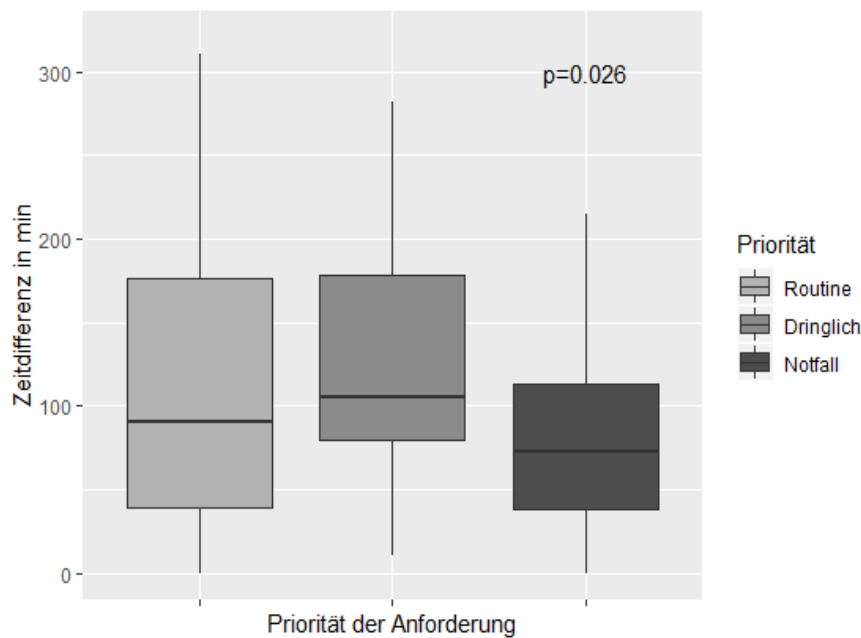


Abbildung 23: Zeit von der CT-Anforderung bis zur CT-Durchführung in Bezug auf die Priorität der Anforderung

Post-hoc paarweise Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede zwischen der Priorität Routine und der Priorität Notfall. Die Priorität Notfall erhielt im Median nach 73,0 [IQR 38,0-113,0] Minuten eine Bildgebung, während die Patienten mit der Priorität Routine signifikant später erst nach 90 [38,8-176,5] Minuten eine Bildgebung erhielten ($p=0,040$). Ein Einfluss auf die Gesamtzeit von der Anmeldung der Diagnostik bis zur Intervention zeigte sich nicht. In Abbildung 24 ist der Zusammenhang zwischen der Qualität der Anforderung mit der Zeit von der Anforderung bis zur Durchführung der Bildgebung dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Zeit. Die Zeit von der Anmeldung bis zur CT belief sich in der Kategorie *gut*, in der das Wort „Sepsis“ explizit verwendet wurde, auf 89,0 [47,3-108,3] Minuten. Diese Patienten warteten im Vergleich zur Kategorie *mittel* (86,0 [48,0-142,0] Minuten) und *schlecht* (31,5 [10,3-63,0] Minuten) absolut gesehen am längsten auf die CT-Untersuchung. Ebenso zeigte die Qualität keinen Einfluss auf die Gesamtzeit zwischen der Anmeldung der Bildgebung und der Herdsanierung.

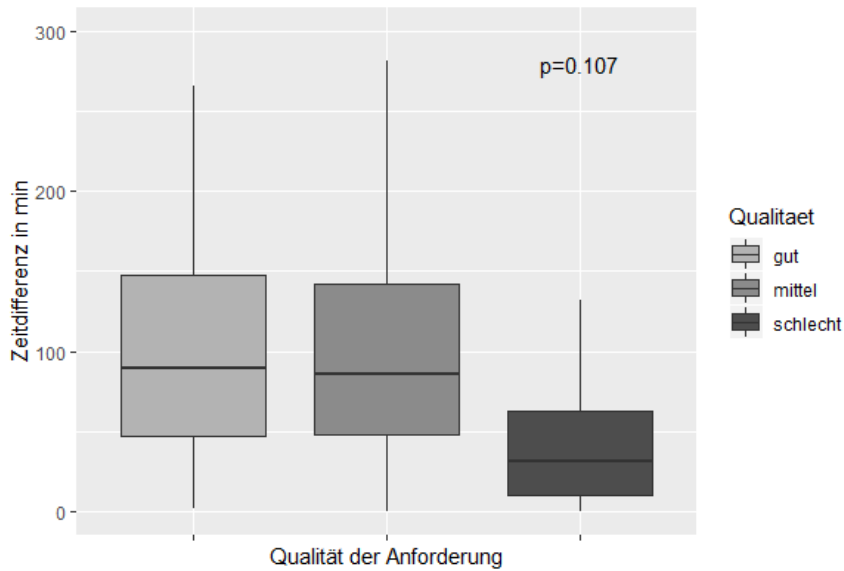


Abbildung 24: Zeit von der CT-Anforderung bis zur CT-Durchführung in Bezug auf die Qualität der Anforderung

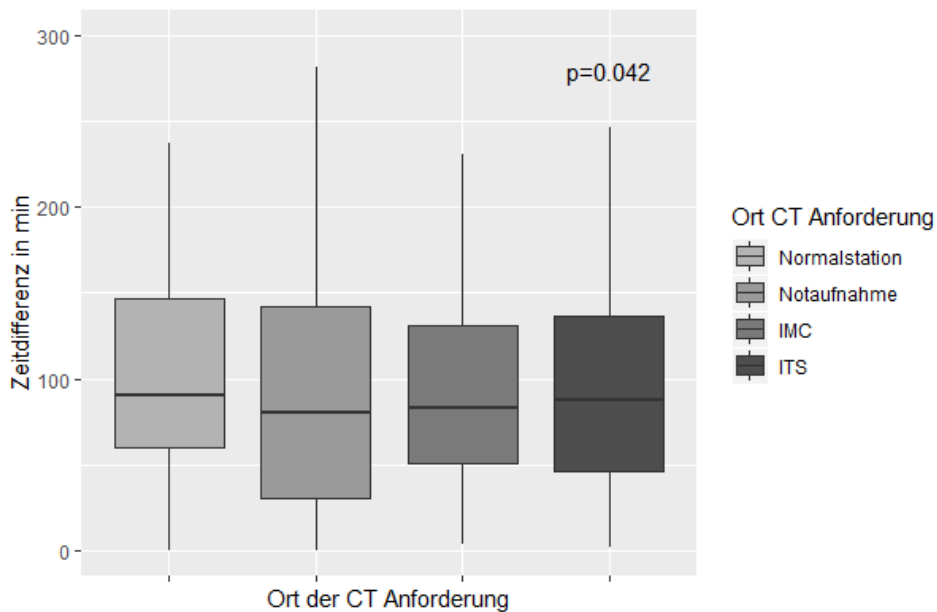


Abbildung 25: Zeit von der CT-Anmeldung bis zur Durchführung in Bezug auf den Ort der Anforderung

Darüber hinaus wurde die Zeitspanne in Bezug auf den Ort der Fragestellung betrachtet (Abb. 25). Hier zeigte sich zunächst ein signifikanter Unterschied. Post hoc paarweise Vergleiche zeigten allerdings keine Unterschiede zwischen den Anforderungsorten. Der zeitliche Unterschied für die Normalstation im Vergleich zur Intensivstation verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p=0,051$).

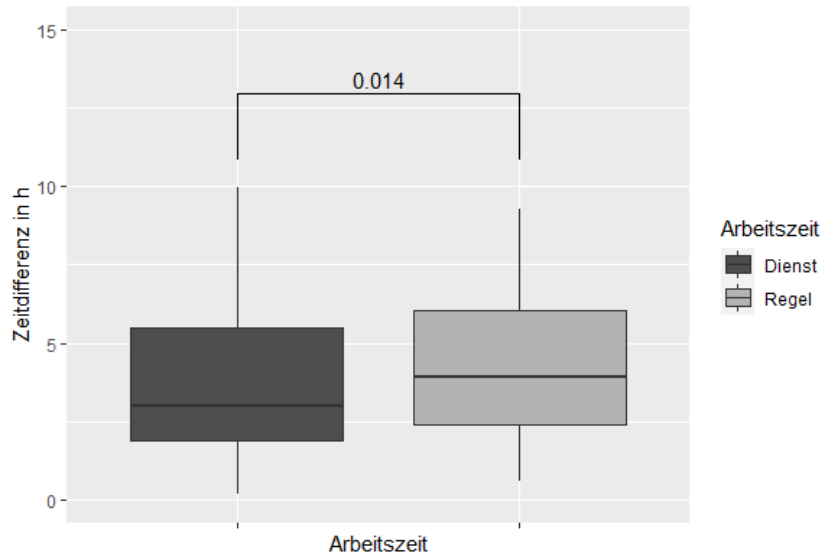


Abbildung 26: Zeit von der CT-Durchführung bis zur Intervention in Bezug auf die Arbeitszeit

Betrachtet man zunächst die Zeit von der CT-Durchführung bis zur Intervention in Abhängigkeit von der Arbeitszeit, zeigte sich eine signifikant kürzere Zeitspanne für die Dienstarbeitszeit im Vergleich zur Regelarbeitszeit (Abb. 26). Eine Intervention erhielten die Patienten in der Dienstzeit bereits nach 3,0 [IQR 1,9-5,5] Stunden statt nach 3,9 [IQR 2,4-6,1] Stunden in der Regelarbeitszeit ($p=0,014$). Dieser Effekt lässt sich ebenso für die gesamte Zeitspanne zwischen CT-Anforderung bis Intervention zeigen. Hier belief sich die Zeit bis zur Intervention auf 4,7 [IQR 3,4-8,5] Stunden in der Dienstarbeitszeit, statt 5,8 [IQR 3,9-9,1] Stunden in der Regelarbeitszeit (Abb. 27). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,011$).

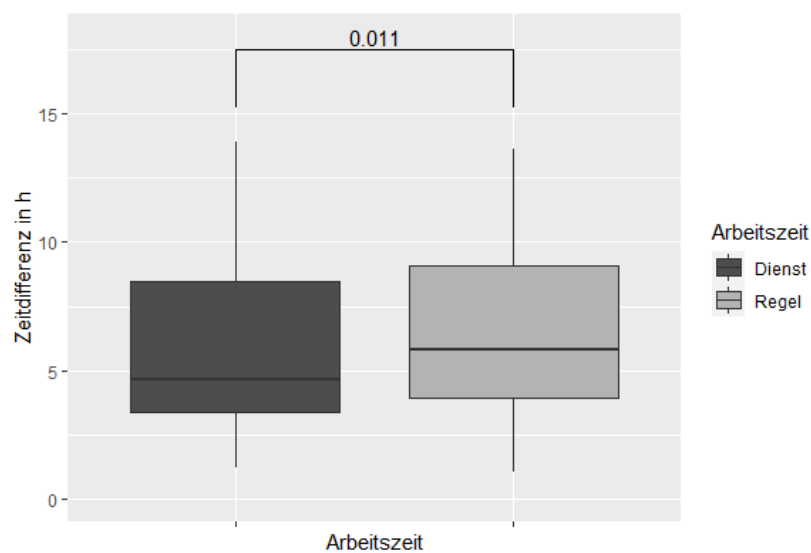


Abbildung 27: Zeit von der CT-Anmeldung bis zur Intervention in Bezug auf die Arbeitszeit

3.5 Logistische Regressionsanalyse

Tabelle 11: Ergebnisse der logistischen Regression

Unabhängige Variable	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Zeitspanne CT bis Intervention	1,056	[1,010-1,104]	0,016
SAPS II	1,077	[1,045-1,110]	<0,001
Laktat 24 h	1,130	[1,041-1,226]	<0,001

signifikant $p < 0,05$, hochsignifikant $p < 0,001$

Um die Einflussfaktoren auf die 28-Tage Letalität genauer zu untersuchen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die Zeit von der CT bis zur Herdsanierung einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte. Außerdem waren der Laktatwert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Sepsisbeginn sowie der SAP II-Score Prädiktoren für eine erhöhte Sterblichkeit.

4. DISKUSSION

4.1 Priorisierung von Sepsispatienten

Seit langem wird gefordert, das Krankheitsbild der Sepsis, sowohl in der Bevölkerung als auch im klinischen Alltag mehr in den Vordergrund zu rücken. Das nach wie vor unzureichende Bewusstsein für das Krankheitsbild allgemein und insbesondere das Erkennen der Dringlichkeit seiner Behandlung führen zu einer verzögerten Einleitung lebenswichtiger Diagnostik und Therapie (6, 122, 123). Im ersten Abschnitt geht es um die These, dass eine Sepsis in Bezug auf ihre Priorisierung nach wie vor nicht vollumfänglich als Notfall anerkannt wird. Insgesamt soll dies im Vergleich zu Strukturen aus der Behandlung anderer Notfälle diskutiert werden.

4.1.1 Der Ursprung des Problems

Zunächst lässt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Ort des Sepsisursprungs und dem der letztendlichen Diagnose beobachten. In 43,8% der Fälle wurde eine Sepsis als in der Häuslichkeit erworben angegeben. Eine endgültige Diagnosestellung erfolgte zu 74,4% erst auf der Intensivstation. In der Studie von Martinez et al. belief sich der Anteil der in der Häuslichkeit erworbenen Sepsis sogar auf 62,4% (90). Diese Diskrepanz veranschaulicht das Kernproblem im Umgang mit Sepsispatienten. Ein schleichender Beginn mit unspezifischen Symptomen, fehlende frühe Sepsismarker und komplexe Diagnosekriterien sowie fehlende Strukturen und Algorithmen, z.B. für ein Sepsisscreening, führen dazu, dass insbesondere zu Beginn der Erkrankung wertvolle Zeit verloren geht (12, 49). Zieht man zum Vergleich den Notfall Polytrauma heran, finden sich hier bereits etablierte Strukturen und Algorithmen. Die deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) hat im Jahr 2008 die Einrichtung eines TraumaNetzwerk DGU® initiiert. Dieses soll einerseits eine flächendeckende Versorgung sichern und andererseits den Erhalt und die stetige Verbesserung der Versorgungsqualität schwerverletzter Patienten gewährleisten. Nicht nur in Deutschland hat die Etablierung von Traumazentren zu einer Reduktion der Sterblichkeit geführt (124–126). Darüber hinaus stellt die flächendeckende Advanced-Trauma-Life-Support (ATLS)-Ausbildung einen Meilenstein der Polytraumaversorgung dar. Beide Strukturen bilden fundamentale Bestandteile eines Gesamtkonzeptes, welches eine koordinierte, schnelle und bevorzugte Behandlung von Polytraumapatienten, insbesondere in der frühen Behandlungsphase, ermöglicht (126). Von großer Bedeutung ist darüber hinaus der von Dr. R. Adams Cowley, dem Gründer der Schock- und Traumaabteilung im Krankenhaus Baltimore, geprägte Begriff der „Golden hour of shock“ und sein Zitat: "There is a golden hour between life and death. If you are critically injured you have less than 60 minutes to

survive. You might not die right then; it may be three days or two weeks later - but something has happened in your body that is irreparable. (127)" Seine Beobachtungen gründeten sich auf der Annahme, dass die besagte Stunde bereits im Moment der Verletzung beginnt. Da diese bereits beim Eintreffen des Patienten in den Schockraum nahezu verstrichen ist, ist ein zeitkritisches und strukturiertes Behandlungskonzept für Traumapatienten essentiell (127, 128). Dieser Grundgedanke lässt sich auch auf das Krankheitsbild der Sepsis übertragen. Auch Kumar et al. sprechen im Falle der Sepsis vom Prinzip des irreversiblen Schocks, welches bereits 1950 von Wiggers beschrieben wurde (36, 37). Trotz Unterschieden in Bezug auf die Ursachen und einige pathophysiologische Aspekte im Verlauf der Erkrankungen können beide in eine gemeinsame Endstrecke münden, die es in jedem Fall zu verhindern gilt. Laut den Daten des DGU-Polytraumaregisters entwickelten ca. 6,3% der Polytraumapatienten auf der Intensivstation eine Sepsis, 20% von diesen ein Multiorganversagen (129). Die verschiedenen Erkrankungsstufen der Sepsis (Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock) können als eine Art Kontinuum verstanden werden. Eine schwere Sepsis und der septische Schock können folglich durch ein rasches Erkennen und Behandeln einer einfachen Sepsis verhindert werden. In diesem Zusammenhang rückt die Bedeutung der ersten Stunde auch für die Sepsis immer weiter in den Vordergrund. Dies zeigt sich vor allem im neuen 1-Stunden Bündel (112). Auch der Hinweis, dass die Bedeutung der „Golden hour“ im Falle des Polytraumas weit über die erste akute Phase hinaus geht, lässt sich durchaus übertragen. In einem Punkt besteht allerdings ein entscheidender Unterschied. Im Falle des Traumas, ebenso wie auch im Falle anderer Notfälle, findet sich zumeist ein eindeutiger bzw. gut zu begrenzender Zeitpunkt Null. Dies ist bei der Sepsis grundlegend anders. Die Bedeutung dieser Problematik wird im Abschnitt 4.2.1 näher betrachtet. Deutlich wird allerdings schon an dieser Stelle, dass ein rasches Erkennen und eine daraus folgende Diagnosestellung nicht erst auf der Intensivstation erfolgen darf, sondern vielmehr in den präklinischen Bereich und in die Notaufnahme einzuordnen ist.

4.1.2 Das Bewusstsein für Sepsis in der Bevölkerung

Da etwa die Hälfte der Patienten (Tab.6) ihre Sepsis in der Häuslichkeit erwerben, sind der Patient selbst und ebenso seine Angehörigen wichtige Initiatoren der Behandlung (130). Bis heute ist das Krankheitsbild der Sepsis in der allgemeinen Bevölkerung nicht ausreichend bekannt: Eine repräsentative Umfrage der Sepsis Stiftung aus dem Jahr 2017 zeigt, dass 62,4% der Befragten den Begriff Sepsis kannten. 2013 waren es erst 49%. Noch immer können knapp 40% nichts mit dem Begriff Sepsis in Verbindung bringen. Darüber hinaus geben 44% der Befragten an, dass es sich bei einer Sepsis um „einen roten Strich handelt, der zum Herzen

wandere“. Nur 20-30% der Befragten wissen, dass eine Sepsis auf dem Boden einer Lungenentzündung entsteht und mit einer Impfung ein Schutz gewährleistet werden kann. 30% der Befragten geben „Killerkeime“ als ursächlich für eine Sepsis an, ein Viertel der Befragten glaubt, eine Sepsis sei eine allergische Reaktion (131). Anders als bei der Sepsis sind die Patienten bei anderen Notfällen wie dem Schlaganfall oder einem Herzinfarkt gut vertraut mit typischen Symptomen und dadurch häufig in der Lage, Erstmaßnahmen einzuleiten und schnelle Hilfe anzufordern. So wurde im Rahmen der KZEN Studie (Kenntnisstand der Bevölkerung der Region Westpfalz bezüglich Zuständigkeit und Erreichbarkeit von Notrufeinrichtungen) das Erkennen eines kardiovaskulären Notfalls sowie die Initiierung der Rettungskette untersucht. Die Autoren zeigten, dass 96,8% der Probanden bei einem Kreislaufstillstand den Rettungsdienst alarmieren würden. Bei einem Herzinfarkt waren dies 81,8%, im Falle des Schlaganfalls 76,8%. Dies setzt voraus, dass die Teilnehmer den Notfall als solchen erkannt haben. Unter den Befragten konnten 79,5% mindestens ein Leitsymptom des Herzinfarkts nennen. Im Falle des Schlaganfalles waren dies 68,6% (132). Diese Ergebnisse sind im Wesentlichen großen medienwirksamen Aufklärungskampagnen zu verdanken. Ein Beispiel ist der FAST Test, der 1997 in England entwickelt wurde, um eine Beschleunigung der Zuführung zur Lysetherapie bei Schlaganfall zu erreichen (133). Die Stiftung Deutsche Schlaganfall Hilfe hat diesen Test für eine Kampagne verwendet, um Laien in der besseren Erkennung von Schlaganfällen zu schulen. Anfang Mai 2020 wurde daraus eine FAST-Test-App entwickelt (134). Ein weiteres Beispiel ist die 2018 von der Stiftung Deutsche Schlaganfall Hilfe gestartete Kampagne „Ich setze ein Zeichen“. Ein roter Strich über der Augenbraue soll das Zentrum des Schlaganfalls zeigen. Ein durch viele Prominente unterstützter Werbespot erreichte nach Angaben der Stiftung 100 Millionen Zuschauer (135). Auch im Rahmen der WHO Resolution wird gefordert, den Begriff Sepsis sowohl im interdisziplinären Gespräch als auch in der Kommunikation mit den Patienten und ihren Angehörigen zu nennen, um das Krankheitsbild in der Öffentlichkeit populärer zu machen (10). In Großbritannien konnte eine medienwirksame Kampagne des UK Sepsis Trust unter dem Motto: „Just ask: Could it be Sepsis“ die Bekanntheit des Krankheitsbildes Sepsis um 28% steigern (136).

4.1.3 Die Sepsisfrüherkennung im Krankenhaus

Nicht nur in der allgemeinen Bevölkerung, sogar in medizinischen Fachkreisen ist das komplexe Krankheitsbild der Sepsis häufig schwer zu erfassen. Die eingängigen Slogans „Time is brain“ für den Schlaganfall, „Time ist muscle“ im Falle des Herzinfarktes oder die genannte „Golden hour of shock“ für Polytraumapatienten sollen diese Problematik für andere

Notfälle verdeutlichen und den Zeitfaktor ins Bewusstsein des Behandlers rufen. Sepsispatienten konsultieren häufig zunächst den Haus- und Facharzt oder die Notaufnahme. In den Praxen und in der Notaufnahme treffen die Patienten auf medizinisches Personal, welches mit dem Krankheitsbild der Sepsis deutlich weniger Erfahrung besitzt als das medizinische Personal auf Intensivstationen. Welche konkreten Folgen dies für das Management mit Sepsispatienten hat, lässt sich sehr gut anhand der Auswertung der Kategorie Priorität und Qualität der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Daten zur Anforderung der Bildgebung veranschaulichen. Betrachtet man zunächst die angegebene Priorität (Abb.9) fällt auf, dass in weniger als der Hälfte der Fälle (46,1%) die Priorität Notfall in der CT-Anmeldung ausgewählt wurde. Offensichtlich wurde für viele Patienten diese Dringlichkeit zum Zeitpunkt der Anmeldung nicht adäquat eingeschätzt. Die fehleingeschätzte Priorität führt unmittelbar dazu, dass die Mitarbeiter der Radiologie, die ausschließlich die Anforderung lesen, keine Veranlassung einer bevorzugten Diagnostik erkennen können. In diesen Zusammenhang sind die Ergebnisse zur Einschätzung der Qualität (Abb.10) einzuordnen. Aus dem Anforderungstext, der sich aus der Fragestellung und einer kurzen Anamnese ergibt, wurde eine Qualität abgeleitet. Diese wurde dann mit *gut* bewertet, wenn eine Sepsis oder die Suche nach einem Sepsisfokus begrifflich genannt wurde. Dies konnte lediglich in 20,9% der Fälle gezeigt werden. Dieser Umstand unterstützt folglich die Annahme, dass der behandelnde Arzt zum Zeitpunkt der CT-Anmeldung eine Sepsis in knapp 80% der Fälle noch nicht in Betracht gezogen hat. Betrachtet man weiter die Auswirkungen der Einteilung nach Priorität und Qualität auf die unterschiedlichen Zeitspannen (Abb.23 und 24), ließ sich dieser Eindruck erhärten. Sepsispatienten erhielten nicht schneller eine Bildgebung oder eine Intervention, wenn Sepsis begrifflich genannt wurde. Es ist offensichtlich keine Diagnose, die sowohl bei behandelnden Ärzten als auch bei den Mitarbeitern der Radiologie eine besondere Dringlichkeit erkennen lässt. Anders verhält es sich in Bezug auf die Priorität Notfall. Hier zeigte sich, dass diese Patienten signifikant schneller eine CT erhielten. Die Auswahl der Priorität Notfall zeigt damit eine bereits etablierte und funktionierende Struktur für eine priorisierte Behandlung. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen, die Matthäus-Krämer et al. im Rahmen der MEDUSA Studie erheben konnten. Im Zuge dieser prospektiv, multizentrisch angelegten Studie wurden am Ende der Interventionsphase Interviews in vier verschiedenen Bereichen (Notaufnahme, Normalstation, Intermediate Care und Intensivstation) geführt. Sowohl Ärzte als auch Pflegekräfte wurden befragt. In Bezug auf die verzögerte Identifizierung von Sepsispatienten wurden hier die Verfügbarkeit der Ärzte auf der Normalstation, die geringe Zeit im Kontakt zwischen Pflege und Arzt sowie Arzt und

Patienten Wissenslücken und die Komplexität des Krankheitsbildes Sepsis genannt. Die fehlende Kenntnis über die Dringlichkeit einer schnellen Therapie und folglich auch die Weitergabe dieser Information unter den verschiedenen Berufsgruppen wurden als Hauptgründe für die verzögerte Therapieeinleitung genannt (137). Carlbom et al. führten 2007 in den USA eine auf Fragebögen basierende Umfrage unter ärztlichen und pflegerischen Leitungen der Notaufnahme durch. Es ging dabei um die Etablierung eines EGDT Protokolls. Die Befragten gaben vor allem personelle Ressourcen und die Komplexität der Maßnahmen als Gründe für die erschwerte Etablierung an. Interessanterweise zogen sie auch den Vergleich zum Schlaganfall und Myokardinfarkt und gaben an, dass der Umgang mit diesen Notfällen deutlich weniger Ressourcen fordere und weniger komplex sei (122). Daniels führte ebenso das Problem großer Komplexität und dadurch unzuverlässiger Ausführung wichtiger Erstmaßnahmen wie der Entnahme von Blutkulturen, der adäquaten Flüssigkeitsgabe sowie der zeitgerechten Antibiotikagabe an (123). Die große Komplexität könnte ein Grund dafür sein, warum in unserer Kohorte die alleinige Angabe der Priorität Notfall keinen Einfluss auf die Gesamtzeit bis zur Herdsanierung zeigen konnte.

4.1.4 Die Rolle der interdisziplinären Kommunikation

Neben dem mangelnden Wissen, der Komplexität und der fehlenden Dringlichkeit verbirgt sich hinter den Beobachtungen ein weiteres essentielles Problem: die lückenhafte interdisziplinäre Kommunikation. So konnten Matthäus-Krämer et al. im Rahmen der Interviews Kommunikationsprobleme und schlechte Übergaben als Hauptursache für die verzögerte Behandlung von Sepsispatienten detektieren. Diese nehmen nach Meinung der Autoren bereits ihren Ursprung bei der unvollständigen Anamnese des Rettungsdienstes und setzten sich im weiteren Verlauf stetig fort (137). Carlbom et al. sahen die Kommunikationsprobleme vor allem zwischen der Notaufnahme und der Intensivstation (122). Auch andere Autoren sahen in den Übergaben, insbesondere im Rahmen häufiger Patientenverlegungen, entscheidende Risikoereignisse im Behandlungsprozess kritisch kranker Patienten, die häufig zu vermeidbaren Fehlern führten (138–140). Stationswechsel sind bei Sepsispatienten im Vergleich zu beispielsweise Schlaganfallpatienten in der Regel häufiger zu beobachten. Zusätzlich wechseln mehrfach täglich die Stationsteams. Beide Aspekte implizieren die Notwendigkeit von häufigen Übergaben, was wiederum die Informationsweitergabe maßgeblich verschlechtern kann. In diesem Zusammenhang konnten standardisierte, ggf. auch computerbasierte Übergabetools, zu einer Verbesserung der Informationsweitergabe beitragen (140, 141). Ein Beispiel für eine strukturierte Kommunikation ist das ABCDE Schema, welches

beim Polytrauma neben der Erfassung des Verletzungsumfangs auch einer strukturierten Übergabe dient (126). Bradly et al. untersuchten die Door-to-balloon time beim Myokardinfarkt. Sie konnten zeigen, dass diese Zeit durch die Verbesserung der interdisziplinären Kommunikation deutlich beschleunigt werden konnte. Dies wurde durch eine Voranmeldung des Patienten im Katheterlabor und zusätzlicher Benachrichtigung des interdisziplinären Behandlungsteams vor Eintreffen des Patienten in die Klinik erreicht (142). Auch die Voranmeldung eines Polytraumas im Schockraum führt auf diese Weise zu einer umgehenden Alarmierung des Schockraumteams und damit beispielsweise zu einer bevorzugten Bereitstellung der CT-Diagnostik (69). Auch im Falle der Sepsis ist die eindeutige Kommunikation im interdisziplinären Team ein wichtiger Baustein qualitativ hochwertiger Behandlung (41). Dies betrifft neben der direkten Kommunikation auch die indirekte, beispielsweise über das Anmeldeformular für die CT-Untersuchung. Im Falle unserer CT-Anmeldung kann folglich erst durch die Angabe der Priorität Notfall und die explizite Nennung des Verdachtes auf eine Sepsis ermöglicht werden, dass auch die Mitarbeiter der Radiologie, nach entsprechender Schulung, die Dringlichkeit feststellen können. Dazu gehört in einem zweiten Schritt neben dem reinen Wissen über das Krankheitsbild auch die Etablierung von Strukturen, die eine bevorzugte Behandlung ermöglichen. So müsse folglich ein Sepsispatient dieselbe Priorisierung in der radiologischen Diagnostik erhalten wie beispielsweise ein Polytraumapatient. In welchem Maße diese Aspekte zu einer Beschleunigung des Gesamtprozesses beitragen können, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen.

4.1.5 Rolle der Pflegekräfte

Zum interdisziplinären Team gehören vor allem auch die Pflegekräfte. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine bessere Personalausstattung in der Pflege sowohl die Qualität der Behandlung verbessern als auch die Sterblichkeit senken kann (143, 144). Matthäus-Krämer et al. sehen in den mangelnden Befugnissen der Pflegekräfte in Bezug auf die Abnahme von Blutkulturen oder dem Ansetzen der Antibiotikatherapie wichtige Barrieren für eine schnelle Therapieeinleitung (137). In Deutschland sind vor allem die fehlende Professionalisierung und die damit verbundenen mangelnden Kompetenzen der Pflege ein großes Problem. Das Gesundheitsministerium in London hat die Etablierung von festen Teams zur Erkennung von sich verschlechternden kritisch kranken Patienten auf Normalstationen vorgeschlagen. Diese sollen in der Lage sein, bereits wichtige Interventionen einzuleiten, eine Verlegung auf die Intensivstation zu beschleunigen oder im besten Falle zu verhindern (145). Ein ähnliches Konzept gibt es bereits seit 2002 in Form von speziell weitergebildeten Pflegekräften auf Stroke Units. Dieser Kurs hat das Ziel,

die Qualität sowohl in der Pflege und damit letztlich auch in der Behandlung von Schlaganfallpatienten zu verbessern (146). Er stellt ein komplexes Weiterbildungskonzept mit Inhalten aus der Medizin, Pflege, Rehabilitation, Kommunikation und dem Qualitätsmanagement dar und ist mittlerweile wichtiger Bestandteil der Zertifizierung von Stroke Units in Deutschland (147). In den USA besitzen Pflegekräfte insgesamt eine höhere Qualifikation und damit auch einen größeren Kompetenzrahmen. Im Zusammenhang mit der Einführung von Screeningtools sind hier Krankenschwestern und -pfleger der entscheidende Schlüssel zur frühzeitigen Erkennung und vor allem eigenständigen Initiierung wichtiger erster diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen (39). Moore et al. konnten zeigen, dass durch ein von Pflegekräften initiiertes dreistufiges Screeningtool mit anschließendem Sepsisprotokoll die Sterblichkeit von 35,1% auf 23,3% gesenkt werden konnte (42). In Deutschland erhebt diese Berufsgruppe bisher nur einen Teil der für ein Screening benötigten Parameter wie beispielsweise den Blutdruck, die Herzfrequenz und die Temperatur. Pflegekräfte verbringen deutlich mehr Zeit mit dem Patienten als ärztliches Personal. Dies ist besonders für die Erhebung des für die Sepsis sehr typischen und schlecht greifbaren Symptoms einer Bewusstseins- und Verhaltensänderung von essenzieller Bedeutung. Ein anderer Parameter wie die Atemfrequenz wird bisher deutlich seltener erfasst. Was bisher in Deutschland fehlt, ist die systematische Zusammensetzung sowie die Interpretation dieser einzeln erhobenen Bestandteile und die nachfolgende Autorisierung zur Einleitung nächster diagnostischer und therapeutischer Schritte, wie es in den USA gängige Praxis ist (39).

4.1.6 Der Einfluss des Ortes der Diagnose

Ein weiterer Aspekt ist der Ort der CT-Anforderung (Abb.11 und 25). Betrachtet man zunächst die Verteilung der Orte, an denen die Untersuchungen angemeldet wurden, lässt sich kein signifikanter Unterschied erkennen. Dies bestätigt, dass das Krankheitsbild Sepsis in jedem Bereich des Krankenhauses zu finden ist. Trotz dieser Verteilung findet die Diagnosestellung häufig erst auf der Intensivstation statt (s.o.). Abbildung 25 zeigt, dass unsere Patienten, die sich bereits auf der Intensivstation befanden, vergleichsweise lange auf eine CT-Untersuchung gewartet haben. Dies lässt sich teilweise durch den größeren Krankheitsfortschritt und die damit verbundenen Risiken eines Transportes erklären. Darüber hinaus ist ein Transport eines Intensivpatienten insgesamt aufwändiger auf materieller, sowie personeller Ebene. Auch wenn unsere Daten keine signifikanten Unterschiede in der post hoc Analyse zeigten, sollte die Bedeutung des Ortes nicht unterschätzt werden. Keeley et al. wiesen ebenso auf die Wichtigkeit des Ortes der Diagnosestellung hin, indem sie betonten, dass diese nicht erst auf der Intensivstation stattfinden darf (51). Darüber hinaus beschleunigt und vereinfacht die bereits durchgeführte

Bildgebung in der Notaufnahme den Therapieentscheidungsprozess und vermindert die Anzahl an intrahospitalen Transporten und Übergaben. Anders als im Falle der Sepsis existieren für andere Notfälle bereits feste Anlauf- und Versorgungsstellen, in denen die Patienten schnelle, gezielte und hochspezialisierte Hilfe erhalten. Neben dem Schockraum ist dies für die Schlaganfallpatienten die Stroke Unit (66) und für die Herzinfarktpatienten eine Chest Pain Unit (68). Die erste Station eines Polytraumapatienten im Krankenhaus ist der Schockraum. Die DGU veröffentlicht in regelmäßigen Abständen das „Weißbuch Schwerverletzen-Versorgung“, welches Empfehlungen über Strukturen, Organisation, Ausstattung sowie der Förderung von Qualität und Sicherheit enthält. Beispielsweise macht es Vorschläge zur personellen Besetzung und apparativen Ausstattung des Schockraums (148). Nicht jeder Sepsispatient muss zwingend im Schockraum aufgenommen werden. Dennoch ist die Notaufnahme wie auch bei anderen Notfällen eine zentrale Weichenstelle, die durch ihr Triage-System entscheidet, welche Patienten einer schnellen weiteren Versorgung zugeführt werden und welche nicht. Die befragten Mitarbeiter in der Studie von Matthäus-Krämer forderten aus diesem Grund eine in der Notaufnahme durchgeführte Triagierung der Patienten von erfahrenen Ärzten (137).

4.1.7 Die Bedeutung der Arbeitszeit

Sehr eindrücklich lässt sich die fehlende Priorisierung der Sepsispatienten in Zusammenhang mit der Arbeitszeit demonstrieren. Insgesamt gesehen verteilten sich die CT-Untersuchungen zu etwa gleichen Teilen auf die Dienst- (50,5%) und Regelarbeitszeit (49,5%). In Bezug auf die Verteilung der CTs zwischen den Überlebenden und Verstorbenen fand sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,048$). Es fanden mehr CT-Untersuchungen in der Gruppe der Verstorbenen innerhalb der Dienstzeit statt. In Bezug auf die Verteilung der Interventionen zeigte sich, dass diese ebenso mehrheitlich in der Dienstzeit stattfanden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Dagegen zeigte sich im Vergleich zwischen den Überlebenden und Verstorbenen kein signifikanter Unterschied. Betrachtet man zunächst die Zeit von der CT-Durchführung bis zur Intervention in Abhängigkeit von der Arbeitszeit, zeigte sich eine signifikant kürzere Zeitspanne für die Dienstarbeitszeit im Vergleich zur Regelarbeitszeit (Abb. 26). Eine Intervention erhielten die Patienten in der Dienstzeit bereits nach 3,0 [IQR 1,9-5,5] Stunden statt nach 3,9 [IQR 2,4-6,1] Stunden in der Regelarbeitszeit ($p=0,014$). Dieser Effekt lässt sich ebenso für die gesamte Zeitspanne zwischen CT-Anforderung bis Intervention zeigen. Hier belief sich die Zeit bis zur Intervention auf 4,7 [IQR 3,4-8,5] Stunden in der Dienstarbeitszeit, statt 5,8 [IQR 3,9-9,1] Stunden in der Regelarbeitszeit (Abb. 27). Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,011$). Ergänzt man zu diesen Beobachtungen die in Abb.13 und 14

dargestellte Verteilung über 24 Stunden, zeigte dies, dass der Notfall Sepsis bisher keine priorisierte Stellung erhält. Die meisten CTs erhielten die Patienten zwischen 11 und 21 Uhr, die Interventionen fanden dagegen zeitlich versetzt zwischen 14 und 4 Uhr nach dem eigentlichen Routineprogramm statt. Auch eine Beziehung zum Sepsiszeitpunkt, der in Abbildung 12 dargestellt ist, lässt sich nicht erkennen. Anders verhielt es sich beim Polytrauma. Hier sind die Abbildungen 15 (Aufnahme-CT) und 16 (Polytrauma-CT) nahezu deckungsgleich. Auch die Abbildung 17, die den ersten Notfalleingriff zeigte, ist nur um ca. eine Stunde versetzt. Interessant ist dieser Vergleich umso mehr, als dass es sich um denselben Beobachtungszeitraum in demselben Krankenhaus handelte und keine gesonderte CT für die Notaufnahme und damit für die Polytraumapatienten in Greifswald zur Verfügung stand. Es konkurrieren folglich zwei Notfälle um die gleichen Ressourcen (CT und OP-Kapazitäten) und Ansprechpartner (Radiologen, Anästhesisten und Chirurgen). Diese Annahme setzt allerdings voraus, dass alle Beteiligten beide Notfälle als gleich relevant einschätzen. Offensichtlich ist, dass beim Polytrauma eine kontinuierliche Notfallbehandlung erfolgt, während es so scheint, als würden Sepsispatienten sogar eher außerhalb des Regelbetriebs behandelt werden. Es stellt sich die Frage, ob eine komplexe Behandlung, wie sie im Falle des Notfalls Sepsis erforderlich ist, unter diesen Umständen qualitativ gut ausgeführt werden kann. Kork et al. untersuchten in ihrer 2018 veröffentlichten Studie den Zusammenhang zwischen OP-Zeit und der postoperativen Sterblichkeit. Sie fanden heraus, dass die Sterblichkeit zwischen 8 bis 11 Uhr am geringsten und zwischen 13 und 17 Uhr am höchsten war (149). Kelz et al. beschrieben ebenso eine erhöhte 30-Tage Sterblichkeit bei Operationen zwischen 16 und 18 Uhr (150). Whitlock et al. zeigten eine erhöhte Sterblichkeit in der von uns als Dienstzeit definierten Zeitspanne von 16 bis 7 Uhr (151). Morgan et al. detektierten ebenfalls eine erhöhte Sterblichkeit für Operationen außerhalb der Regelarbeitszeit. Diese Operationszeit steht auch in Zusammenhang mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und einer verminderten Zahl an Entlassungen direkt zurück in die Häuslichkeit (152). Betrachtet man unter diesem Aspekt erneut die Verteilung der Interventionen über den Tag (Abb.14), muss von einem zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome der septischen Patienten durch die gehäuften Operationen am Nachmittag und in der Nacht ausgegangen werden. Unsere Beobachtungen zeigen insgesamt sehr deutlich die mangelnde Priorisierung der Sepsispatienten im klinischen Alltag. Von einer vollumfänglichen Behandlung als Notfall kann insbesondere im Hinblick auf die noch unausgereiften oder zum Teil fehlenden Strukturen, wie man sie bei anderen Notfällen bereits seit Jahren findet, noch nicht gesprochen werden.

4.2 Diskussion der Zeiten bis zur CT-Diagnostik und Herdsanierung

Die neue S3-Leitlinie Sepsis formuliert zum Thema Diagnostik und Therapie eines sanierbaren Herdes folgende Empfehlung: „Wir empfehlen, dass nach einem sanierbaren Fokus, einschließlich Fremdmaterialien, schnell und gezielt gesucht wird und ggf. eine operative/interventionelle Fokussanierung so schnell wie medizinisch und logistisch möglich erfolgen soll (38).“ Zur besseren Einordnung werden die Zeiten unserer Sepsispatienten mit den Zeiten der Polytraumapatienten aus Greifswald aus demselben Zeitraum verglichen.

4.2.1 Die Rolle der CT-Diagnostik

In der Literatur finden sich keine Studien, die eine Aussage zu einem optimalen Zeitpunkt oder einer konkreten Zeitspanne bis zur erforderlichen Diagnostik treffen. In unserer Studie haben wir als Verdachtszeitpunkt der Sepsis den Zeitpunkt der CT-Anforderung definiert. Diesen erachten wir als klinisch bedeutsamer als den errechneten formalen Sepsiszeitpunkt, der sich für die Erfassung innerhalb der SIQ Datenbank, neben den oben definierten Sepsiskriterien, aus einem auffälligen CT-Befund (freie Luft) oder dem endgültigen Nachweis beispielsweise einer Perforation während der Operation ergibt. Vergleicht man nun die Zeitspannen bis zur CT-Durchführung in Bezug auf die 28-Tage Letalität, ergab sich folgendes Ergebnis: Es zeigte sich, dass die Zeit von der CT-Anmeldung bis zur CT-Durchführung in der Gruppe der verstorbenen Patienten im Vergleich zu den Überlebenden kürzer war (75 min [IQR 37,5- 136,0] vs. 92 min [IQR 55,8- 142,8], $p=0,130$). Im ersten Abschnitt der Diskussion konnte bereits deutlich die mangelnde Priorisierung der Sepsispatienten dargestellt werden (Abschnitt 4.1), deren Einfluss sich mit allen genannten Einzelaspekten an dieser Stelle kontinuierlich fortsetzt. Darüber hinaus waren die Patienten in der Gruppe der Verstorbenen signifikant schwerer erkrankt (siehe Tab.5). Dies könnte erklären, warum diese Patienten insgesamt schneller eine CT-Untersuchung erhalten haben. Gleichzeitig könnte die Sepsis zur Zeit der CT-Anmeldung bereits soweit fortgeschritten gewesen sein, dass auch eine schnellere Diagnostik, nicht mehr zu einer Verbesserung des Outcomes führen konnte. Andersherum könnte daraus auch gefolgert werden, dass im Falle schwerstkranker Patienten die CT-Diagnostik sogar eine unnötige Verzögerung darstellt. Für diese Patienten könnten möglicherweise orientierende bettseitige Verfahren, wie die Sonographie oder das Röntgen, sowie eine umgehende operative Herdsanierung Mittel der Wahl sein. Ein ähnliches Verfahren wird auch für instabile Polytraumapatienten empfohlen (153). Um einen besseren Vergleich zum Management anderer Notfälle zu ziehen, bildeten wir eine Untergruppe derjenigen Patienten, die ihre CT-Untersuchung innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme erhielten und berechneten

die Zeit von der Aufnahme bis zur Durchführung der CT (Tab.9). In dieser Gruppe ist ein deutlicher Zeitunterschied, wenn auch nicht statistisch signifikant, zu erkennen (Überlebende 211 min [IQR 116,5- 365,5] vs. Verstorbene 268 min [IQR 149,8- 508,8], $p=0,396$). Interessant ist in diesem Fall insbesondere der Vergleich zu den Polytraumapatienten aus Greifswald. Diese erhielten ihre CT nach durchschnittlich 31 Minuten und damit deutlich schneller als unsere Sepsispatienten. Dies ist vor allem dadurch zu erklären, dass ein Polytraumapatient über den Schockraum bevorzugten Zugang zur CT-Diagnostik erhält (69). In der Polytraumaversorgung spielt die Ganzkörper-CT eine letalitätsentscheidende Rolle. Dies begründeten Huber-Wagner et al. mit der frühen umfangreichen Kenntnis der Verletzungsschwere und dem Verletzungsumfang, anhand dessen frühestmöglich ein Therapieplan entwickelt werden kann. Dies sei nach Einschätzung der Autoren nicht allein mit der CT-Diagnostik vollumfänglich zu erklären. Vielmehr stünde es in Zusammenhang mit einer frühzeitigen Einflechtung der Ganzkörper-CT in das Schockraumprotokoll, welches wiederum Teil eines interdisziplinären Schockraummanagements ist (154). Auch im Falle der Sepsis ist zu vermuten, dass die Rolle der CT-Diagnostik ebenso durch die Einflechtung in einen strukturierten Algorithmus an Bedeutung gewinnen würde. Zudem könnte die Tatsache, dass hier die CT isoliert betrachtet wurde, den fehlenden Einfluss auf die Letalität begründen. Richter et al. fordern auch für Sepsispatienten die Etablierung eines Konzepts, wie man es in der Polytraumaversorgung kennt, um eine verbesserte Verknüpfung zwischen Zeit und strukturierter Diagnostik und Therapie zu gewährleisten (58). Das aus den USA übernommene ATLS-Konzept (Advanced Trauma Life Support) findet auch in Deutschland in der Polytraumaversorgung flächendeckend Anwendung. Das Ziel ist zunächst eine schnelle und genaue Einschätzung des Zustandes des Patienten. Das ATLS-Konzept beinhaltet die Punkte: Erstuntersuchung (primary survey) nach ABCDE-Schema und Einleitung lebensrettender Erstmaßnahmen, Zweituntersuchung (secondary survey) des vollständigen Patienten und weitere Therapie, die Erwägung eines Transfers sowie Aussagen zur definitiven Behandlung (155, 156). Der Untersucher erhält in einer Art Stufenschema konkrete Vorschläge zu Zeitpunkt und Art der zu wählenden Diagnostik, die dann im interdisziplinären Team individuell angepasst werden können. Zieht man darüber hinaus das Management beim Schlaganfall zum Vergleich heran, fällt auf, dass hier bereits in den Leitlinien feste Zeiten definiert sind. So soll ein erster Arztkontakt in weniger als zehn Minuten erfolgen und eine CT innerhalb der ersten 20 Minuten stattfinden (66). Die Einhaltung dieser Maßnahmen ist darüber hinaus mit finanziellen Anreizen verbunden. So kann eine neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls nur abgerechnet werden,

wenn u.a. das laut OPS 8-981 bestehende Kriterium eingehalten wurde: „Durchführung einer Computertomographie oder Kernspintomographie, bei Lyseindikation innerhalb von 60 Minuten, ansonsten innerhalb von sechs Stunden nach der Aufnahme, sofern diese Untersuchung nicht bereits extern zur Abklärung des akuten Schlaganfalls durchgeführt wurde (157)“. Diese Maßnahmen vermitteln, neben einer wichtigen Leitstruktur, zudem auch einen gewissen Druck auf die Behandler und führen darüber zu einer effizienteren Behandlung.

In einem letzten Schritt haben wir die Zeit der CT-Anmeldung und Durchführung in das Verhältnis zum Sepsiszeitpunkt gesetzt. Dabei zeigte sich zunächst, dass die Mehrheit der CT-Anmeldungen mit 81,1% vor dem Sepsiszeitpunkt lag. Die Verteilung zwischen den Überlebenden und Verstorbenen zeigt signifikante Unterschiede (-5,8 Stunden [IQR -10,0 - (-2,6)] bei Überlebenden vs. -3,6 Stunden [IQR -7,6 - 0,1] bei Verstorbenen, $p=0,010$). Die Patienten, die innerhalb der ersten 28 Tage verstorben sind, erhielten signifikant später eine CT. Ebenso verhielt es sich für die CT-Untersuchungen an sich. Hier fanden 75,8% der Untersuchungen vor dem Sepsiszeitpunkt statt. Auch hier fand sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Verteilung zwischen den Überlebenden und Verstorbenen (-4,2 Stunden [IQR -6,9- (-1,3)] bei den Überlebenden vs. -2,3 Stunden [IQR -5,9- 1,9] bei den Verstorbenen, $p=0,012$). Die 28-Tage Letalität der Patienten, die vor dem Sepsiszeitpunkt eine CT erhalten hatten, lag mit 26,7% signifikant unter der für Patienten, die nach dem Sepsiszeitpunkt eine CT erhalten haben. Hier fand sich eine Letalität von 43,1% ($p=0,025$). Beide Beobachtungen zeigen eine deutliche Tendenz werfen zugleich die Frage über die Angemessenheit des Sepsiszeitpunkts auf. Der Zeitpunkt Null ist bei anderen Notfällen häufig der Beginn der Symptome. Dies ist beim Polytraumapatienten der Unfall. Beim Schlaganfallpatienten liefert der Beginn der Symptome zudem eine wichtige Entscheidungsgrundlage in Bezug auf die Therapieoptionen (66). Unsere Beobachtungen geben Anlass zur Überlegung, ob nicht auch im Falle der Sepsis der Zeitpunkt Null bedeutend früher anzusetzen ist. Die aktuelle Sepsisdefinition setzt, im Gegensatz zu diesen Überlegungen, bereits eine Organdysfunktion voraus. Damit besitzt sie eine hohe Spezifität bezüglich der Erkennung schwer kranker Patienten, gleichzeitig geht dies auf Kosten der Sensitivität und damit einer möglichst frühen Diagnose (41). Verschiedene Autoren haben bereits die Problematik der verzögerten Diagnosestellung und Therapieeinleitung sowie der Inkaufnahme bleibender physischer Schädigungen angesprochen (49, 50). Dies wird durch unsere Daten unterstützt, die sogar Hinweise darauf geben, dass eine CT-Diagnostik schon deutlich vor dem bisher definierten Sepsiszeitpunkt stattfinden sollte. Für die Diagnosestellung entscheidend soll

der SOFA-Score sein. Sowohl die vollständige Erhebung des SOFA-Scores als auch die schlussendliche blutkulturbasierte Erregerdiagnostik, die aktuell noch den Goldstandard der Diagnosestellung darstellen, dauern Stunden bis Tage (4). Für Patienten in der ambulanten und peripheren klinischen Versorgung ist der SOFA-Score nicht anwendbar, für Patienten, die eine Sepsis erst auf der Intensivstation entwickeln, schwer beurteilbar, da diese teilweise schon bestehende oder im Verlauf bereits erworbene Organdysfunktionen haben (49). Die klinische Symptomatik wird als wichtige Grundlage für die Stellung der Verdachtsdiagnose beschrieben, ist allerdings nach den bisher detektierten Symptomen unspezifisch und bedarf einer großen Erfahrung seitens des Untersuchers. Viele Autoren sind sich einig, dass vor allem diese unspezifischen Symptome zu Beginn der Erkrankung maßgeblich zu einer Verzögerung der Behandlung führen (88, 90, 94). An welchem Punkt die CT-Diagnostik eingebunden werden soll, bleibt unklar, obwohl insgesamt ein Nutzen insbesondere für Patienten mit abdomineller Sepsis bereits belegt ist (s.u.). Durch die Formulierung von Leitsymptomen und klaren einfachen Handlungsanweisungen, in Verbindung mit schnell und global verfügbaren diagnostischen Hilfsmitteln, können andere Notfälle deutlich schneller einer kausalen Therapie zugeführt werden (siehe Tab.1). Dem Rettungsdienst wird beispielsweise durch klar definierte Kriterien zur Aktivierung des Schockraumteams ein Hilfsmittel für die Zuführung zu schneller und bevorzugter Versorgung von Polytraumapatienten an die Hand gegeben (69). Im Falle des Schlaganfalles initiieren Symptome wie eine Halbseitenlähmung oder Sprachstörung die unverzügliche Durchführung eines CCT, dessen Ergebnis bereits nach wenigen Minuten die Grundlage für eine Therapieentscheidung darstellt (66). Diese Aspekte sollen im Ausblick noch einmal aufgegriffen werden.

Betrachtet man die Übereinstimmung der CT-Diagnostik mit dem endgültigen Ergebnis, welches während der Operation festgestellt werden konnte (92,4%), kann die Bedeutung dieser diagnostischen Methode deutlich hervorgehoben werden. Insbesondere bei thorakalen und abdominellen Herden besitzt die CT-Diagnostik mit ihrer hohen Sensitivität in der initialen Fokussuche eine herausragende Rolle (60–63). Renwick et al. beschreiben in ihrer 2015 veröffentlichten Studie einen wichtigen Nutzen der CT-Diagnostik für die postoperative Sepsis (59). Der Nutzen der Untersuchung, also die Weichenstellung für eine schnelle und kausale Therapie, überwiegt vor den Risiken durch den Transport, die Strahlenbelastung oder mögliche Kontrastmittelkomplikationen (60, 64, 158). Darüber hinaus konnten Schleder et al. feststellen, dass die CT-Untersuchung in 33% einen vorher nicht klinisch bedachten Fokus fand und in 32% der Fälle zu einer Änderung der Therapie führte (63). Zukünftig sollte die sinnvolle, strukturierte

Einbindung der CT-Diagnostik als sensitives, schnelles und global verfügbares Instrument im Rahmen der Sepsisdiagnostik für spezielle Sepsisherde weiter diskutiert und erforscht werden.

4.2.2 Zeit bis zur Herdsanierung

Insgesamt existieren bisher wenig belastbare Studien, die, anders als für die Initiierung der Antibiotikatherapie, verlässliche Aussagen über einen genauen Zeitpunkt sowie eine definierte Zeitspanne bis zur operativ/interventionellen Herdsanierung treffen. Einigkeit besteht hingegen darüber, dass eine schnelle und adäquate Herdsanierung entscheidend für das Überleben selbst schwerstkranker Patienten ist (4, 6, 38, 96, 159). Betrachtet man die Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien der letzten Jahre, lässt sich dafür ein variierender Zeitraum zwischen sechs bis zwölf Stunden festhalten (3, 4, 91, 92, 113). Die aktuellen Empfehlungen der SSC aus dem Jahr 2016, ebenso wie die Empfehlungen der deutschen Leitlinie aus dem Jahr 2020, sind dagegen mit der Formulierung „so schnell wie medizinisch und logistisch möglich“ wieder eher unpräzise formuliert (4, 38). Eine solche Formulierung ist abhängig von klaren Strukturen und Algorithmen und insbesondere der Priorisierung, die Sepsispatienten gewährt wird. Dass diese Problematik noch nicht ausreichend gelöst ist, konnte im ersten Abschnitt gezeigt werden. Diskutiert wird in der Erklärung der Leitlinie allerdings wieder ein Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden (6, 85, 87–89, 92, 94). Das Royal College of Surgeons in England empfiehlt für „High risk“ Patienten mit abdomineller Sepsis und zusätzlichem septischen Schock sogar eine Herdsanierung innerhalb der ersten drei Stunden sowie für Patienten ohne Schock innerhalb der ersten sechs Stunden (153). Huddart et al. konnten zeigen, dass sich mit Einführung eines „Pathway quality improvement care bundle“ eine 38%ige Reduktion der Sterblichkeit für schwerstkranken Patienten, die eine Notfalllaparotomie benötigten, erreichen lässt. Ein wichtiger Bestandteil des Bündels ist die Zuführung zur Notfalloperation innerhalb der ersten sechs Stunden (160).

In unserer Analyse wurden auch für die Herdsanierung verschiedene Zeiträume bestimmt. Anders als viele andere Studien haben wir vorrangig nicht den Sepsiszeitpunkt oder den Aufnahmezeitpunkt als Startpunkt definiert, sondern die Zeit der CT-Durchführung verwendet, da hier häufig die definitive Diagnose und damit die Indikation zur operativ/interventionellen Herdsanierung gestellt wird. In Greifswald erhielten die Patienten im Median nach 3,5 [IQR 2,0-6,0] Stunden eine operativ/interventionelle Herdsanierung. In Bezug auf die Letalität fiel auf, dass Patienten, die 28 Tage überlebten, mit 3,3 [IQR 2,0-5,2] Stunden schneller eine Sanierung erhielten als Patienten, die in den ersten 28 Tagen verstorben waren. Diese erhielten ihre Fokussanierung nach vier [IQR 2,2-8,7] Stunden ($p=0,045$). Dieser Einfluss auf die Letalität ließ sich

auch in der logistischen Regression bestätigen (OR 1,056; 95% KI,1,010-1,104; $p=0,022$). Boyer et al. haben in ihrer monozentrischen retrospektiven Studie aus dem Jahr 2009 106 Patienten mit nekrotisierender Weichteilinfektion betrachtet. Sie verwendeten ebenfalls den Zeitpunkt der Diagnosestellung als Ausgangszeitpunkt. Dieser konnte sowohl klinisch als auch mithilfe der Bildgebung gestellt werden. Die Krankenhaussterblichkeit belief sich in der Kohorte auf 40,6% und ist damit ebenfalls vergleichbar mit unserer, die bei 42,4% lag. Boyer et al. fanden heraus, dass Patienten, die ihre Herdsanierung schneller als nach 14 Stunden erhielten, einen signifikanten Überlebensvorteil hatten. Patienten ohne septischen Schock erhielten ihre Sanierung im Median nach neun Stunden, die Subgruppe der Patienten mit septischem Schock sogar erst nach 14 Stunden (91). Diese Zeiten sind deutlich länger als die von uns erhobenen Zeiten. Dies erscheint insbesondere für das fulminant verlaufende Krankheitsbild einer nekrotisierenden Weichteilinfektion sehr lang. Martinez et al. veröffentlichten 2017 eine große multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie mit insgesamt 3663 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock. 1173 Patienten erhielten eine operativ/interventionelle Herdsanierung. Die Patientenkohorte ist sowohl von der Schwere der Erkrankung als auch vom Startzeitpunkt der Betrachtung, der in dieser Studie als Zeitpunkt der Feststellung der Notwendigkeit zur Herdsanierung angegeben wurde, mit unserer zu vergleichen. Auch die mediane Zeit bis zur Herdsanierung, die sich auf 4,6 [IQR 1-11,5] Stunden belief, ähnelt unseren Ergebnissen. Martinez et al. konnten keinen Letalitätsunterschied in Bezug auf ein 12-Stunden Zeitfenster (27,6% vs. 26,8%; $p=0,789$) finden. Sie vermuteten, dass die Patienten, die eine schnellere Fokussanierung erhielten, kränker waren (90). Dieser Aspekt lässt sich ebenso bei uns vermuten und liefert eine wichtige Erklärung dafür, dass die Ergebnisse auch bei unseren Patienten nicht hochsignifikant ausfielen, sondern eher eine Tendenz beschreiben. Das Royal College of Surgeons zieht dies ebenso in Erwägung und zitiert aus dem National Emergency Laparotomy Audit die Annahme, dass kritisch kranke ältere Patienten mit Komorbiditäten eine längere Untersuchungs- und Vorbereitungszeit vor der Herdsanierung benötigen (153). Eine gute Vergleichbarkeit zur Studie von Martinez et al. bietet darüber hinaus der Aspekt, dass beide Studien einen hohen Anteil an Patienten aufweisen, deren Fokus intraabdominell liegt. Bei dieser Patientengruppe findet sich insgesamt eine höhere Morbidität, die Gefahr rezidivierender Operationen und damit verbundener längerer Krankenhausaufenthalte sowie letztlich eine erhöhte Sterblichkeit (161, 162). Auch der insgesamt höhere Behandlungsaufwand dieser Patientengruppe in Bezug auf die Koordination zwischen verschiedenen Berufsgruppen und der größere Aufwand im Rahmen der Diagnostik könnte hier eine zusätzliche Rolle spielen. Weiterhin haben Martinez et al. die

Compliance der Bündel überprüft und in der Gruppe der Patienten, die ihre Herdsanierung innerhalb von zwölf Stunden erhielten, eine schlechtere Compliance des Personals in Bezug auf die Blutkulturabnahme und die Laktatmessung gefunden. Darüber hinaus war die Zeit bis zur adäquaten Antibiotikagabe in dieser Gruppe länger. Diese Aspekte könnten ebenso in unserer Kohorte eine Rolle spielen, wurden allerdings nicht weiter untersucht, was die Aussage einschränkt. Insgesamt betrachteten Martinez et al. 3663 Patienten und teilten sie in zwei Gruppen ein, wobei eine Gruppe eine Herdsanierung bekam und die andere nicht. Aus der insgesamt signifikant niedrigeren Letalität trotz höherer Krankheits schwere, folgerten sie die insgesamt große Bedeutung der Herdsanierung gegenüber dem konservativen Prozedere. Dies sollte jedoch kritisch betrachtet werden, da es sich dabei grundsätzlich um unterschiedliche Behandlungsverläufe handelt, die unterschiedliche Ressourcen benötigen. Während beispielsweise eine Pneumonie vorwiegend mit einem Antibiotikum behandelt werden muss, ist eine schnellstmögliche Operation für Patienten mit nekrotisierender Weichteilinfektion die einzig kausale Therapie. Vielmehr könnte dieser Vergleich darüber hinaus die These stützen, dass diese Patienten insgesamt dem Kliniker als schwerer erkrankt aufgefallen sind, was zwar einerseits offensichtlich zu schnelleren Zeiten führt, anders herum aber, aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums, auch grundsätzlich mit einer höheren Letalität einhergeht (90). Wichtig zu erwähnen sind an dieser Stelle die bereits im Vorfeld genannten und auch von Martinez et al. angeführten Überlegungen von Kumar et al. zu dem Prinzip des irreversiblen Schocks mit einem, ab einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr aufhaltbaren Multiorganversagen (37). Dies erklärt einerseits die hohen Sterblichkeitsraten und andererseits für diesen Fall (dann) eine Zeitunabhängigkeit.

Andere Studien betrachten den Zeitpunkt der Aufnahme als Startzeitpunkt. Dafür bildeten wir eine Subgruppe, die eine CT innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme erhielten. Für diese Kohorte zeigte sich im Median eine Zeit von 7,1 [IQR 4,6-13,9] Stunden bis zur Herdsanierung. In der Gruppe der Überlebenden erhielten die Patienten nach 6,6 [IQR 4,8-13,4] Stunden eine Herdsanierung, in der Gruppe der Verstorbenen nach 9,4 [IQR 5,7-14,0] Stunden. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,221$). Auch an dieser Stelle ist der Vergleich mit den Zeiten der Polytraumapatienten aus Greifswald besonders deutlich. Diese erhielten ihren ersten Notfalleingriff im Durchschnitt nach 98 Minuten. Im Rahmen des Schockraummanagements werden von einem erfahrenen, interdisziplinären Team gemeinsam die weiteren Behandlungsschritte geplant und diese möglichst verzögerungsfrei umgesetzt (69). Wie schnell und effizient Diagnostik und Therapie in einem interdisziplinären Team mit Fach- und

Oberarztstandard funktionieren, lässt sich an diesem Konzept zeigen. Für die Sepsis finden sich verschiedene Studien, die auch den Aufnahmezeitpunkt als Startpunkt definiert haben. Zunächst ist hier eine kleine monozentrische retrospektive Studie von Wong et al. aus dem Jahr 2003 zu nennen, die 89 Patienten mit nekrotisierender Fasziiitis betrachtet. Die Autoren gaben eine Gesamtletalität von 21,3% an und fanden einen Überlebensvorteil für Patienten, die eine Sanierung innerhalb von 24 Stunden erhalten haben (94). Die Letalität von 21,3% erscheint für dieses Krankheitsbild sehr niedrig und die Zeit bis zur Sanierung insgesamt sehr lang. Eine monozentrische, aber prospektive Beobachtungsstudie von Azuhata et al. aus dem Jahr 2014 betrachtete 154 Patienten mit septischem Schock bei gastrointestinaler Perforation. Diese Studie wurde protokollbasiert durchgeführt. Es erfolgte zunächst die Initiation der EGDT. Die Diagnose wurde in der CT gestellt. Die Patienten, die 60 Tage überlebten, erhielten durchschnittlich nach 2,6 Stunden (± 1) eine sanierende Operation, während die Verstorbenen durchschnittlich 4,6 Stunden ($\pm 1,6$) auf ihre Operation warteten. Der Unterschied war statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Auffällig war auch, dass es in der Gruppe der Patienten, die ihre Sanierung später als sechs Stunden nach Aufnahme erhielten, nach 60 Tagen keine Überlebenden mehr gab. Dagegen konnte bei Patienten, die ihre Herdsanierung zwei Stunden nach der Aufnahme erhielten, eine Überlebensrate von 90% erreicht werden. Der zeitliche Einfluss auf die Letalität ließ sich auch in der multivarianten Analyse (OR 0,29, 95% KI 0,16-0,47, $p < 0,001$) bestätigen (85). Eine weitere prospektive und zudem multizentrische Kohortenstudie von Buck et al. aus dem Jahr 2013, die insgesamt 2668 Patienten mit perforiertem Magenulkus betrachtete, ergab, dass jede Stunde Verzögerung nach der Aufnahme bei der chirurgischen Sanierung die 30-Tage Sterblichkeit um 2,4% erhöht. Die mediane Zeit bis zur Sanierung belief sich auf fünf [IQR 3-12] Stunden bei einer 30-Tage Sterblichkeit von 35,8%. Die 30-Tage Überlebensrate betrug 95,7%, wenn die Operation innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme erfolgte, 56%, wenn diese innerhalb von sechs Stunden erfolgte und nur noch 20% mit Operation nach mehr als 24 Stunden. Diese Daten sind aufgrund des Designs und der großen Fallzahl als relevant einzustufen und aufgrund der Tatsache, dass eine gastrointestinale Perforation häufig mit einer Sepsis einhergeht ein wichtiger Beitrag, um sich der Antwort auf die Frage nach dem Zeitpunkt und der Zeitspanne der Sanierung zu nähern (88). In einer aktuellen Studie untersuchten Boyd/Carson et al. ebenfalls den Einfluss der Zeit bis zur Herdsanierung bei Patienten mit septischem Schock infolge einer Perforation eines Magenulkus. Sie schlossen insgesamt 334 Patienten ein, die 24 Stunden nach der Aufnahme die Kriterien eines Schocks erfüllten und in dieser Zeit eine Notfalllaparotomie erhielten. Ihre Patienten erhielten im Median nach 7.5 [IQR 5-11,6] Stunden

eine Operation. Sie gaben eine Erhöhung der 90-Tage Sterblichkeit um sechs Prozent pro Stunde Verzögerung der Operation nach der Aufnahme an. Die 90-Tage Sterblichkeit belief sich in der Kohorte für Patienten, die bereits vor der Operation die Kriterien eines Schocks erfüllten, auf 31% (86). Diese Beobachtungen unterstützen weiter die Annahme, dass es zukünftig im Zuge der individualisierten Medizin von Vorteil sein könnte, einzelne Ursachen für die Sepsis zu betrachten, um differenzierte Therapieempfehlungen geben zu können. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum sich bei unserer Kohorte kein signifikanter Unterschied finden ließ. Einen interessanten Ansatz, in Bezug auf die zugrunde liegende Ursache, lieferten dazu Waele et. al. bereits im Jahr 2010. Sie schlugen eine Zuweisung der Patienten auf unterschiedliche Level vor. Patienten, die dem Level eins zugeordnet wurden, sollen eine Herdsanierung innerhalb der ersten ein bis zwei Stunden erhalten. Dazu gehören beispielsweise nekrotisierende Weichteilinfektionen und intraabdominelle Infektionen. Es soll in diesem Level keine Verzögerung durch vorherige Stabilisierung oder weiterführende Diagnostik geben, vielmehr dient die Operation selbst als Diagnoseinstrument. Patienten, die dem Level zwei zugeordnet werden können, sollen die sanierende Operation nach etwa drei Stunden erhalten. Diese Zeit kann z.B. für weitere Diagnostik, die Stabilisierung und die Initiation der Antibiotikatherapie genutzt werden. Dieser Zeitpuffer soll zudem Ressourcen sparen. In diese Gruppe fielen Patienten mit Wundinfektionen, Appendizitis, Cholezystitis oder Wundabszessen. Patienten, die zum Level drei gehören, profitierten hingegen von einer Verzögerung. Dies war bei einer infizierten Pankreasnekrose der Fall (4, 163). Dieses Prozedere wird für diesen Sonderfall auch in den aktuellen Leitlinien weiterhin empfohlen (4). Eine 2019 erschienene Studie griff die Überlegungen zur genaueren Kategorisierung von Sepsispatienten auf. Sie bildeten aus insgesamt 20189 Sepsispatienten vier verschiedene Phänotypen (α , β , γ , δ), die mit einer unterschiedlichen Sterblichkeit assoziiert waren. Die Gruppe mit dem Phänotyp α umfasste 33% der Patienten und zeigte ein 28-Tage Sterblichkeitsrisiko von fünf Prozent. Diese Patienten benötigten am seltensten Vasopressoren. Innerhalb des Phänotyp β (27% der Patienten) fand sich eine 28-Tage Sterblichkeit von 13%. Die Patienten hatten häufiger chronische Erkrankungen und Nierenfunktionsstörungen und waren zudem im Durchschnitt älter (71 Jahre vs. 60 Jahre in der Gruppe α). Der Phänotyp γ fand sich ebenso zu 27% und war mit einer 28-Tage Sterblichkeit von 24% assoziiert. In dieser Gruppe zeigten sich besonders häufig pulmonale Funktionsstörungen und chronisch erhöhte Werte für das CRP und die Neutrophilen. Die höchste Sterblichkeit fand sich mit 40% innerhalb des δ -Typ (13% der Fälle). Die Patienten in dieser Gruppe zeigten Symptome des septischen Schocks, eine starke Erhöhung der Entzündungsparameter

und Leberfunktionsstörungen. Diese unterschiedlichen Typen erklären möglicherweise die Heterogenität des Therapieansprechens und könnten nach Ansicht der Autoren das Potential für eine individuellere, differenzierte Sepsistherapie sein (164).

Ein häufiger verwendeter Startzeitpunkt ist der Zeitpunkt, an dem die Patienten die ehemals geltenden Kriterien einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks erfüllten. Auch die große MEDUSA Studie, auf die sich die Verkürzung der Zeiten in den aktuellen Leitlinien hauptsächlich bezieht, verwendete diesen Zeitpunkt. Hier konnte bereits bei einer Verzögerung um mehr als sechs Stunden ein signifikanter Einfluss auf die 28-Tage Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock gezeigt werden (42.9% vs. 26.7%, $p < 0.001$) (6). Im Zuge der Auswertung der zweiten Phase der MEDUSA Studie konnte diese Aussage sogar auf eine Letalitätszunahme von einem Prozent mit jeder Stunde der Verzögerung der Herdsanierung präzisiert werden (5). Insgesamt lässt sich die Kohorte dieser Studie sehr gut mit unserer vergleichen. Beide Studien betrachten allgemein Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, die eine ähnliche Erkrankungsschwere aufwiesen (Greifswald: Laktat 3,3; SOFA: 9, SAPII 43 vs. Bloos: Laktat: 2,7, SOFA:10, SAPII 48). Betrachtet man die Zeiten, geben Bloos et al. im Median drei [IQR -0,1-13,7] Stunden für die Zeit bis zur Herdsanierung an. Bei der Verteilung nach der 28-Tage Letalität, fiel auf, dass in der Gruppe der Überlebenden eine Zeit von zwei [IQR -0,5-10,1] Stunden bis zur Herdsanierung detektiert werden konnte, während die Patienten in der Gruppe der Verstorbenen 5,7 [IQR 0,4-18,0] Stunden warteten. Der Unterschied war signifikant ($p=0,004$) (6). Betrachtet man die Zeitspanne vom Sepsiszeitpunkt bis zur Intervention in unserer Kohorte, zeigte sich eine Zeitspanne von im Median -0,98 [IQR -2,5-4,5] Stunden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der 28-Tage Letalität (-1,4 [IQR -2,7-3,2] Stunden vs. 2,4 [IQR -1,9-9,7] Stunden, $p < 0,001$). Vergleicht man weiter die Letalitäten in Bezug auf den Sepsiszeitpunkt, fand sich auch hier, wie schon bei der CT gesehen, ebenso ein signifikanter Unterschied. Hier belief sich die Letalität in der Gruppe der Patienten, die ihre Intervention vor dem Sepsiszeitpunkt erhalten haben (55,9% der Patienten), auf 22,3%, während diese für die Gruppe der Patienten, die die Intervention nach dem Sepsiszeitpunkt erhalten haben, bei 41,2% liegt. Der Unterschied ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Ebenso wie auch schon im Falle der CT-Diagnostik kann hier ein Hinweis darauf gesehen werden, dass der neue Sepsiszeitpunkt zu einer entscheidenden Verzögerung der Therapie führen könnte.

Die Gründe für die zeitliche Verzögerung und die damit verbundene höhere Letalität sind vielfältig. Einige Autoren beschreiben das fehlende Vorhandensein einer ausreichenden Zahl von

erfahrenen Chirurgen und OP-Kapazitäten als limitierende Aspekte (85, 88). Waele et al. griffen die schon im ersten Abschnitt diskutierten Aspekte der allgemeinen Konkurrenz um OP-Kapazitäten und die Gefahr der erhöhten Sterblichkeit im Falle einer erst außerhalb der Dienstzeit stattfindenden Operation auf. (163). Boyer et al. beschrieben in diesem Zusammenhang eine verzögerte Entscheidungsfindung für oder gegen eine Operation im Allgemeinen (91). Dieser Entscheidungsprozess ist hochkomplex und beinhaltet viele Faktoren, wie die Beachtung schwerer Vorerkrankungen, der allgemeine Zustand und der Wunsch des Patienten sowie die Risiken durch den Transport und die allgemeinen Risiken einer Narkose und Operation (Blutungen, Infektionen) (4, 91, 165, 166). In diesem Zusammenhang spielt auch die kontroverse Diskussion über eine im Vorfeld der Operation durchgeführte (hämodynamische) Stabilisierung des Patienten eine Rolle. Einige Autoren sind der Meinung, man sollte auf eine Stabilisierung zu Gunsten der schnelleren Zuführung zur operativ/interventionellen Therapie verzichten (88, 91, 96, 153). Waele et al. räumten für die Stabilisierung einen Zeitraum von maximal zwei bis drei Stunden ein (163). Ein weiterer bisher in Studien weniger beachteter Punkt ist die Differenzierung zwischen adäquater und inadäquater Herdsanierung. Tellor et al. konnten in ihrer monozentrischen retrospektiven Studie mit 108 Patienten die Bedeutung einer adäquaten Herdsanierung herausstellen. Hier fand in der Gruppe der Verstorbenen lediglich bei 64% eine adäquate Herdsanierung statt, während der Anteil bei Überlebenden signifikant höher bei 91% lag ($p=0,002$) (100). Bloos et al. gaben in der MEDUSA Studie eine 28-Tage Sterblichkeit von 65,5% im Falle der inadäquaten im Vergleich zu 26,7% im Falle der adäquaten Herdsanierung an ($p<0.01$) (6). Auch andere Studien zeigten diesen wichtigen Aspekt (96, 167). Kavallas et al. betrachteten in ihrer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie 260 Patienten mit einem durch eine Cholangitis induzierten septischen Schock. Selbst in dieser Gruppe schwerstkranker Patienten konnten sie einen signifikanten Einfluss auf die Letalität im Falle einer Sanierung innerhalb von zwölf Stunden nachweisen. Interessant ist dies vor allem, da es sich ausschließlich um Patienten mit septischem Schock handelt und zugleich nur die endoskopische Cholezystektomie betrachtet wurde. Damit liefert diese Studie nicht nur ein konkretes Krankheitsbild, sondern auch eine konkrete Maßnahme. Zusätzlich scheint der hohe Anteil (83%) an adäquater Sanierung die Schwere des Krankheitsbildes abzumildern (89).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neben der Zeitspanne vor allem auch der Zeitpunkt der Diagnostik und Therapie sowie die adäquate Herdsanierung einen wichtigen Einfluss auf das Überleben von Sepsispatienten haben. Dies sollte zukünftig verstärkt im Rahmen eines verbindlichen individuell anpassbaren Stufenkonzepts berücksichtigt werden.

4.3 Kritische Betrachtungen zur vorliegenden Arbeit

4.3.1 Belastbarkeit der Ergebnisse

Die Stammdaten der Patienten, die in dieser Studie betrachtet wurden, entnahmen wir aus der SIQ Datenbank. Diese wurde von qualifizierten Studienschwestern geführt und weist dadurch eine hohe Qualität auf. Im Rahmen des Qualitätsmanagement Projektes Sepsisdialog findet in Greifswald bereits seit vielen Jahren eine intensive Beschäftigung mit dem Thema Sepsis statt. Dadurch ist das Krankheitsbild Sepsis vielen Pflegern und Ärzten präsenter als möglicherweise an anderen Standorten. Auf diese Weise können relevante Aspekte der Verzögerung differenzierter betrachtet werden. Darüber hinaus konnten wir im Vergleich zu anderen monozentrischen Studien eine relativ große Patientenkohorte rekrutieren. Der gewählte Zeitraum von fünf Jahren sowie der in dieser Zeit erfolgte räumliche Umzug könnten mögliche Verzerrungen durch diese Faktoren relativiert haben. Zudem sei noch zu erwähnen, dass die Datenerhebung der genauen CT- und OP-Zeiten sowie die im Abschnitt eins diskutierten abhängigen Faktoren manuell erhoben wurden. Darüber hinaus ist die Auswahl der eingeschlossenen CT-Untersuchungen im Konsens zweier unabhängiger Betrachter erfolgt. Durch zusätzliche Einsicht jeder Patientenakte kann im Vergleich zu den vielfach automatisch erhobenen Daten eine höhere Qualität angenommen werden.

4.3.2 Methodendiskussion und Limitationen

Trotz der Bemühungen einer möglichst realitätsnahen Betrachtung weist unsere Studie einige Limitationen auf. Allen voran ist hier das monozentrische und retrospektive Studiendesign zu nennen. Dies führt dazu, dass zwar Assoziationen festgestellt, aber keine Kausalität nachgewiesen werden kann. Insbesondere in Bezug auf den Zeitpunkt und die Zeitspanne bis zur CT-Untersuchung und der folgenden Herdsanierung sind hier weitere Studien mit prospektiven multizentrischen und randomisierten Designs sinnvoll. Weiterhin erfolgte die Klassifikation der Sepsis mittels der alten Sepsiskriterien, da diese im Betrachtungszeitraum galten. Auf diese Weise kann kein vollumfänglicher Vergleich zu der aktuellen Definition stattfinden. Die CT-Anmeldung erfolgt in Greifswald über ein elektronisches Formular. Gleichzeitig zur elektronischen Anmeldung findet in einigen Fällen ebenso eine telefonische Terminabsprache statt, sodass der tatsächliche Anmeldezeitpunkt nicht immer exakt angegeben werden konnte. So hängt dieser Zeitraum beispielsweise von der personellen Verfügbarkeit der Mitglieder des interdisziplinären Teams auf den jeweiligen Stationen sowie von den verfügbaren Ressourcen in der Diagnostik ab. Es ist im klinischen Alltag nicht immer praktikabel, einen Patienten aus der Notaufnahme heraus zielgerichteter Diagnostik zuzuführen. Aus diesem Grund findet zunächst

eine Verlegung auf die Station statt und der Patient wird erst zu einem späteren Zeitpunkt erneut zur CT transportiert. Dies beinhaltet neben einer Verzögerung zusätzliche Transportwege und Übergaben. Auch diese Aspekte können retrospektiv nicht vollständig nachverfolgt werden. So könnte beispielsweise die Normalstation zwar die CT angemeldet haben, der Patient inzwischen aber schon auf die Intensivstation verlegt worden sein. Darüber hinaus wurden in unserer Studie ausschließlich Patienten betrachtet, die innerhalb von 24 Stunden die Kriterien einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks erfüllten und im Verlauf auf der Intensivstation aufgenommen werden mussten. Interessant wäre an dieser Stelle ebenso der Vergleich zu Patienten, bei denen dieser Verlauf abgewendet werden konnte. Ebenfalls nicht erhoben werden konnte in unserer Studie der Beginn der ersten Sepsissymptome sowie Interventionen wie beispielsweise die Therapie mit Antibiotika. Auch in unserer Studie war die Bestimmung des Zeitpunktes Null schwierig. Durch die Nutzung der CT-Anforderungszeit wollten wir eine größere Annäherung an den klinischen Entscheidungsprozess erreichen. Dieser Zeitpunkt ist maßgeblich von den Fähigkeiten und der subjektiven Einschätzung des einzelnen Arztes, sowie personellen und strukturellen Ressourcen abhängig. Es muss beachtet werden, dass es sich bei radiologischer Diagnostik und operativ/interventionellen Therapien allgemein immer um komplikationsbehaftete Maßnahmen handelt, die außerhalb der absoluten Notfallindikation einer genauen Abwägung und einer Einwilligung des Patienten bedürfen. In diesen Abwägungsprozess spielen viele Faktoren mit hinein, die unmöglich in Gänze in dieser Studie abgebildet werden können. Dies beginnt mit der Entscheidung der Triagierung eines Patienten in der Notaufnahme und setzt sich unmittelbar in dem weiteren Behandlungsverlauf fort. Wichtige Faktoren könnten hier zu Beginn der Diagnostik vor allem fehlende patientenbezogene Informationen wie Vorerkrankungen, die Kenntnis der Hausmedikation (insb. gerinnungshemmende Medikamente), sowie mögliche isolationspflichtige Keime und Allergien darstellen. Ein weiterer wichtiger, wenig beachteter Aspekt ist der Wille des Patienten und der Angehörigen, der entweder direkt oder durch eine häufig nicht unmittelbar vorliegende Patientenverfügung das Prozedere außerhalb der Notfallindikation maßgeblich beeinflussen kann. Darüber hinaus spielt eine Kategorisierung nach Vorerkrankungen, Anzahl der Organdysfunktionen oder Sepsisherde, sowie unterschiedlicher Operationsmethoden (chirurgisch, interventionell, ein- oder mehrzeitig) eine wichtige Rolle. So wurden in dieser Studie ausschließlich Patienten betrachtet, die einen Sepsisfokus hatten, der durch eine CT detektiert werden konnte. Dieser Prozess benötigt länger, als beispielsweise die ausschließliche Durchführung eines bettseitigen Röntgens zum Nachweis einer Pneumonie. In diesem Zusammenhang steht auch eine weitere Limitation unserer Studie. Der

Erfolg der Intervention wurde nicht erfasst. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass dies möglicherweise eine wichtigere Rolle spielt als die Zeit bis zur Herdsanierung. Weiterhin findet sich in unserer Kohorte überwiegend ein intraabdomineller Fokus. Dies erlaubt einerseits eine sehr differenzierte Betrachtung dieser besonderen Patientengruppe, andererseits kann aus diesen Erkenntnissen keine Verallgemeinerung stattfinden. Zudem hat sich bereits gezeigt, dass diese Patientengruppe eine größere Morbidität besitzt und häufig komplexere Behandlungskonzepte benötigt, die wiederum mit längeren Krankenhausaufenthalten verbunden sind. Wir haben in unserer Studie die 28-Tage Letalität als Endpunkt definiert. Für jeden einzelnen Patienten und seine Angehörigen ist dies allerdings nicht der einzige und allein entscheidende Faktor. Wünschenswert wäre in zukünftigen Studien sowohl die Betrachtung von Langzeitletalitäten als auch eine genauere Aufschlüsselung physisch und psychischer Residuen dieser schweren Erkrankung.

4.4 Vorstellung meines Sepsis Algorithmus und Ausblick

4.4.1 Herleitung und theoretische Vorbetrachtungen

In der Zusammenschau der Diskussionsergebnisse und Limitationen wird deutlich, dass es aktuell zu wenig belastbare Studien gibt, die verlässliche Aussagen über den Zeitpunkt und die notwendige Zeitspanne bis zur Diagnostik und Therapie treffen können. Das konkrete Prozedere ist nach wie vor eine individuelle und hochkomplexe Entscheidung, die von einem erfahrenen interdisziplinären Team getroffen werden sollte. Ob es für ein Krankheitsbild wie die Sepsis überhaupt möglich ist, konkrete Zeitvorgaben zu machen, bleibt unklar. Vielfältige Gründe wurden in der Diskussion dargestellt. Es ist sowohl unter ethischen Aspekten als auch im Hinblick auf die große Komplexität zum aktuellen Zeitpunkt schwer vorstellbar, ein Studiendesign zu entwickeln, das all die angesprochenen Probleme und Einzelaspekte betrachten kann. Zum aktuellen Zeitpunkt muss festgehalten werden, dass vor allem drei Aspekte die Therapie der Sepsis verzögern. Dies sind das fehlende Erkennen, die mangelnde Priorisierung und die unzureichenden Strukturen und Algorithmen, wie sie bereits bei anderen Notfällen fest etabliert sind. Im Falle der Sepsis sollten Maßnahmenbündel die umfangreichen Leitlinien vereinfachen und eine Art Handlungsanweisung liefern, insbesondere für Ärzte, denen die klinische Erfahrung mit dem Krankheitsbild Sepsis fehlt. Studien haben gezeigt, dass diese und ähnliche Maßnahmen die Initiierung einer schnellen Therapie beschleunigen und dadurch auch die Letalität senken können (111, 114). Ein Hauptproblem ist in diesem Zusammenhang allerdings die schlechte Bündelcompliance (113, 123). Schon Ruchholtz et al. konnten zeigen, dass

Managementfehler entscheidend für das Versterben Schwerverletzter in der frühen Behandlungsphase verantwortlich sind (168). Auch Buschmann et al. sehen in Managementfehlern die Hauptursache für vermeidbare Todesfälle im Zusammenhang mit Trauma-Patienten (169). Eine mögliche Erklärung dafür ist das in der Wissenschaft verbreitete Problem der sogenannten KAP-Gap (knowledge-attitude-practice gap, die Lücke zwischen Wissen-Einstellung-Umsetzung). Ein bereits aus dem Jahr 1999 stammender, allerdings heute nicht weniger aktueller Review Artikel von Cabana et al. führte das Nichteinhalten von evidenzbasierten Leitlinien insbesondere auf drei Ursachen zurück. Diese sind Unwissenheit, Einstellung und Verhaltensbarrieren. Die Unwissenheit betrifft vor allem Ärzte zu Beginn der Weiterbildung. Diese kann im Falle der Sepsis aber insgesamt auf das medizinische Personal übertragen werden. Weiterhin spielt die Einstellung gegenüber der evidenzbasierten Medizin im Allgemeinen eine wichtige Rolle für deren Umsetzung. Zuletzt leisten Verhaltensbarrieren, die sich vor allem bei älteren und erfahreneren Kollegen finden, einen wichtigen Beitrag zum genannten Problem. Diese begründen sich neben der allgemein nachlassenden Merkfähigkeit auch in einer allgemeinen Skepsis gegenüber der zu raschen Aufgabe etablierter und bewährter Strukturen zugunsten neuer, möglicherweise noch nicht ausreichend erforschter Maßnahmen (170). Brunkhorst et al. haben im Jahr 2008 im Rahmen einer eintägigen Querschnittstudie den Zusammenhang zwischen der subjektiven Annahme und der tatsächlichen praktischen Umsetzung evidenzbasierter Leitlinien überprüft. Dazu wurden insgesamt 366 Patienten auf 214 Intensivstationen beobachtet. Es ging einerseits um die Einhaltung der protektiven Beatmung ($AZV < 6 \text{ ml/kg/KG}$) sowie eines normwertigen Blutzuckers ($4,4\text{-}6,1 \text{ mmol/L}$) andererseits. Während 79,9% der Klinikdirektoren der Meinung waren, dass die Standards zur protektiven Beatmung eingehalten wurden, fand sich dies tatsächlich nur in 2,6% der Fälle. An die korrekte Einhaltung des Blutzuckers glaubten 65,9% der Direktoren, tatsächlich wurde der Referenzbereich bei 6,2% der Patienten erfüllt (171). Ein weiterer wichtiger Aspekt ist in diesem Zusammenhang der sogenannte Hawthorne-Effekt. Dieser Effekt wurde in den 1930 Jahren in der Hawthorne-Fabrik der Western Electric Company in Chicago beobachtet. Er besagt, dass das Verhalten von Personen nach Beendigung der auf eine Verhaltensänderung abzielende Intervention wieder zur Ausgangssituation zurückkehrt, sobald die Maßnahme abgeschlossen ist. Dieses Phänomen konnte auch eine spanische Studie von Ferrer et al. im Falle der Bündelcompliance zeigen. Schon zwei Monate nach Beendigung der aktiven Überwachung sank die Compliance in Bezug auf das 6-Stunden Bündel auf das Ausgangsniveau zurück (172). Zuletzt bleibt der Faktor Mensch und das menschliche Versagen, verursacht durch das Vergessen und die Überforderung mit vielen

Aufgaben im klinischen Alltag. Bündel liefern zwar insgesamt vereinfachte, evidenzbasierte Maßnahmen, sind allerdings häufig in der Klinik nicht offensichtlich präsent, wie beispielsweise das ABCDE Schema, welches im Schockraum gut sichtbar angebracht ist. Ein wichtiges Hilfsmittel stellen hier Algorithmen, Behandlungsprotokolle und Checklisten dar. Diese finden insbesondere in der Notfallmedizin breite Anwendung. Ein Paradebeispiel ist hier das seit vielen Jahren bewährte und international weit verbreitete ATLS Konzept (173). Auch Protokolle und Checklisten werden in der Intensivmedizin bereits häufig genutzt und insbesondere von Pflegekräften präferiert. Es existieren immer komplexere Behandlungskonzepte, die im Zuge der Spezialisierung der Medizin auch mit einer zunehmenden Anzahl an interdisziplinären Schnittstellen verbunden sind. Zudem werden die Patienten immer älter und sind häufig multimorbide. Behandlungsprotokolle, die sich positiv auf das Outcome auswirken, finden sich bereits im Bereich Ernährung, Beatmung, Analgosedierung oder in der Delir-Behandlung. Insgesamt sollen Protokolle und Checklisten den klinischen Alltag strukturieren und vereinfachen. Orientiert an physiologischen Parametern sollen sie individuelle Entscheidungshilfe, insbesondere für unerfahrene Ärzte, im Rahmen komplexer Sachverhalte sein. Weiterhin soll durch sie eine erleichterte Übertragung evidenzbasierter Leitlinieninhalte in die tägliche, klinische Routine stattfinden. Zuletzt erleichtern sie die interdisziplinäre Kommunikation und sorgen schlussendlich für eine verbesserte Behandlungsqualität und Patientensicherheit (174, 175). Matthäus-Krämer et al. haben im Rahmen der Interviews neben den vorhandenen Barrieren auch nach möglichen Lösungsstrategien und Konzepten gefragt. Hier wurde die Einführung von SOPs, eine von erfahrenen Ärzten durchgeführte Triage in der Notaufnahme, die Verwendung von Checklisten, um Übergabeschwierigkeiten zu überwinden, die Etablierung von elektronischen Warnsystemen sowie mehr Autorisation für die Pflegekräfte vorgeschlagen (137). Daniels et al. konnten zeigen, dass die Einführung der vereinfachten Sepsis Six Bündel einen wichtigen Beitrag zur Einhaltung komplexerer Maßnahmenbündel lieferte (115). Auch durch die Kombination von einem Sepsisscreening mit einem anschließenden Behandlungsprotokoll konnte bereits eine Verringerung der Sterblichkeit von Sepsispatienten gezeigt werden (39, 42). Ein positives Beispiel liefert die Umsetzung eines landesweiten Qualitätsverbesserungsprogrammes namens SEPSIS KILLS, welches in den Jahren 2009- 2013 in 97 Notaufnahmen Australiens durchgeführt wurde. Das protokollbasierte Programm, welches u.a. die Sepsis Six aufgreift, führte zu einer Steigerung der Aufmerksamkeit und damit zur früheren Umsetzung wichtiger Therapiemaßnahmen. Auf diese Weise konnte eine Reduktion der Sterblichkeit erreicht werden (176).

4.4.2 Vorstellung des Sepsis Algorithmus und Ausblick

Der vorliegende Sepsis Algorithmus (siehe Anhang) soll nun meine persönlichen Erkenntnisse dieser Arbeit mit dem Kern der Ergebnisse anderer Studien sowie bereits bestehender Instrumente der Früherkennung vereinen. Dabei stellt dieser zum jetzigen Zeitpunkt ausschließlich einen Vorschlag dar und wurde bisher nicht im Rahmen einer klinischen Studie validiert. Der Algorithmus soll dazu dienen, die zu Beginn angesprochene Lücke zwischen dem Beginn der Erkrankung und der letztendlichen Diagnosestellung und folgender Therapieeinleitung zu strukturieren und somit zu vereinfachen. Aus diesem Grund kann er zunächst als Screeninginstrument verstanden werden, welches sich darüber hinaus in einen protokollbasierten Behandlungsalgorithmus fortsetzt. Innerhalb dieses Algorithmus soll die Rolle der Pflegekräfte gestärkt werden. Des Weiteren soll durch die Angabe von Ansprechpartnern einerseits die interdisziplinäre Kommunikation und Zusammenarbeit gefördert und andererseits diese vereinfacht werden. Durch die häufigere Auseinandersetzung mit dem Thema Sepsis soll eine kontinuierliche Schulung stattfinden. Seit vielen Jahren ist bekannt, dass die aktive Auseinandersetzung mit einem Thema passiven Weiterbildungsformen wie beispielsweise Vorträgen deutlich überlegen ist. Darüber hinaus liegt der Schwerpunkt der Betrachtung bewusst auf der frühen Sepsisphase (177). Unsere Ergebnisse sowie der Vergleich mit anderen Notfällen zeigen, dass insbesondere diese Phase bisher zu wenig Beachtung und somit auch strukturierte Empfehlungen beinhaltet.

Der Sepsis Algorithmus basiert auf dem ATLS-Konzept und legt ein besonderes Augenmerk auf das ABCDE Schema. Das ATLS Konzept liefert bereits seit vielen Jahren einen wichtigen international verbreiteten Algorithmus für die strukturierte, prioritätenorientierte Polytraumaversorgung und ist dadurch bereits vielen Mitarbeitern unterschiedlichster Berufsgruppen und Fachrichtungen geläufig. Jeder Patient in der Notaufnahme, unabhängig von der Einweisungs- oder Verdachtsdiagnose, könnte in Zukunft mit Hilfe dieses Protokolls gescreent werden. Durch den Zusatz „Patient erscheint verändert“ oder „NEWS >7 Punkte“ dient es gleichzeitig als Startpunkt einer erneuten Sepsisevaluation sowohl auf der Normal- als auch auf der Intensivstation. Ebenso ist ein Einsatz im ambulanten Bereich denkbar. Neben dem q-SOFA wird bewusst der NEWS verwendet. Dieser ist eine Kombination aus SIRS und q-SOFA Kriterien (Abb.3), wurde bereits in England validiert und findet dort in der klinischen Praxis breite Anwendung. In ihrer Studie aus dem Jahr 2017 konnten Churpek et al. zeigen, dass der NEWS dem q-SOFA in Bezug auf die Vorhersage der Krankenhaussterblichkeit und einer möglichen Verlegung auf die Intensivstation überlegen war (AUROC 0,77 (NEWS) vs. 0,69 (q-SOFA))

(54). Ein wichtiger Punkt ist die Erhebung des vom Patienten subjektiv empfundenen Krankheitsbeginns. Dieser Aspekt soll in Zukunft, wie oben beschrieben, zu einem besseren Verständnis der Anfangsphase einer Sepsis beitragen. Die folgende Ersteinschätzung soll mit Hilfe des modifizierten ABCDE + F Schemas strukturiert die Frage beantworten, ob ein Patient möglicherweise eine Sepsis haben könnte. Besteht kein Verdacht, kann in Absprache mit einem erfahrenen Kollegen das Prozedere abgebrochen werden. In diesem Fall sollte dieser allerdings eine Empfehlung zu einer erneuten Reevaluation geben. Dies ist ein wichtiger Punkt, da sich im klinischen Alltag zeigt, dass die Patienten zwar bereits einen Arzt aufgesucht hatten, dieser aber zum Zeitpunkt des Kontaktes einen Sepsisverdacht noch nicht eindeutig stellen konnte. So erfüllten in einer Studie von Villar et al. 10–15% der Patienten mit der Aufnahmediagnose schwere Sepsis und septischer Schock zum Zeitpunkt der Aufnahme die diagnostischen Kriterien noch nicht, sondern erst nach drei Stunden (178). Diese Patienten bedürfen, wie die Studie von Kievlan et al. zeigt, unbedingt einer Reevaluation, um schwerste Verläufe und vermeidbare Todesfälle abzuwenden. Seiner Studie zufolge hatten 69% der Patienten zum Zeitpunkt, an dem die Infektion erstmals vermutet wurde, einen q-SOFA von weniger als zwei Punkten (179). Besteht der hochgradige Verdacht auf eine Sepsis gibt der Algorithmus nun Hinweise zu Erstmaßnahmen (orientiert am 1-Stunden Bündel und den Sepsis Six) sowie möglichen Kontaktpersonen, die jetzt gezielt in die Behandlung integriert werden sollten. Diese Integration soll der Kritik am 1-Stunden Bündel begegnen. Auf diese Weise erfolgen Maßnahmen wie die Antibiotika- oder Flüssigkeitsgabe nicht pauschal, sondern individuell angepasst (76, 77). Ebenso können die kontaktierten Experten weitere diagnostische Maßnahmen zur Fokussuche veranlassen. Diese sollten stufenweise erfolgen. Ist der Fokus bekannt soll der Patient eine unverzügliche kausale Fokussanierung erhalten. Im Falle eines unbekanntes Fokus soll eine weiterführende Diagnostik stattfinden. Ebenso sollen diese Patienten eine stetige Reevaluation mit Hilfe des ABCDE+F Schemas erhalten (1x/Schicht).

Wünschenswert wäre darüber hinaus die Digitalisierung des vorliegenden Algorithmus, da auf diese Weise langfristig die Integration eines elektronisch basierten Frühwarnsystems erfolgen und zudem der Dokumentationsaufwand verringert werden könnte. Ein gemeinsamer Zugriff des interdisziplinären Handlungsteams auf die erhobenen Daten könnte darüber hinaus zu einer weiteren zeitlichen Verkürzung und Vereinfachung der folgenden Arbeitsschritte führen. Zuletzt könnte die zentrale Sammlung dieser Daten sowohl Klinikintern als auch in nationalen Registern die Behandlungsqualität maßgeblich verbessern. Die deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) hat die Einrichtung eines Trauma Netzwerkes DGU® initiiert. Dieses soll

einerseits eine flächendeckende Versorgung sichern und andererseits den Erhalt und die stetige Verbesserung der Versorgungsqualität schwerverletzter Patienten gewährleisten. Ein wichtiger Bestandteil ist das Traumaregister DGU®, welches seit den 1980er Jahren, nach US-amerikanischem Vorbild, auch in Deutschland etabliert wurde. Es erfasst aktuelle Versorgungszahlen und Abläufe. Zur standardisierten Dokumentation hat die AG Polytrauma hierzu einen sechseitigen Erfassungsbogen erstellt. Dieser umfasst sowohl demographische als auch behandlungsbezogene Daten und Outcome Parameter, die einerseits die Behandlung strukturieren und standardisieren, aber auch durch ihre zentrale Auswertung einen wichtigen Beitrag im Rahmen des Qualitätsmanagements leisten. Solch ein zentrales Register könnte auch für die Sepsis zukünftig von großer Bedeutung sein. Es ermöglicht einerseits die Bereitstellung eines großen Datensatzes, der insbesondere für die Forschung eine ausreichend hohe Patientenzahl liefert, um qualitativ hochwertige Studienergebnisse und damit verbindliche Empfehlungen für die Praxis bereitzustellen. Darüber hinaus dient es dem besseren nationalen und internationalen Vergleich. Es ist für jede einzelne Klinik ein wichtiger Bestandteil des Qualitätsmanagements und hätte dadurch direkten Einfluss auf die Verbesserung der prozessbezogenen Versorgungsqualität der Patienten (69, 180, 181). In diesem Zusammenhang kann berichtet werden, dass der Gemeinsame Bundesausschuss am 16. Juli 2020 beschlossen hat, den IQTIG mit der Entwicklung eines Qualitätssicherungsverfahrens für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Sepsis zu beauftragen. Dieses sollen analog zu den bereits etablierten Qualitätssicherungsverfahren, wie es sie beispielsweise für den Myokardinfarkt gibt, die Mortalität sowie die neu aufgetretene Morbidität und Pflegebedürftigkeit von Sepsispatienten senken (182). Zuletzt soll die Kampagne „Deutschland erkennt Sepsis“ genannt werden. Diese startete am 16.02.2021. Sie wird unterstützt durch das Aktionsbündnis Patientensicherheit, den Verband der Ersatzkassen e.V., die Sepsis-Stiftung, die Universitätsmedizin Greifswald und die Deutsche Sepsis Hilfe. Mit ihrem Ziel der besseren Aufklärung sowohl in der Bevölkerung als auch bei medizinischem Personal, soll sie über die Gefahren einer Sepsis und deren Warnzeichen informieren. (183). Diese Kampagne unterstreicht damit abschließend die Aktualität und zugleich große Bedeutung der vorliegenden Arbeit

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die schwere Sepsis und der septische Schock sind aufgrund ihrer Häufigkeit, ihrer hohen Sterblichkeit, der hohen direkten und indirekten Kosten und insbesondere ihrer einschneidenden Folgen für die Lebensqualität Betroffener und ihrer Angehörigen ein relevantes Thema auf Intensivstationen weltweit. Die große Heterogenität des Krankheitsbildes erschwert eine rasche Diagnosestellung und eine schnelle Therapieeinleitung. Als ursächlich für die Verzögerung sehen viele Autoren ein mangelndes Wissen und eine daraus resultierende Verkennung der Dringlichkeit einer zeitkritischen Behandlung. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren zu wenig belastbare Studien, die verlässliche Aussagen über den optimalen Zeitpunkt und die notwendige Zeitspanne bis zur Diagnostik und Therapie treffen können. Ebenso fehlen insbesondere in dieser frühen Phase der Sepsis wichtige Strukturen und Algorithmen, wie sie bereits bei anderen Notfällen seit Jahren etabliert sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zunächst zu untersuchen, inwieweit eine mangelnde Priorisierung besteht und wie sich diese auf die viel diskutierte Forderung nach umgehender Diagnostik und Therapie überträgt. Dazu sollen die in Greifswald erhobenen Zeiten im Vergleich zu den Leitlinienempfehlungen und der aktuellen Studienlage diskutiert werden. Zur besseren Verdeutlichung wurden Daten von Polytraumapatienten aus Greifswald herangezogen. Darüber hinaus fand ein literaturbasierter Vergleich mit bereits etablierten Strukturen anerkannter Notfälle statt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden dazu retrospektiv 297 volljährige Patienten ausgewählt, die sich im Zeitraum vom 4. Januar 2010 bis 24. Dezember 2015 mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf den Intensivstationen ITS 1 und ITS 2 der Universitätsmedizin Greifswald befanden und die im Anschluss an eine radiologische Fokussuche eine operativ/interventionelle Herdsanierung erhalten haben. Zunächst bestätigen unsere Daten, im Einklang mit der bestehenden Studienlage, einen positiven Einfluss einer schnellen Herdsanierung auf die Letalität. Ebenso zeigen sie die Bedeutung einer frühestmöglichen Diagnosestellung der Sepsis. Vor allem zeigen unsere Ergebnisse eine deutliche mangelnde Priorisierung von Sepsispatienten im klinischen Alltag. Es zeigte sich, dass vor allem fehlende Strukturen zu Beginn der Behandlung und Defizite im Bereich der Kommunikation zu den wichtigsten Problemen im Umgang mit Sepsispatienten gehören. Aus diesen Erkenntnissen wurde ein Algorithmus abgeleitet, der in Zukunft die Früherkennung sowie die initiale Behandlung erleichtern soll. Er soll eine Antwort auf die Frage geben, ob ein Patient mit unspezifischen Symptomen an einer Sepsis erkrankt sein könnte. Auf diese Weise soll dem Notfall Sepsis im klinischen Alltag eine priorisiertere Stellung eingeräumt werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ehrenfried Schindler. Medizinischer Notfall [Stand: 07.02.2021]. Verfügbar unter: <https://www.psychyrembel.de/Medizinischer%20Notfall/K0FF1>.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992; 101(6):1644–55.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent J-L, Moreno R. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580–637.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith C, Backer DP de, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, van der Poll T, Vincent J-L, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3):304–77.
5. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, Schreiber T, Gründling M, Marshall J, Simon P, Levy MM, Weiss M, Weyland A, Gerlach H, Schürholz T, Engel C, Matthäus-Krämer C, Scheer C, Bach F, Riessen R, Poidinger B, Dey K, Weiler N, Meier-Hellmann A, Häberle HH, Wöbker G, Kaisers UX, Reinhart K. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: A cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017; 43(11):1602–12.
6. Bloos F, Thomas-Rüdell D, Rüdell H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, Harbarth S, Simon P, Riessen R, Keh D, Dey K, Weiß M, Toussaint S, Schädler D, Weyland A, Ragaller M, Schwarzkopf K, Eiche J, Kuhnle G, Hoyer H, Hartog C, Kaisers U, Reinhart K. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014; 18(2):R42.
7. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, Angus DC, Reinhart K. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(3):259–72.
8. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(10):159–66.
9. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med* 2010; 38(5):1276–83.

10. Reinhart K, Daniels R, Kisooson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017; 377(5):414–7.
11. The UK Sepsis Trust. About the Charity [Stand: 06.04.2020]. Verfügbar unter: <https://sepsistrust.org/about/about-the-charity/>.
12. Gründling M, Gibb S, Kühn A. Notfall Sepsis: Erkennen, Diagnose, Therapie. *Intensivmed.up2date* 2019; 15(3):291–305.
13. Brunkhorst FM. Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006; 41(1):43–4.
14. Fleischmann C, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Thomas-Rueddel D, Dennler U, Reinhart K. Epidemiology of Sepsis in Germany: Incidence, Mortality And Associated Costs of Care 2007-2013. *Intensive Care Medicine Experimental* 2015; 3(1):A 50.
15. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe Sepsis in Pre-Hospital Emergency Care: Analysis of Incidence, Care, and Outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(12):1264–71.
16. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: Todesursachen in Deutschland 2015; 2017.
17. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: The prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2016; 42(12):1980–9.
18. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kisooson N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020; 395(10219):200–11.
19. Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, Burchardi H. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007; 11(3):R69.
20. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of Long-term Mortality After Severe Sepsis in the Elderly. *Am J Med Sci* 2014; 347(4):282–8.
21. Shankar-Hari M, Harrison DA, Ferrando-Vivas P, Rubenfeld GD, Rowan K. Risk Factors at Index Hospitalization Associated With Longer-term Mortality in Adult Sepsis Survivors. *JAMA Netw Open* 2019; 2(5):e194900.
22. Sepsis Stiftung. Sepsis-Folgen: Therapien, Traumata, Rehamaßnahmen [Stand: 12.03.2019]. Verfügbar unter: <https://www.sepsis-stiftung.eu/sepsis/sepsis-folgen/>.
23. Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, Bozza FA, LaRosa SP, Ranieri VM, Angus DC. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med* 2016; 44(8):1461–7.

24. Rattray JE, Johnston M, Wildsmith JAW. Predictors of emotional outcomes of intensive care. *Anaesthesia* 2005; 60(11):1085–92.
25. Griffiths J, Fortune G, Barber V, Young JD. The prevalence of post traumatic stress disorder in survivors of ICU treatment: a systematic review. *Intensive Care Med* 2007; 33(9):1506–18.
26. Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandl. d. 31. Deutschen Kongresses für Innere Medizin* 1914; (31):257–80.
27. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1250–6.
28. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117–23.
29. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372(17):1629–38.
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):801–10.
31. Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aditianingsih D, Timsit J-F, Du B, Wittebole X, Máca J, Kannan S, Gorordo-Delsol LA, Waele JJ de, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA* 2020; 323(15):1478–87.
32. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009; 302(21):2323–9.
33. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis. Aktuelle Aspekte zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anaesthesist* 2006; 55(8):835–45.
34. Wendel M, Heller AR, Koch T. Pathomechanismen des Organversagens. Zelluläre Sauerstoffverwertungsstörung im Rahmen der Sepsis. *Anaesthesist* 2009; 58(4):343–52.
35. Levi M, Jonge E de, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Annals of Medicine* 2009; 36(1):41–9.
36. Schein M, Marshall J. Source Control for Surgical Infections. *World J Surg* 2004; 28(7):638–45.
37. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: Implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014; 5(1):80–97.

38. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen Ch, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H. S3 Leitlinie Sepsis: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. AWMF online 2020:1–126.
39. Alberto L, Marshall AP, Walker R, Aitken LM. Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect* 2017; 96(4):305–15.
40. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, Padberg W, Weigand MA, Hecker M. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404(3):257–71.
41. Schmoch T, Al-Saeedi M, Hecker A, Richter DC, Brenner T, Hackert T, Weigand MA. Evidenzbasierte, interdisziplinäre Behandlung der abdominalen Sepsis. *Chirurg* 2019; 90(5):363–78.
42. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, McKinley B, Sucher JF, Todd SR, Turner KL, Valdivia A, Moore FA. Validation of a Screening Tool for the Early Identification of Sepsis. *J Trauma* 2009; 66(6):1539-47.
43. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, Gigliotti E, Bell-Gordon C, Disbot M, Masud F, Shirkey BA, Wray NP. Reductions in Sepsis Mortality and Costs After Design and Implementation of a Nurse-Based Early Recognition and Response Program. *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 2015; 41(11):483-91.
44. Hagel S, Brunkhorst F. Sepsis. *Intensivmed* 2011; 48(1):57–73.
45. Westphal GA, Lino AS. Systematic screening is essential for early diagnosis of severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015; 27(2):96–101.
46. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2015; 314(7):708–17.
47. Parlato M, Philippart F, Rouquette A, Moucadel V, Puchois V, Blein S, Bedos J-P, Diehl J-L, Hamzaoui O, Annane D, Journois D, Ben Boutieb M, Estève L, Fitting C, Treluyer J-M, Pachot A, Adib-Conquy M, Cavaillon J-M, Misset B. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2018; 44(7):1061–70.
48. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8):762–74.
49. Schmoch T, Bernhard M, Uhle F, Gründling M, Brenner T, Weigand MA. Neue SEPSIS-3-Definition: Müssen wir Sepsis in Zukunft behandeln, bevor wir sie diagnostizieren dürfen? *Anaesthesist* 2017; 66(8):614–21.
50. Cortés-Puch I, Hartog CS. Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(1):16–8.

51. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgrad Med J* 2017; 93(1104):626–34.
52. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, Occelli C, Feral-Pierssens A-L, Truchot J, Ortega M, Carneiro B, Pernet J, Claret P-G, Dami F, Bloom B, Riou B, Beaune S. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017; 317(3):301–8.
53. Ziegenfuß T. Polytrauma: Präklinische Erstversorgung und Schockraummanagement. *Anaesthesist* 1998; 47(5):415–31.
54. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, Edelson DP. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(7):906–11.
55. The UK Sepsis Trust. ED/AMU Sepsis Screening & Action Tool [Stand: 07.04.2020]. Verfügbar unter: <https://sepsistrust.org/wp-content/uploads/2018/06/ED-adult-NICE-Final-1107.pdf>.
56. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall JR. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28(2):108–21.
57. Esposito S, Simone G de, Boccia G, Caro F de, Pagliano P. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 10:204–12.
58. Richter DC, Heininger A, Schmidt K, Schmoch T, Bernhard M, Mayer P, Weigand MA, Brenner T. Diagnostik der Sepsis – Teil 1: Allgemeine Diagnostik und Fokussuche/-sanierung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019; 54(1):22–36.
59. Renwick I. Postoperative abdominal sepsis: imaging and percutaneous management. *Surgery (Oxford)* 2015; 33(11):550–2.
60. Barkhausen J, Stöblen F, Dominguez-Fernandez E, Henseke P, Müller RD. Impact of CT in patients with sepsis of unknown origin. *Acta Radiol* 1999; 40(5):552–5.
61. Karhu JM, Ala-Kokko TI, Ahvenjärvi LK, Rauvala E, Ohtonen P, Syrjälä HPT. Early chest computed tomography in adult acute severe community-acquired pneumonia patients treated in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; 60(8):1102–10.
62. Dobrin PB, Gully PH, Greenlee HB, Freeark RJ, Moncada R, Churchill R, Reynes C, Henkin R. Radiologic Diagnosis of an Intra-abdominal Abscess. Do multiple tests help? *Arch Surg* 1986; 121(1):41–6.
63. Schleder S, Luerken L, Dendl LM, Redel A, Selgrad M, Renner P, Stroszczyński C, Schreyer AG. Impact of multidetector computed tomography on the diagnosis and treatment of patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Eur Radiol* 2017; 27(11):4544–51.

64. Hurst JM, Davis K, Johnson DJ, Branson RD, Campbell RS, Branson PS. Cost and complications during in-hospital transport of critically ill patients: A prospective cohort study. *J Trauma Acute Care Surg* 1992; 33(4):582–5.
65. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3):870–947.
66. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3):e46-e110.
67. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33(20):2569–619.
68. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119–77.
69. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. S3- Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung. AWMF online 2016.
70. Frank MD. Die neue S3 -Leitlinie zur Polytrauma- Versorgung. *ai-online* 2012:141-61.
71. Mock C, Lormand JD, Goosen J, Joshipura M, Peden M. Guidelines for essential trauma care. World Health Organization 2004.
72. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(6):1589–96.
73. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock from the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program. *Crit Care Med* 2014; 42(8):1749–55.
74. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Chateau D. Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy

- Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest* 2009; 136(5):1237–48.
75. Singer M. Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(7):800–2.
76. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis* 2018; 66(10):1631–5.
77. Marik PE, Farkas JD, Spiegel R, Weingart S, Brook S. POINT: Should the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Be Retired? Yes. *Chest* 2019; 155(1):12–4.
78. Sandiumenge A, Diaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia: A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003; 29(6):876–83.
79. Bodí M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(1):32–3.
80. Pollack LA, Srinivasan A. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs From the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2014; 59(3):S97-100.
81. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40(1):32–40.
82. Simon P, Milbrandt EB, Emler LL. Procalcitonin-guided antibiotics in severe sepsis. *Crit Care* 2008; 12(6):309–11.
83. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut J-F, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent J-L. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1):296–327.
84. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G, Bardutzky J, Dempfle C-E, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. AWMF online 2010.
85. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, Tanjho K. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014; 18(3):R87.
86. Boyd-Carson H, Doleman B, Cromwell D, Lockwood S, Williams JP, Tierney GM, Lund JN, Anderson ID. Delay in Source Control in Perforated Peptic Ulcer Leads to 6% Increased Risk of Death Per Hour: A Nationwide Cohort Study. *World J Surg* 2020; 44(3):869–75.

87. Chao W-N, Tsai C-F, Chang H-R, Chan K-S, Su C-H, Lee Y-T, Ueng K-C, Chen C-C, Chen S-C, Lee M-C. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 2013; 206(1):32–9.
88. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013; 100(8):1045–9.
89. Karvellas CJ, Abalde JG, Zepeda-Gomez S, Moffat DC, Mirzanejad Y, Vazquez-Grande G, Esfahani EK, Kumar A. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(7):755–66.
90. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, Álvarez-Rocha L, Pozo Laderas JC, Martín-Loeches I, Levy MM, Artigas A. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2017; 45(1):11–9.
91. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, Hilbert G, Gruson D. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35(5):847–53.
92. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM. Necrotizing Fasciitis in Children: Prompt Recognition and Aggressive Therapy Improve Survival. *Journal of Pediatric Surgery* 1996; 31(8):1142–6.
93. Torer N, Yorganci K, Elker D, Sayek I. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. *Infection* 2010; 38(4):255–60.
94. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2003; 85-A(8):1454–60.
95. Marshall JC, Al Naqbi A. Principles of Source Control in the Management of Sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011; 23(1):99–114.
96. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2):133–64.
97. Wiggermann A, Hunold P. Radiologisch-interventionelle Drainage bei abdomineller Sepsis. *Viszeralmedizin* 2013; 29(1):14–20.
98. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11):S513-S526.
99. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet* 2018; 392(10141):75–87.
100. Tellor B, Skrupky LP, Symons W, High E, Micek ST, Mazuski JE. Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16(6):785–93.

101. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock- a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17(6):R291.
102. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46(10):3020–35.
103. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. Perkutane Koronarintervention (PCI) und Koronarangiographie (QS PCI) [Stand: 04.09.2020]. Verfügbar unter: <https://iqtig.org/qs-verfahren/qs-pci/>.
104. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SAR, Williams P. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 371(16):1496–506.
105. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 370(18):1683–93.
106. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015; 372(14):1301–11.
107. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368–77.
108. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017; 43(5):625–32.
109. Levy MM, Rhodes A, Evans LE. COUNTERPOINT: Should the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Be Retired? No. *Chest* 2019; 155(1):14–7.
110. Surviving Sepsis Campaign. Updated Bundles in Response to New Evidence. [Stand: 07.02.2021]. Verfügbar unter: https://emcrit.org/wp-content/uploads/2015/04/SSC_Bundle.pdf.
111. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, Osborn T, Lemschow S, Chiche J-D, Artigas A, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med* 2014; 40(11):1623–33.
112. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44(6):925–8.
113. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, Backer D de, Divatia J, Du B, Evans L, Ferrer R, Girardis M, Koulenti D, Machado F, Simpson SQ, Tan CC, Wittebole

- X, Levy M. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41(9):1620–8.
114. Levy MM, Gesten FC, Phillips GS, Terry KM, Seymour CW, Prescott HC, Friedrich M, Iwashyna TJ, Osborn T, Lemeshow S. Mortality Changes Associated with Mandated Public Reporting for Sepsis. The Results of the New York State Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(11):1406–12.
115. Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, Galvin C. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J* 2011; 28(6):507–12.
116. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, Busani S, Girardis M. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 2015; 10(5):e0125827.
117. Scheer CS, Fuchs C, Kuhn S-O, Vollmer M, Rehberg S, Friesecke S, Abel P, Balau V, Bandt C, Meissner K, Hahnenkamp K, Gründling M. Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality: A 7.5-Year Observational Study. *Crit Care Med* 2017; 45(2):241–52.
118. G.punkt. Anwenderhandbuch SIQ. Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung. G.punkt medical services; 2013.
119. Dräger. ICM- Das umfassende klinische Informationssystem. Dräger Medical Care GmbH; 2010.
120. CSC. Benutzeranleitung: iSOFT ClinicCentre and iSOFT Radiology: Version 13.3.CSC Company iSOFT; 2013.
121. TraumaRegister DGU®. Online Bericht für Universitätsklinikum Greifswald: 1.01.2011 - 31.12.2016; 2019.
122. Carlbom DJ, Rubenfeld GD. Barriers to implementing protocol-based sepsis resuscitation in the emergency department-Results of a national survey. *Crit Care Med* 2007; 35(11):2525–32.
123. Daniels R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(2):ii11-23.
124. Nathens A, Jurkovich G, Rivara F, Maier R. Effectiveness of State Trauma Systems in Reducing Injury-Related Mortality: A National Evaluation. *Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care* 2000; 7(2):25–9.
125. TraumaNetzwerk DGU®. Organisation TraumaNetzwerk DGU® [Stand: 14.05.2020]. Verfügbar unter: http://www.traumanetzwerk-dgu.de/de/ueber_uns.html.
126. Nerlich M, Kerschbaum M, Ernstberger A. Polytrauma-Management – präklinisches Handling und Schockraumversorgung. *Notfall Rettungsmed* 2017; 20(7):596–601.
127. Cowley R. The resuscitation and stabilization of major multiple trauma patients in a trauma center environment. *ClinMed* 83 1976:16–22.

128. University of Maryland Medical Center. History of the Shock Trauma Center: Tribute to R Adams Cowley [Stand: 09.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.umms.org/ummc/health-services/shock-trauma/about/history>.
129. Huber-Lang M. Sepsis nach Polytrauma. *Trauma Berufskrankh* 2018; 20(1):S73–S76.
130. Wrede CE, Reinhart K. Sepsis in der Notfallmedizin: Erkennen und initiale Behandlung. *Notfall Rettungsmed* 2014; 17(8):707–17.
131. Sepsis Stiftung. Sepsis Bewusstsein in Deutschland: Umfrageergebnisse Januar 2017; 2017 [Stand: 19.03.2020]. Verfügbar unter: https://www.sepsis-stiftung.eu/wp-content/uploads/1/2017/02/2017-02-15_Sepsis_Bewusstsein_in_Deutschland-1.pdf.
132. Luiz T, Dittrich S, Pollach G, Madler C. Kenntnisstand der Bevölkerung über Leitsymptome kardiovaskulärer Notfälle und Zuständigkeit und Erreichbarkeit von Notrufeinrichtungen: Ergebnisse der KZEN-Studie in der Westpfalz. *Anaesthesist* 2017; 66(11):840–9.
133. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic Accuracy of Stroke Referrals from Primary Care, Emergency Room Physicians, and Ambulance Staff Using the Face Arm Speech Test. *Stroke* 2003; 34(1):71–6.
134. Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe. Der FAST-Test [Stand: 09.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.schlaganfall-hilfe.de/de/verstehen-vermeiden/schlaganfall-erkennen/fast-test/>.
135. Stiftung Deutsche Schlaganfallhilfe. # ZeichenSetzen; 2018 [Stand: 19.03.2020]. Verfügbar unter: <https://www.schlaganfall-hilfe.de/de/mitmachen/kampagne-zeichensetzer/>.
136. The UK Sepsis Trust. The Importance of Asking: Could It Be Sepsis? [Stand: 19.03.2020]. Verfügbar unter: <https://sepsistrust.org/the-importance-of-asking-could-it-be-sepsis/>.
137. Matthaeus-Kraemer CT, Thomas-Rueddel DO, Schwarzkopf D, Rueddel H, Poidinger B, Reinhart K, Bloos F. Crossing the handover chasm: Clinicians' perceptions of barriers to the early detection and timely management of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2016; 36:85–91.
138. Greenberg CC, Regenbogen SE, Studdert DM, Lipsitz SR, Rogers SO, Zinner MJ, Gawande AA. Patterns of Communication Breakdowns Resulting in Injury to Surgical Patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204(4):533–40.
139. Niven DJ, Bastos JF, Stelfox HT. Critical Care Transition Programs and the Risk of Re-admission or Death after Discharge From an ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2014; 42(1):179–87.
140. van Sluisveld N, Hesselink G, van der Hoeven JG, Westert G, Wollersheim H, Zegers M. Improving clinical handover between intensive care unit and general ward professionals at intensive care unit discharge. *Intensive Care Med* 2015; 41(4):589–604.
141. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in Communication and Information Transfer Between Hospital-Based and Primary Care Physicians: Implications for Patient Safety and Continuity of Care. *JAMA* 2007; 297(8):831–41.
142. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM.

- Strategies for Reducing the Door-to-Balloon Time in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 355(22):2308–20.
143. Aiken LH, Clarke SP, Sloane DM, Sochalski J, Silber JH. Hospital Nurse Staffing and Patient Mortality, Nurse Burnout, and Job Dissatisfaction. *JAMA* 2002; 288(16):1987–93.
144. Needleman J, Buerhaus P, Pankratz VS, Leibson CL, Stevens SR, Harris M. Nurse staffing and inpatient hospital mortality. *N Engl J Med* 2011; 364(11):1037–45.
145. Adam S, Odell M. An acute problem? A report of the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. *Nurs Crit Care* 2005; 10(5):225–7.
146. Nahrwold J, Glahn J. Weiterbildung "Stroke Unit": Spezialisiert auf Schlaganfall. *Die Schwester Der Pfleger*; 2007(46):22–3.
147. Deutsche Schlaganfall Gesellschaft. Fortbildung für Pflegekräfte auf Stroke Units [Stand: 09.05.2020]. Verfügbar unter: <https://www.dsg-info.de/pflegef fortbildung/uebersicht.html>.
148. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. Weißbuch Schwerverletztenversorgung 2019.
149. Kork F, Spies C, Conrad T, Weiss B, Roenneberg T, Wernecke K-D, Balzer F. Associations of postoperative mortality with the time of day, week and year. *Anaesthesia* 2018; 73(6):711–8.
150. Kelz RR, Freeman KM, Hosokawa PW, Asch DA, Spitz FR, Moskowitz M, Henderson WG, Mitchell ME, Itani KMF. Time of Day is Associated With Postoperative Morbidity: An Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Data. *Ann Surg* 2008; 247(3):544–52.
151. Whitlock EL, Feiner JR, Chen L-l. Perioperative Mortality, 2010 to 2014. *Survey of Anesthesiology* 2016; 60(3):124.
152. Morgan DJ, Ho KM, Kolybaba ML, Ong YJ. Adverse outcomes after planned surgery with anticipated intensive care admission in out-of-office-hours time periods: a multicentre cohort study. *Br J Anaesth* 2018; 120(6):1420–8.
153. The Royal College of Surgeons. The High-Risk General Surgical Patient: Raising the Standard; 2018.
154. Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick L-M, Körner M, Kay MV, Pfeifer K-J, Reiser M, Mutschler W, Kanz K-G. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *The Lancet* 2009; 373(9673):1455–61.
155. Sturm JA, Lackner CK, Bouillon B, Seekamp A, Mutschler WE. "Advanced Trauma Life Support" (ATLS) und "Systematic Prehospital Life Support" (SPLS). *Unfallchirurg* 2002; 105(11):1027–32.
156. Helm M, Kulla M, Lampl L. Advanced Trauma Life Support. Ein Ausbildungskonzept auch für Europa! *Anaesthesist* 2007; 56(11):1142–6.
157. ICD-Code 2021. 8-89 Sonstige multimodale Komplexbehandlung: 8-981 Neurologische Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls [Stand: 07.02.2021]. Verfügbar unter: <https://www.icd-code.de/ops/code/8-981.html>.

158. Gillman L, Leslie G, Williams T, Fawcett K, Bell R, McGibbon V. Adverse events experienced while transferring the critically ill patient from the emergency department to the intensive care unit. *Emerg Med J* 2006; 23(11):858–61.
159. Marshall JC. Principles of Source Control in the Early Management of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12(5):345–53.
160. Huddart S, Peden CJ, Swart M, McCormick B, Dickinson M, Mohammed MA, Quiney N. Use of a pathway quality improvement care bundle to reduce mortality after emergency laparotomy. *Br J Surg* 2015; 102(1):57–66.
161. Marshall JC. Intra-abdominal infections. *Microbes Infect* 2004; 6(11):1015–25.
162. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 2000; 24(1):32–7.
163. Waele JJ de. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395(5):489–94.
164. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, Huang DT, Kellum JA, Mi Q, Opal SM, Talisa V, van der Poll T, Visweswaran S, Vodovotz Y, Weiss JC, Yealy DM, Yende S, Angus DC. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA* 2019; 321(20):2003–17.
165. Evans A, Winslow EH. Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intrahospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4(2):106–11.
166. Opal SM. Source Control in Sepsis Urgent or Not So Fast? *Crit Care Med* 2017; 45(1):130–2.
167. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, Lauwers P. Factors Affecting Mortality in Generalized Postoperative Peritonitis: Multivariate Analysis in 96 patients. *World J Surg* 2003; 27(4):379–84.
168. Ruchholtz S, Nast-Kolb D, Waydhas C, Betz P, Schweiberer L. Frühletalität beim Polytrauma. Eine kritische Analyse vermeidbarer Fehler. *Unfallchirurg* 1994; 97(6):285–91.
169. Buschmann C, Poloczek S, Giesecke M, Kleber C. Vermeidbare Todesfälle nach Trauma: Epidemiologie, Todesursachen und Managementfehler. *Car. Notarzt* 2013; 29(03):91–8.
170. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA* 1999; 282(15):1458–65.
171. Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M, Welte T, Rossaint R, Gerlach H, Mayer K, John S, Stuber F, Weiler N, Oppert M, Moerer O, Bogatsch H, Reinhart K, Loeffler M, Hartog C. Practice and perception--A nationwide survey of therapy habits in sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36(10):2719–25.
172. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, La Torre-Prados MV de. Improvement in Process of Care and Outcome After a Multicenter Severe Sepsis Educational Program in Spain. *JAMA* 2008; 299(19):2294–303.

173. Carmont MR. The Advanced Trauma Life Support course: a history of its development and review of related literature. *Postgrad Med J* 2005; 81(952):87–91.
174. Braun J-P. Protokolle in der Intensivmedizin – Sinnvolle Hilfe oder zusätzliche Last; 2014 [Stand: 07.02.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2014/2014-014-RC106.2.pdf>.
175. Fong de Los Santos LE, Evans S, Ford EC, Gaiser JE, Hayden SE, Huffman KE, Johnson JL, Mechalakos JG, Stern RL, Terezakis S, Thomadsen BR, Pronovost PJ, Fairbrent LA. Medical Physics Practice Guideline 4.a: Development, implementation, use and maintenance of safety checklists. *J Appl Clin Med Phys* 2015; 16(3):37–59.
176. Burrell AR, McLaws M-L, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. *Med J Aust* 2016; 204(2):1.e1-1.e7.
177. Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of Formal Continuing Medical Education: Do Conferences, Workshops, Rounds, and Other Traditional Continuing Education Activities Change Physician Behavior or Health Care Outcomes? *JAMA* 1999; 282(9):867–74.
178. Villar J, Clement JP, Stotts J, Linnen D, Rubin DJ, Thompson D, Gomez A, Fee C. Many Emergency Department Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Do Not Meet Diagnostic Criteria Within 3 Hours of arrival. *Ann Emerg Med* 2014; 64(1):48–54.
179. Kievlan DR, Zhang LA, Chang C-CH, Angus DC, Seymour CW. Evaluation of repeated qSOFA measurements among patients with suspected infection. *Crit Care Med* 2018; 46(12):1906–13.
180. Probst C, Richter M, Haasper C, Lefering R, Otte D, Oestern HJ, Krettek C, Hüfner T. Trauma- und Unfalldokumentation in Deutschland. Eine Standortbestimmung im europäischen Vergleich. *Chirurg* 2008; 79(7):650–6.
181. TraumaRegister DGU®. Das TraumaRegister DGU® in Kürze [Stand: 12.05.2020]. Verfügbar unter: <http://www.traumaregister-dgu.de/index.php?id=142>.
182. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beauftragung IQTIG: Entwicklung eines Qualitätssicherungsverfahrens Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Sepsis [Stand: 05.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4377/>.
183. Sepsis Stiftung. Aufklärungskampagne [Stand: 17.02.2021]. Verfügbar unter: <https://www.sepsis-stiftung.eu/blog/aufklaerungskampagne-deutschlanderkenntsepsis-gestartet/>.

7. ANHANG

7.1 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Hamburg, den 19.02.2021

Datum

Unterschrift

7.2 Lebenslauf

nicht in öffentlicher Version

7.3 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde im Sepsisdialog, einem Qualitätsmanagementprogramm der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Greifswald, unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Matthias Gründling, angefertigt.

Ihm gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas sowie die umfassende und kontinuierliche Betreuung. Ebenso gilt mein Dank Dr. med. Sebastian Gibb, der mich bei der Bearbeitung stets begleitet und unterstützt hat. Besonders zu erwähnen ist auch Manuela Gerber, die neben der Unterstützung in vielen organisatorischen Dingen stets ein offenes Ohr hatte. Darüber hinaus gilt mein Dank Dr. rer. nat. Marcus Vollmer sowie Dr. rer. nat. Dr. med. Eckhard Schlemm für die statistische Beratung und Hilfestellung.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie und meinen Freunden sowie insbesondere Marius Jerosch, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stehen.

7.4 Appendix

7.4.1 Ethikvotum

**ERNST MORITZ ARNDT
UNIVERSITÄT GREIFSWALD**



Wissen
leidet.
Seit 1456

Medizinische Fakultät | Fleischermarkt Straße 5 | D-17475 Greifswald

Herrn Dr. M. Gründling
Universitätsklinikum Greifswald
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und Intensivmedizin
Friedrich-Löffler-Str. 23b

D-17475 Greifswald

Votum der Ethikkommission

Titel der Studie: Anonymisierte Datenauswertung im Rahmen des
Qualitätsmanagementprojektes "Sepsisdialog"

Antrag vom: 03.11.2010

Eingegangen am: 11.11.2010

Reg.-Nr.: BB 133/10

Sehr geehrter Herr Dr. Gründling,

die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald hat die zum o.g. Versuchsplan eingereichten Unterlagen in ihrer Sitzung am 30.11.2010 geprüft.

Die Kommission stellte mehrheitlich fest, dass gegen die Durchführung der Studie keine ethischen und rechtlichen Bedenken bestehen und befürwortet deshalb das Vorhaben.

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung von Befunddaten eigener Patienten im Rahmen der Qualitätssicherung, welche in anonymisierter Form erfolgt.

Die Mitglieder der Kommission wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Durchführung des Vorhabens.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. W. Siegmund
Vorsitzender der Ethikkommission

Ethikkommission

GESCHÄFTSSTELLE
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Medizinische Fakultät
Ethikkommission
Institut für Pharmakologie
Friedrich-Löffler-Straße 23 b
D-17475 Greifswald

BEARBEITER
Frau Dr. K. Kirelman

DATUM: 01.12.2010

Telefon:
03834 – 86 5044

Telefax:
03834 – 86 5031

e-mail:
ethik@uni-greifswald.de

Internet:
www.medizin.uni-greifswald.de

Bankverbindung:
Deutsche Bundesbank Rostock
Konto-Nr. 130 015 00
BLZ: 130 000 00

USR-ID: DE137584813

7.4.2 Sepsis Algorithmus

