

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

(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Phänotypisierung der Sepsis -
Klinische, laborchemische und mikrobiologische Unterschiede
zum Sepsisbeginn zwischen Patienten mit Sepsisfokus im
Abdomen, Respirationstrakt, Urogenitaltrakt und den Knochen/Weichteilen**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2021

vorgelegt von:
Laura Walter
geboren am 12.05.1997
in Neubrandenburg

Dekan : Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter : PD Dr. med. Matthias Gründling
2. Gutachter : Prof. Dr. med. Mathias Pletz
Tag der Disputation : 02. März 2023
Ort, Raum : Universitätsmedizin Greifswald, Raum O 9.5

INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Die Sepsis	10
1.1.1 Epidemiologie	10
1.1.2 Definition.....	11
1.1.3 Pathophysiologie.....	13
1.1.4 Diagnostik	14
1.1.4.1 Mikrobiologische Diagnostik.....	17
1.1.4.2 Labordiagnostik und Biomarker.....	17
1.1.4.3 Fokussuche.....	18
1.1.5 Therapie.....	18
1.2 Aktuelle Studienlage	19
1.2.1 Therapie der Sepsis.....	19
1.2.2 Sepsisfokus	20
2 Fragestellung	24
3 Patienten und Methoden	25
3.1 Studiendesign.....	25
3.2 Ethikvotum.....	25
3.3 Patienten	25
3.3.1 Patientenscreening	25
3.3.2 Einschlusskriterien	26
3.3.3 Ausschlusskriterien.....	26

3.4 Datenerfassung	27
3.4.1 ICM	27
3.4.2 SIQ.....	27
3.4.3 SOFA-Score und Organdysfunktion.....	28
3.5 Definition der Fokuse.....	30
3.6 Statistik	30
4 Ergebnisse.....	32
4.1 Patientenkollektiv.....	32
4.2 Welchen Einfluss haben unterschiedliche Sepsisfokuse auf den mikrobiologischen Nachweis und das Erregerspektrum?	34
4.2.1 Erregerspektrum	34
4.2.2 Blutkulturpositivität.....	36
4.2.3 Antibiotikatherapie vor Blutkulturabnahme.....	37
4.2.4 Blutkulturdiagnostik zum Sepsiszeitpunkt.....	38
4.2.5 Logistische Regressionsanalyse.....	39
4.3 Unterscheidet sich zum Sepsisbeginn bei unterschiedlichen Sepsisfokussen das initiale Organversagen?.....	41
4.4 Welchen Einfluss haben unterschiedliche Sepsisfokuse auf den Umfang und den Schweregrad des Organversagens?.....	42
4.5 Unterscheiden sich zum Sepsisbeginn bei unterschiedlichen Sepsisfokussen weitere Laborparameter des Blutbildes?	46
4.6 Unterscheiden sich bei unterschiedlichen Sepsisfokussen die SIRS-Kriterien?	51
4.7 Unterscheiden sich bei unterschiedlichen Sepsisfokussen die Liegendauer oder die Sterblichkeit?	52

5 Diskussion	53
5.1 Ergebnisdiskussion	53
5.1.1 Kohorte	53
5.1.2 Mikrobiologische Unterschiede	54
5.1.3 Laborchemische Unterschiede.....	55
5.1.4 Klinische Unterschiede	58
5.1.4.1 SOFA-Score und Organdysfunktion	58
5.1.4.2 SIRS-Kriterien	60
5.1.5 Unterschiede in Bezug auf Liegedauer und Sterblichkeit.....	61
5.2 Limitationen	62
5.3 Fazit für die Praxis	63
6 Zusammenfassung	65
7 Literaturverzeichnis	67
8 Anhang	75
8.1 Posterbeitrag	75
8.2 Sepsis-1-Definition.....	76
8.3 Fokusdefinitionen	77
8.4 Abbildungen	81

Gender Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: SOFA-Score.....	29
Tabelle 2: Patientencharakteristika und Sepsisschwere	32
Tabelle 3: Erregerspektrum nach Infektionsfokus.....	35
Tabelle 4: Logistisches Regressionsmodell ohne Variablenselektion	39
Tabelle 5: Logistisches Regressionsmodell mit Rückwärtsselektion (Likelihood- Ratio).....	40
Tabelle 6: Vergleich der Patientenanteile mit pathologischen Laborwerten zwischen den Fokusgruppen	50
Tabelle 7: Vergleich der SIRS-Kriterien	51
Tabelle 8: Outcome	52

ABBILDUNGSVZERZEICHNIS

Abbildung 1: Häufigkeit der Sepsisfokuse in Deutschland.....	15
Abbildung 2: Algorithmus zum Sepsisscreening mittels qSOFA und SOFA.....	16
Abbildung 3: 1-h-Sepsisbündel	19
Abbildung 4: Beispielhafte Krankheitsbilder der Sepsisfokuse.....	30
Abbildung 5: Flow Chart zur Patientenrekrutierung.....	33
Abbildung 6: Blutkulturpositivität und Gramverhalten der nachgewiesenen Erreger nach Infektionsfokus	36
Abbildung 7: Häufigkeit der Abnahme von Blutkulturen vor und unter Antibiotika- Therapie	37
Abbildung 8: Vergleich der Anzahl an abgenommenen Blutkultursets zum Sepsiszeitpunkt	38
Abbildung 9: Forest Plot zur Darstellung des Zusammenhangs der Prädiktorvariablen mit der Blutkulturpositivität	40
Abbildung 10: Fokusbezogene Unterschiede in der Häufigkeit von Organdysfunktionen zum Sepsiszeitpunkt	41
Abbildung 11: Vergleich der durchschnittlichen SOFA-Scores und Sub-Scores zwischen den Sepsisfokussen.....	42
Abbildung 12: Pulmologischer SOFA-Subscore	43
Abbildung 13: Kardiovaskulärer SOFA-Subscore.....	44
Abbildung 14: Renaler SOFA-Subscore	45
Abbildung 15: Häufigkeit von pathologischen Laborwerten zum Sepsiszeitpunkt	49
Abbildung 16: Übersicht SIQ-Bedienfeld	81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACCP	American College of Chest Physicians
AF	Atemfrequenz
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
CI	Konfidenzintervall
CRP	C - reaktives Protein
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamase
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
ICM	Integrated Care Manager
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
kPa	Kilopascal
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MEDS	Mortality in Emergency Department Sepsis
MRGN	multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assesment Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
SIQ	Sepsisinformationssystem zur Qualitätssicherung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment Score
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
TNM	tumor, nodes, metastasis – Modell für Krebspatienten
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
ZNS	zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Die Sepsis

1.1.1 Epidemiologie

Das Krankheitsbild Sepsis stellt eine globale Herausforderung für Kliniker, Forscher und die Gesundheitspolitik dar. Als schwerste Verlaufsform von Infektionserkrankungen, verursacht durch Bakterien, Viren oder Pilze, kann sie aus jedem Infektionsfokus entstehen. Die Bedeutendsten sind die Lungen-, Bauchraum und Harnwegsinfektionen [1, 2]. Große Metaanalysen der letzten Jahre berichteten von 31,5 Millionen weltweiten Sepsisfällen pro Jahr [3]. Laut einer aktuellen globalen Analyse aus dem *Lancet* (2020) erkrankten jährlich weltweit 48,9 Millionen Menschen an einer Sepsis und 11 Millionen versterben daran. Die Sepsis wäre somit für 1/5 aller Todesfälle verantwortlich. Damit ist die Zahl der Todesfälle doppelt so hoch, wie bisher angenommen [4]. Untersuchungen zeigen, dass die Jahre nach dem Überleben einer Sepsis sowohl mit eingeschränkter Lebensqualität als auch mit kognitiver, physischer und psychischer Morbidität und einer erhöhten Zwei-Jahres-Mortalität verbunden sind [5, 6].

In Deutschland stieg die Zahl der Sepsisfälle um 5,7 %, von 200.535 (2007) auf 279.530 (2013), an [7]. Das Kompetenznetzwerk Sepsis veröffentlichte 2016 eine prospektive, multizentrische Querschnittsstudie zur Erhebung von epidemiologischen Daten der Sepsis in 95 deutschen Krankenhäusern und 133 Intensivstationen. Nach den Diagnosekriterien der ersten ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz von 1992 betrug die Inzidenz für die schwere Sepsis und den septischen Schock 11,64 bezogen auf 1.000 Intensivbehandlungstage. Die Intensivsterblichkeit lag für schwere Sepsis oder septischen Schock bei 34,3 %, die Krankenhaussterblichkeit bei 40,4 % [8]. Mit ca. 60.000 jährlichen Todesfällen steht die Sepsis somit an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen in Deutschland [9].

1.1.2 Definition

Gemäß der als „Sepsis-3“ bekannt gewordenen Definition, versteht man unter einer Sepsis eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Antwort des Wirts auf eine Infektion verursacht wird [10].

Singer et. al. betonen, dass die Sepsis nicht als spezifische Erkrankung, sondern eher als umfassendes klinisches Syndrom mit verschiedenen Facetten verstanden werden sollte. Für die Beurteilung der Organdysfunktion wird der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) empfohlen, der sich aus der Summe von Bewertungspunkten für einzelne Organsysteme zusammensetzt. Eine Organdysfunktion liegt bei einer akuten Änderung des Scores um mindestens zwei Punkte vor und ist nachgewiesen mit einer erhöhten Letalität assoziiert [11].

Die Bezeichnung „schwere Sepsis“, die in den bisherigen Sepsisdefinitionen Anwendung fand, soll nicht mehr verwendet werden, da gemäß der neuen Definition jede Sepsis mit einer Organdysfunktion einhergeht. Auch die Diagnosekriterien für den septischen Schock wurden überarbeitet. Entwickelt der Sepsispatient eine katecholaminpflichtige Hypotonie (mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) < 65 mmHg), trotz adäquater Volumengabe und steigt das Serumlaktat über 2 mmol/l an, liegt definitionsgemäß ein septischer Schock vor. Die SIRS-Kriterien gelten nicht mehr als Bestandteil der Sepsisdefinition, werden aber weiterhin zur Erkennung von Infektionen empfohlen [10].

Auch das „PIRO-Konzept“, welches im Zuge der Veröffentlichung der Sepsis-2-Definition (2001) vorgeschlagen wurde, findet in der Sepsis-3-Definition keine Berücksichtigung mehr [12]. Das „PIRO-Konzept“ steht für einen individualmedizinischen Ansatz, der, ähnlich wie das TNM-System bei Krebserkrankungen, eine Phänotypisierung der Sepsis mit Hilfe von vier Dimensionen anstrebt [12].

„P“ für „Prädisposition“

Diese Dimension berücksichtigt demografische Faktoren des Patienten wie Alter, Geschlecht, Medikamente und Vorerkrankungen (kardiovaskuläre Vorerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes Mellitus, chronische Lebererkrankungen, maligne Tumorerkrankungen usw.).

„I“ für „Infektion“

Die Infektion als solche wird hier betrachtet, also der Ort der Entstehung (Infektionsfokus) und die Ausbreitung im Körper. Auch das Gramverhalten der nachgewiesenen Erreger spielt eine Rolle. Außerdem wird auf den signifikanten Einfluss der Infektionsquelle auf das Outcome hingewiesen.

„R“ für „Reaktion“

Die Antwort des menschlichen Körpers auf eine Infektion ist sehr heterogen. Sie wird durch das ursächliche Pathogen, die Grunderkrankungen des Patienten, den Immunstatus und die genetischen Informationen geprägt.

„O“ für Organdysfunktion“

Levy et al. vergleichen das Vorliegen einer Organdysfunktion mit der Metastasierung des Tumors im TNM System. Verschiedene Sepsispatienten entwickeln unterschiedliche Organdysfunktionen, welche wiederum zu unterschiedlichen Therapieansätzen führen [12].

Der vielversprechende PIRO-Ansatz, der einen Umgang mit der Heterogenität von Sepsispatienten ermöglicht, wurde in zahlreichen Studien angewendet und getestet [13-16]. Moreno et al. konnten an einer Kohorte von 2628 Sepsispatienten zeigen, dass für jede Dimension des PIRO-Konzeptes Variablen existieren, die einen unabhängigen, prognostischen Vorhersagewert haben [15]. Des Weiteren verglichen Macdonald et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie den PIRO, SOFA und Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) Score miteinander. Ergebnis dieser Studie war, dass das PIRO-Modell besser geeignet ist als die anderen beiden Scores, um die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock vorauszusagen [17].

Trotz dieser positiven Resultate konnte sich das Modell im klinischen Alltag wegen Praxisuntauglichkeit (Zeitfaktor) nicht durchsetzen [18].

1.1.3 Pathophysiologie

Bis heute sind die pathophysiologischen Vorgänge der Sepsis nicht vollständig geklärt. In der aktuellen Sepsisdefinition bildet die fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion, welche abhängig von dem Pathogen und prädisponierenden Faktoren ist, das Schlüsselement. [10]. Entgegen der lange Zeit herrschenden Annahme, dass hauptsächlich die proinflammatorischen Vorgänge den Verlauf der Sepsis prägen, konnten aktuelle Studien eine Überlagerung von pro- und antiinflammatorischen Reaktionsmustern zeigen. Aufgrund der Dynamik und Heterogenität bezeichnet man das Syndrom auch als ein „Netzwerk gestörter Systeme“ [19].

In einer von Kumar, A. publizierten Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 stellt er eine pathophysiologische Herangehensweise vor, in der die Infektion das Schlüsselement der Sepsis und des septischen Schocks darstellt [20]. Unter diesem Blickwinkel beginnt jede Sepsis in einem Fokus der Infektion (z.B. Peritonitis, Pyelonephritis, Pneumonie), vorstellbar als Knoten oder Herd. Auf diesen anatomischen Ursprung der Infektion begrenzt, findet zunächst eine lokale Vermehrung des Pathogens statt. Im weiteren Verlauf kann es, je nach organspezifischen Bedingungen des umliegenden Gewebes und Immunstatus des Patienten, zum Anschluss ans Blutssystem kommen, der den Erregern die Ausbreitung im Körper ermöglicht. Im Rahmen der systemischen Wirtsantwort reagieren jedoch die einzelnen Organsysteme auf molekularer Ebene unterschiedlich auf die Infektion. Chinnaiyan et al. gelang an einem Rattenmodell der Nachweis von Unterschieden in der Expression von Sepsis-induzierten Genen zwischen den Hauptorgansystemen wie Lunge, Leber, Niere, Milz, Thymus und Gehirn [21].

Im weiteren Verlauf der Infektion setzen die Keime verschiedene Exo- und Endotoxine (Lipopolysaccharid, Lipoteichonsäure) frei, welche von Zellen des angeborenen Immunsystems erkannt werden. Die dadurch ausgelösten proinflammatorischen Signalkaskaden sind charakteristisch für die Anfangsphase der Sepsis und gehen mit einer hohen Zytokinausschüttung einher [22].

Es folgen zahlreiche intrazelluläre Signalwege im Rahmen der überschießenden Immunantwort, welche zwar ursprünglich gegen den ursächlichen Erreger gerichtet sind, letztlich aber dem Körper selbst großen Schaden zuführen. In Folge der Immunantwort kommt es zur generalisierten Endothelaktivierung und Vasodilatation durch Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO). Aus dem Untergang der Endothelzellen resultiert ein Kapillarleck mit Verlust der natürlichen Barrierefunktion, wodurch es zum Austritt von Flüssigkeit und Albumin aus den Gefäßen kommt. Die Ödembildung in Kombination mit einer gestörten Gerinnung führt zu einer Minderperfusion der Gewebe und letztendlich durch Mikrozirkulationsstörungen zur Gewebehypoxie. Klinische Folgen sind Organversagen, Kreislaufinsuffizienz, Gefäßweitstellung und Ödeme. Die fortschreitende Schädigung der Organe kann in einem septischen Schock mit Multiorganversagen enden. In der späten Phase der Sepsis, in der viele Patienten versterben, überwiegt die anti-inflammatorische Reaktion [19].

1.1.4 Diagnostik

Im Gegensatz zu vielen anderen Krankheitsbildern hat die Sepsis kein pathognomonisches Leitsymptom. Stattdessen zeigen sich eher unspezifische Zeichen wie ein reduzierter Allgemeinzustand ohne erklärbare Ursache, Fieber, Schüttelfrost, Atemnot oder ein veränderter Mentalstatus in Form von Verwirrtheit. Weitere Hinweise können kalte Extremitäten mit kühler, marmorierter Haut oder das Auftreten von Ödemen sein [22]. Der entscheidende erste Schritt ist es, bei einem Patienten mit den oben genannten Symptomen die Verdachtsdiagnose „Sepsis“ zu äußern oder sich zumindest die Frage zu stellen „Könnte es eine Sepsis sein?“.

Für eine zügige Diagnosestellung und den schnellstmöglichen Beginn einer effektiven Therapie ist dabei die interdisziplinäre Zusammenarbeit von verschiedenen ärztlichen Fachdisziplinen, Pflegepersonal sowie den Mikrobiologen und Labormedizinern entscheidend. Jedoch sind die unspezifischen Symptome zum Sepsisbeginn und gleichzeitige Heterogenität der Sepsispatienten Gründe für eine häufig verzögerte Diagnosestellung [22].

Wie sich der Patient zum Beginn der Sepsis klinisch präsentiert, hängt unter anderem von dem Stadium der Organdysfunktion, dem ursächlichen Erreger und dem Fokus der Infektion ab [23]. Die bedeutendsten Infektionsquellen der Sepsis in Deutschland sind vor allem der Respirationstrakt, das Abdomen, der Urogenitaltrakt und die Knochen/Weichteile [8, 24]. Im Rahmen der INSEP-Studie, einer großen epidemiologischen Studie zur Sepsis in deutschen Krankenhäusern, wurden die Häufigkeiten der Sepsisfokuse grafisch ausgewertet (siehe Abbildung 1) [8].

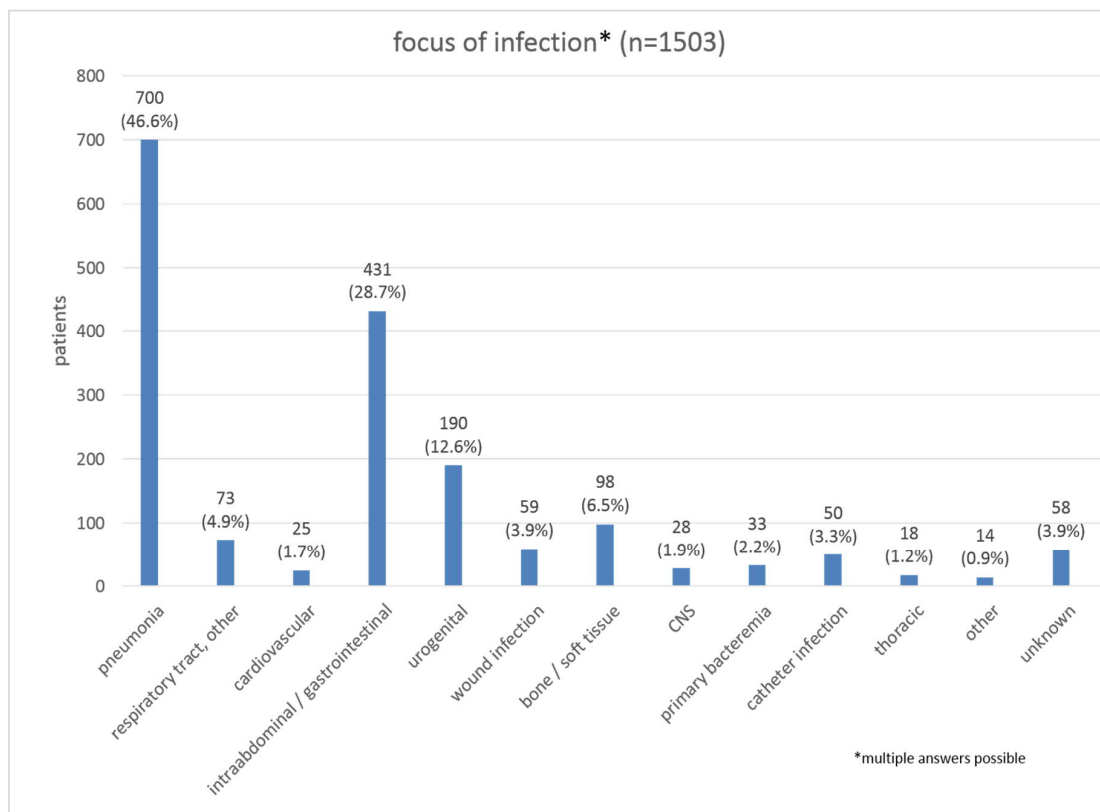


Abbildung 1: Häufigkeit der Sepsisfokuse in Deutschland
(entnommen aus INSEP-Studie [8])

Da die Erfassung der im SOFA-Score enthaltenen Parameter außerhalb der Intensivstation viel Zeit beansprucht, wurde in der neuen Sepsis-3-Definition der quick SOFA (qSOFA) als Screening-Tool für den Rettungsdienst und die Normalstation vorgeschlagen. Dieser besteht aus drei Parametern [10]:

- Veränderter Mentalstatus (Glasgow Coma Scale (GCS) < 15)
- Systolischer Blutdruck < 100 mmHg
- Atemfrequenz > 22/min

Erfüllt ein Patient mindestens zwei der drei Kriterien, besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Sepsis, welcher gemäß der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) mit dem in Abbildung 2 dargestellten Diagnosealgorithmus überprüft werden sollte [25].

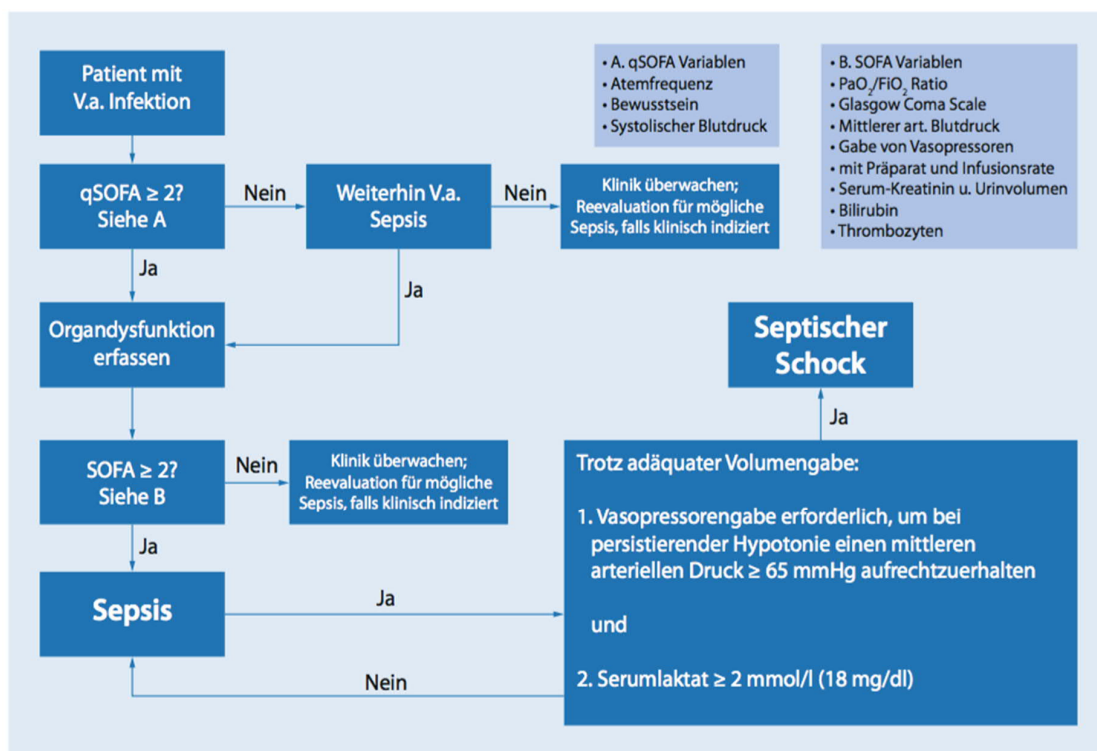


Abbildung 2: Algorithmus zum Sepsisscreening mittels qSOFA und SOFA
(entnommen aus Brunkhorst et al. [25])

Seit der Veröffentlichung der Sepsis-3-Definition im Jahr 2016 wurde die Genauigkeit und Überlegenheit des qSOFA-Scores im Vergleich zu den SIRS-Kriterien und anderen Scores zahlreich diskutiert. Verschiedene Studien zweifeln die Eignung des qSOFA-Scores an. Usman et al. verglichen den qSOFA mit den SIRS-Kriterien und dem National Early Warning Score (NEWS) und kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Sensitivität des qSOFA-Scores im Vergleich am schlechtesten ist und für die Früherkennung einer Sepsis nicht ausreicht [26].

1.1.4.1 Mikrobiologische Diagnostik

Für die Suche nach dem ursächlichen Erreger stellt die Blutkulturdiagnostik den diagnostischen Goldstandard dar. Empfohlen wird die Abnahme von zwei bis drei Blutkulturpaaren (aerob + anaerob) vor der Einleitung der Antibiotikatherapie, um falsch-negative Ergebnisse zu vermeiden [27]. Die Kenntnis des Erregers erlaubt den gezielten Einsatz von Antibiotika und liefert Hinweise auf den Fokus der Infektion [25]. Außerdem sollte jegliches Material eingeschickt werden, welches zum Erregernachweis dienen kann und aus einem potenziellen Fokus stammen könnte (z.B. Trachealsekret, Urin, Liquor, Katheter oder andere Fremdmaterialien, Wundabstriche, Drainagesekret). Leider gelingt der Nachweis des ursächlichen Pathogens in Deutschland nur in 29,9 % der Fälle [8].

1.1.4.2 Labordiagnostik und Biomarker

Von großer Bedeutung für die Diagnostik ist auch die Laboruntersuchung, da sie Aussagen über die Organfunktionen des Patienten ermöglicht und einen eventuellen Anstieg von Entzündungsparametern aufzeigt. Außerdem werden einige Laborparameter für die Erhebung des SOFA-Scores benötigt. Die Rolle von Biomarkern gewann in der Erkennung und dem Management der Sepsis in den letzten Jahren an großer Bedeutung und ist aktuell Gegenstand intensiver Forschung. Das Polypeptid Procalcitonin (PCT), eine Vorstufe des Hormons Calcitonin, wird unter physiologischen Bedingungen in der Schilddrüse gebildet. Kommt es zu einem generalisierten Entzündungsgeschehen im Körper, führt vermutlich die Freisetzung von bakteriellen Endotoxinen zur Procalcitoninsynthese in weiteren Organen, wie z. B. der Leber und den Muskeln und die Serumkonzentration im Blut steigt schnell an [28].

Studien konnten einen Vorteil des PCT gegenüber anderen Biomarkern, wie dem C-reaktiven Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α zeigen, u. a. aufgrund seiner höheren Spezifität für die Sepsis und einem schnelleren An- und Abstieg im Blut [29, 30]. Aktuell ist PCT somit der sensitivste „Sepsis-Biomarker“ und wird in den Leitlinien als ein Kriterium für die Antibiotikadeeskalation empfohlen [27].

1.1.4.3 Fokussuche

Die schnellstmögliche Suche nach dem anatomischen Fokus der Infektion und die anschließende Sanierung ist für das Outcome von Sepsispatienten von großer Bedeutung [31, 32]. Aus diesem Grund sollte unmittelbar nach Diagnosestellung mit der Fokussuche und Sanierung begonnen werden. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung eignen sich dafür bildgebende Verfahren und die Auswertung von organbezogenen Laborparametern. Außerdem sollten infektionsverdächtige Fremdmaterialien (zentraler Venenkatheter, Port, Flexülen) entfernt und ggf. mikrobiologisch untersucht werden [27].

1.1.5 Therapie

In der aktuellen Behandlungsleitlinie werden die Sepsis und der septische Schock als medizinischer Notfall bezeichnet, der einer sofortigen Behandlung bedarf [27]. Die beiden wichtigsten Therapiemaßnahmen sind die Gabe von Breitspektrumantibiotika innerhalb der ersten Stunde und die Kreislaufstabilisation. Dazu zählt die intravenöse Gabe von balancierter kristalloider Flüssigkeit über einen Zeitraum von mindestens drei Stunden und wenn erforderlich die Therapie mit kreislaufwirksamen Substanzen (z.B. Noradrenalin, Dobutamin). Häufig eingesetzte Antibiotika sind zunächst Breitspektrumantibiotika wie Piperacillin/Tazobactam oder Carbapeneme, bzw. Kombinationstherapien, wobei alle 48-72h eine Reevaluation und ggf. Deeskalation erfolgen sollte [27]. Nach der Terragon-Strategie „hit hard and early“ ist es das Ziel der Therapie, die pathogenen Erreger so früh wie möglich zu dezimieren und den Infektionszyklus zu unterbrechen [33]. Dafür ist es wichtig, in ausreichend hoher Dosierung („hit hard“) und so früh wie möglich („and early“) die Therapie mit Breitspektrumantibiotika einzuleiten.

Weil das Überleben der Patienten entscheidend von einer adäquaten Therapie innerhalb der ersten Stunde abhängt, veröffentlichte die Surviving Sepsis Campaign eine Standardisierung der ersten Therapiephase in Form von 1-h-Bundles [30]. Die Durchführung der in Abbildung 3 beschriebenen Maßnahmen konnte das Outcome von Sepsispatienten signifikant verbessern [34].

Maßnahmen des Surviving Sepsis Campaign 1-h-Bündels
<ul style="list-style-type: none">✓ Laktat messen und kontrollieren, wenn dieses erhöht war (> 2 mmol/l)✓ Blutkulturen abnehmen vor Beginn der Antibiotikatherapie✓ Anschließende Gabe von Breitspektrum-Antibiotika („hit hard and early“)✓ Rasche Infusion von 30 ml/kg kristalloider Flüssigkeit bei Hypotension oder erhöhtem Laktatspiegel ≥ 4 mmol/l✓ Gabe von Vasopressoren, wenn die Hypotension während oder nach der Gabe der Kristalloide weiterbesteht, um einen MAD von ≥ 65 mmHg zu erreichen

Abbildung 3: 1-h-Sepsisbündel (eigene Abbildung modifiziert nach Levy et al. [30])

1.2 Aktuelle Studienlage

1.2.1 Therapie der Sepsis

Das begrenzte Spektrum an erfolgversprechenden Therapiemöglichkeiten führte in den vergangenen Jahren zu zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten, die sich mit diesem Thema auseinandersetzten. Beispielsweise untersuchten Bernard et al. 2001 erstmalig den Einsatz von rekombinantem humanem aktiviertem Protein C bei Sepsispatienten [35]. Zehn Jahre später veröffentlichte die Arbeitsgruppe von Valenta et al. die Ergebnisse ihrer prospektiven randomisierten Kontrollstudie, in der der Einsatz von hoch dosiertem Selenium bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock getestet wurde [36]. In einer Studie aus dem Jahr 2014 konnte durch die Gabe von Albumin in Kombination mit Kristalloiden ebenso wie bei den vorherigen Studien keine Verbesserung des Überlebens von Patienten mit schwerer Sepsis herbeigeführt werden [37].

Im gleichen Jahr überprüfte die Arbeitsgruppe von Cavazzuti et al., ob die Therapie mit Immunglobulin M (IgM) angereicherten Immunglobulinen zu einer Verbesserung der 30-Tage-Mortalität von Sepsispatienten führt [38]. Im Jahr 2016 untersuchten Gordon et. al. in einer randomisierten Kontrollstudie den Einsatz von Levosimendan, einem Medikament aus der Gruppe der Calcium-Sensitizer und konnten ebenfalls keine Verbesserung des Outcomes feststellen [39].

Des Weiteren ist die Therapie mit Glukokortikoiden Gegenstand vieler Untersuchungen. Einige Studien zeigten zwar ein verbessertes Outcome, insgesamt konnten aber in systematischen Reviews und Metaanalysen aufgrund der heterogenen Ergebnisse und geringen Evidenz keine eindeutige Schlussfolgerung für oder gegen den Einsatz von Glukokortikoiden gezogen werden [40-42]. Die aktuellen Behandlungsleitlinien empfehlen die Gabe von Hydrocortison daher nur bei Patienten mit septischen Schock, bei denen die Therapie mit Flüssigkeit und Vasopressoren keine hämodynamische Stabilität herbeiführen konnte [27].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den Studien selten eine signifikante Verbesserung des Outcomes durch den untersuchten Therapieansatz zu verzeichnen war, die Ergebnisse teilweise sehr gegensätzlich waren und damit keine gute Evidenz für Empfehlungen existiert.

1.2.2 Sepsisfokus

In einem Großteil der hochrangigen Sepsisstudien erfolgte keine selektive Betrachtung der Sepsispatienten nach ihrem Sepsisfokus [37, 39, 41-43]. Dabei weisen aktuelle Publikationen auf bedeutende Unterschiede hin, die sowohl den klinischen Verlauf als auch das Outcome entscheidend prägen. Volakli et al. verglichen in einer multizentrischen Kohortenstudie die abdominelle mit der respiratorischen Sepsis und fanden heraus, dass Patienten mit abdominellem Fokus häufiger einen septischen Schock und früher ein Gerinnungs- und Nierenversagen erlitten, wohingegen Patienten mit respiratorischem Sepsisursprung eher eine neurologische Dysfunktion entwickelten. Auch in Hinblick auf die Liegedauer beobachtete die Arbeitsgruppe Unterschiede. Im Vergleich zu den anderen Gruppen mussten Patienten mit abdomineller Sepsis durchschnittlich sieben Tage länger im Krankenhaus bleiben [44].

In einer retrospektiven multizentrischen Studie konnten Leligdowicz et al. an einer Kohorte von 7974 Patienten einen Zusammenhang zwischen der anatomischen Infektionsquelle und der Krankenhaussterblichkeit zeigen, welche unabhängig von prädisponierenden Faktoren sei. Demnach war die 28-Tage-Sterblichkeit bei Patienten mit abdominellem Fokus am höchsten und bei urogenitalem Fokus am niedrigsten [45]. Auch in anderen Studien war die Urosepsis mit einem verbesserten Outcome assoziiert [46-48].

In einer weiteren Publikation fand die Arbeitsgruppe von Thomas-Rüddel et al. in einer prospektiven randomisierten Studie signifikant höhere PCT-Konzentrationen bei Sepsispatienten mit Infektion durch gramnegative Bakterien als bei solchen durch grampositive Bakterien oder Pilze. Die höchsten Werte traten bei *Escherichia coli*, *Streptokokkus*-Spezies und anderen Enterobakterien auf. Des Weiteren konnten signifikant unterschiedliche PCT-Werte zwischen verschiedenen Sepsisfokussen beobachtet werden. Demnach hatten Patienten mit urogenitalem oder abdominellem Fokus, unabhängig vom ursächlichen Erreger, doppelt so hohe PCT-Werte, wie die restlichen Gruppen [49]. Van Nieuwkoop et al. zeigten anhand eines multivariablen logistischen Regressionsmodells, dass bei Patienten mit Urosepsis erhöhte PCT-Werte ($> 0.25 \mu\text{g/l}$) den besten Vorhersagewert für einen positiven Erregernachweis im Blut haben [50].

Die im Jahr 2017 publizierte retrospektive Kohortenstudie von Jeganathan et al. war die erste Arbeit, welche sich explizit mit klinischen Unterschieden von Sepsispatienten basierend auf dem Fokus der Infektion auseinandersetzte. Die Kohorte, bestehend aus 248 Patienten, wurde in die Kategorien *Lunge*, *Abdomen*, *Urogenitaltrakt*, *Knochen/Weichteile*, *Intravaskuläre Zugänge*, *Unbekannt* und *Multipel* eingeteilt und anschließend nach verschiedenen klinischen Aspekten verglichen.

Es resultierten signifikante Unterschiede in Bezug auf Mikrobiologie, Organversagen und Intensivliegedauer zwischen den Gruppen. Die höchste Blutkulturpositivität war bei Patienten der Kategorie *intravaskuläre Zugänge* zu verzeichnen, gefolgt vom Fokus *Multipel* und *Knochen/Weichteile*.

Ein anatomischer Sepsisursprung im Bereich des Urogenitaltrakts und der Knochen/Weichteile war mit der niedrigsten Inzidenz für eine kardiovaskuläre Dysfunktion assoziiert. Des Weiteren war der Anteil an Patienten mit respiratorischem Versagen in der Fokusgruppe *Atemwege* am höchsten.

Eine Dysfunktion der Leber trat bei Patienten mit respiratorischem, urogenitalem und Knochen/Weichteil-Fokus in 0 % der Fälle auf [23].

In einer Studie aus dem Jahr 2019 haben Abe et al. an die Fragestellung angeknüpft und in einer großen, prospektiven Multicenterstudie in Japan 1184 Sepsispatienten basierend auf ihren Fokussen charakterisiert.

Auch hier fand die Arbeitsgruppe signifikante Unterschiede in Hinblick auf Erregerspektrum, Sepsisschwere, Therapieoptionen und Outcome. Den größten Anteil bildete der respiratorische Fokus, gefolgt vom Abdomen, dem Urogenitaltrakt und Knochen/Weichteilen. Patienten mit urogenitalem (70 %) und abdominellem Fokus (72 %) erlitten häufiger einen septischen Schock als die anderen Gruppen. Die Ergebnisse der SOFA-Scores waren vergleichbar, wohingegen die organspezifischen Sub-Scores fokusbezogene Unterschiede zeigten. In Hinblick auf den mikrobiologischen Vergleich überwog bei Blutkulturen von Patienten mit abdominellem und urogenitalem Fokus eher das gramnegative Erregerspektrum und bei den anderen Fokusgruppen die grampositiven Bakterien. Die Auswertung eines logistischen Regressionsmodells ergab eine signifikant niedrigere Sterblichkeit beim abdominalen Fokus im Vergleich zum respiratorischen Fokus ($p = 0.03$). Die Urosepsis war insgesamt mit der niedrigsten Letalität assoziiert [51]. In einer sekundären Analyse der oben genannten Studie fanden Abe et al. heraus, dass der Fokus der Infektion bei 11,6 % der Patienten falsch diagnostiziert wurde. Die Patienten mit einer Fehldiagnose oder einem unbekanntem Sepsisfokus hatten eine signifikant höhere Krankenhaussterblichkeit als solche mit korrekt identifiziertem Fokus [52].

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2020 untersuchten Stortz et al. die unterschiedlichen Phänotypen von chirurgischen Sepsispatienten abhängig von ihrem Fokus der Infektion.

Auch diese Arbeitsgruppe kam zu der Schlussfolgerung, dass signifikante Unterschiede zwischen den Fokussen hinsichtlich Prädisposition, Biomarkern, Immunantwort, Outcome und Organdysfunktion existieren, die von großer klinischer Bedeutung sind. Patienten mit pulmonalem Fokus hatten die längste Liegedauer auf der Intensivstation und das schlechteste Outcome.

Im Gegensatz dazu waren die Fokusse *Urogenitaltrakt* und *Knochen/Weichteile* mit dem höchsten Ein-Jahres-Überleben assoziiert. Auch hinsichtlich der Mikrobiologie und des Gramverhaltens der ursächlichen Erreger unterschieden sich die Fokusgruppen signifikant. Bei Patienten mit urogenitalem Fokus wurden häufiger gramnegative Erreger nachgewiesen als bei den restlichen Gruppen. Im Gegensatz dazu überwog bei dem Fokus *Knochen/Weichteile* das grampositive Erregerspektrum. Hinsichtlich der Organdysfunktion war der mediane SOFA-Score bei der pulmonalen und vaskulären Sepsis mit 8 Punkten signifikant höher als bei den anderen Fokussen [53].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bisher keine ausreichenden Daten für eine individualisierte fokuszentrierte Sepsistherapie existieren.

2 FRAGESTELLUNG

Jede Sepsis hat ihren Ursprung in einem Infektionsfokus. Dieser kann beispielsweise eine Infektion des Respirationstraktes, eine abdominelle Infektion, eine urogenitale Infektion oder auch eine Knochen- und Weichteilinfektion sein.

Aufgrund der Unterschiede der Infektionsfokusse ist die Hypothese naheliegend, dass aus verschiedenen Infektionsfokussen verschieden ausgeprägte Organfunktionsstörungen resultieren.

Diese Unterschiede wurden bis heute jedoch kaum untersucht. Ziel dieser Arbeit war Sepsispatienten nach ihrem anatomischen Fokus zu charakterisieren und anschließend die fokusbezogenen Unterschiede zwischen diesen Patienten zu beschreiben.

Folgende Fragen sollten in dem Zusammenhang beantwortet werden:

- 1 Welchen Einfluss haben unterschiedliche Sepsisfokusse auf den mikrobiologischen Nachweis und das Erregerspektrum?
- 2 Welchen Einfluss haben unterschiedliche Sepsisfokusse auf den Umfang und den Schweregrad des Organversagens?
- 3 Unterscheidet sich zum Sepsisbeginn bei unterschiedlichen Sepsisfokussen das initiale Organversagen?
- 4 Unterscheiden sich zum Sepsisbeginn bei unterschiedlichen Sepsisfokussen weitere Laborparameter des Blutbildes, der Gerinnung, der Leber- und Nierenfunktion oder auch infektionsassoziierte Biomarker?
- 5 Unterscheiden sich bei unterschiedlichen Sepsisfokussen die SIRS-Kriterien?
- 6 Unterscheiden sich bei unterschiedlichen Sepsisfokussen die Liegedauer oder die Sterblichkeit?

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt.

3.2 Ethikvotum

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Universität Greifswald unter der Registriernummer BB 133/10 genehmigt. Die Zulassung erfolgte im Rahmen des Greifswalder Qualitätsmanagementprojekts „Sepsisdialog“, dessen Ziel die Optimierung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten bei Sepsispatienten ist. Die Kommission erließ ihre Zustimmung zur retrospektiven Analyse der vorliegenden Daten aufgrund der Anonymisierung und des beobachtenden Charakters.

3.3 Patienten

Für diese Studie wurden Daten von 816 Sepsispatienten, die sich im Zeitraum vom 01. Januar 2010 bis zum 01. Januar 2018 auf der anästhesiologischen Intensivstation der Universitätsmedizin Greifswald in Behandlung befanden, analysiert. Alle Patienten entstammen der Sepsiskohorte des Greifswalder Qualitätsmanagementprojekts „Sepsisdialog“.

3.3.1 Patientenscreening

Auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Greifswald wird ein prospektives Sepsisscreening durchgeführt, welches konsekutiv alle Sepsispatienten erfasst. Alle in dieser Untersuchung analysierten Patienten wurden zum Zeitpunkt ihrer Behandlung auf der Intensivstation durch ein geschultes Sepsisteam gescreent, identifiziert und in die Datenbank des Greifswalder Sepsisdialogs aufgenommen. Das Screening erfolgte auf Grundlage der Sepsis-1 Kriterien (siehe Anhang, Kapitel 8.2, S. 76).

Bei Verdacht auf eine Infektion wurde gemäß der Sepsis-1-Definition [54] überprüft, ob die Diagnosekriterien einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks erfüllt waren. Anhand der Patientendokumentation im Integrated Care Manager (ICM, siehe Kapitel 3.4.1, S. 27) und mit Hilfe der aktuellen Laborergebnisse wurde der Sepsisbeginn und der Schweregrad identifiziert. Der Beginn der Sepsis wurde dabei als der Zeitpunkt definiert, an dem erstmalig die Kriterien gemäß der Sepsis-1-Definition [54] erfüllt waren. Nach Bestätigung der Verdachtsdiagnose durch erfahrene Intensivmediziner wurden die Patienten in die Datenbank des Sepsisinformationssystems zur Qualitätssicherung (SIQ, siehe Kapitel 3.4.2, S. 27) aufgenommen. Die SIQ-Datenbank lieferte einen wesentlichen Teil der Daten, die für diese Arbeit analysiert wurden.

3.3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum in intensivmedizinischer Behandlung der Universitätsmedizin Greifswald befanden und nach Sepsis-1-Definition [54] die Diagnosekriterien einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks erfüllten. Ein weiteres Einschlusskriterium war mindestens eine erfolgte Blutkulturabnahme im Zeitraum von 72 Stunden (36 h vor bis 36 h nach dem Beginn der Sepsis), um die mikrobiologischen und laborchemischen Ergebnisse sicher im Zusammenhang mit dem Sepsisbeginn interpretieren zu können. In Hinblick auf die Fragestellung musste außerdem eine eindeutige Zuordnung zu einem Infektfokus möglich sein.

3.3.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die das 18. Lebensjahr nicht vollendet hatten. Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde auf häufige Infektionsquellen in den Bereichen Abdomen, Atemwege, Urogenitaltrakt und Knochen/Weichteile gelegt. Patienten mit einem anderen, gemischten oder unklaren Fokus wurden ausgeschlossen.

3.4 Datenerfassung

Die analysierten Daten entstammen dem Krankenhausinformationssystem der Universitätsmedizin Greifswald, dem Patientendatenmanagementsystem (PDMS) der Intensivstation „ICM“, dem Sepsisinformati- und Datenbanksystem des Sepsisdialogs „SIQ“, sowie Informationssystemen der Labormedizin und Mikrobiologie.

3.4.1 ICM

Das PDMS Integrated Care Manager 8.n von Dräger, Lübeck (ICM) dient der Speicherung und Verwaltung von Informationen aller Patienten in intensivmedizinischer Behandlung. Dazu zählen ärztliche und pflegerische Dokumentationen, Medikamentengaben und Therapiepläne und -verläufe. Der Datenmanager speichert auch die Werte von angeschlossenen medizinischen Geräten, wie z. B. von Beatmungsmaschinen, Dialysegeräten und die Flüssigkeitsbilanz sowie sämtliche Vitalparameter des Patienten [55]. Das Dokumentationssystem wurde genutzt, um relevante klinische Angaben (Medikation, Laborwerte und ärztliche Dokumentationen) zum Sepsiszeitpunkt zu analysieren. Für die zu untersuchende Patientenkohorte wurde ein Datenexport für den Zeitraum - 24 h bis + 4 h zum Sepsiszeitpunkt durchgeführt. Laborwerte wurden validiert, Vitalparameter wurden nach Artefakten gefiltert und validiert.

3.4.2 SIQ - Sepsisinformati- und Datenbanksystem zur Qualitätssicherung

Das Datenbank- und Sepsisinformati- und Datenbanksystem zur Qualitätssicherung der Firma G.punkt medical services, Magdeburg, wird von der Arbeitsgruppe des Greifswalder Projekts „Sepsisdialog“ genutzt. Es dient der Erfassung, Verarbeitung und Auswertung von Daten der Sepsispatienten, welche fortlaufend dokumentiert werden. Das SIQ erfasst unter anderem Informationen über die Krankenhausaufnahme und -entlassung der Patienten, Angaben zum Beginn der Sepsis und der Sepsisschwere, Organdysfunktionen, Score Ergebnisse und SIRS-Kriterien. Im Anhang befindet sich eine Abbildung des SIQ-Bedienfeldes (siehe Kapitel 8.4, S. 81).

3.4.3 SOFA-Score und Organdysfunktion

Für die Erfassung und den Vergleich Sepsis-assoziiertes Organdysfunktionen wurde gemäß der aktuellen Sepsis-3-Definition der SOFA-Score verwendet (siehe Tabelle 1). Dieser umfasst verschiedene Parameter, die eine Beurteilung der Funktion folgender Organsysteme ermöglichen: Respirationstrakt, Gerinnungssystem, Leber, ZNS und Niere. Für jedes Organsystem kann ein Punktwert von „1 - 4“ erreicht werden, wobei ein Anstieg des SOFA-Scores von ≥ 2 Punkte für das Vorliegen einer akuten Organdysfunktion spricht.

Für die Berechnung der SOFA-Scores wurden die aus dem ICM und der Laboratoriumsmedizin exportierten Laborwerte, Vitalparameter und Medikationen verwendet. Der SOFA-Score ist definiert als die Summe der Sub-Scores der einzelnen Organsysteme und wurde basierend auf dem schlechtesten Wert des jeweiligen Organsystems für den Zeitraum - 24 h bis + 4 h zum Sepsiszeitpunkt berechnet. In Bezug auf den renalen Sub-Score wurde die Urinausscheidung nicht berücksichtigt. Außerdem werden auf der Intensivstation der Universitätsmedizin Greifswald statt des GCS andere Parameter zur Feststellung der Vigilanz der Patienten gemessen und dokumentiert. In Anlehnung an vorherige Studien [39] konnte der GCS somit in unserer Auswertung nicht berücksichtigt werden.

	Score			
Organsystem	1	2	3	4
Respirationstrakt				
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]; (kPa)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7)	< 100 (13,3)
Gerinnungssystem				
Thrombozytenzahl [x10 ³ /µl]	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber				
Bilirubin [mg/dl] (µmol/l)]	1,2 - 1,9 (20 - 32)	2,0 (33 - 101)	6,0 - 11,9 (102 - 204)	≥ 12 (> 204)
Kardiovaskuläres System				
MAD < 70 mmHg		Dopamin < 5 µg/kg/min <u>oder</u> Dobutamin	Dopamin 5,1 - 15 µg/kg/min <u>oder</u> (Nor)adrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 µg/kg/min <u>oder</u> (Nor)adrenalin > 0,1 µg/kg/min
Zentrales Nervensystem				
Glasgow Coma Scale	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere				
Kreatinin [mg/dl] (µmol/l)	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 440) <u>oder</u> Urin < 500 ml/d	> 5,0 (440) <u>oder</u> Urin < 200 ml/d

Tabelle 1: SOFA-Score (modifiziert nach Vincent et al. [56])

3.5 Definition der Fokusse

Mit Diagnosestellung erfolgte die Bestimmung des Sepsisfokus durch die behandelnden Ärzte. Der Sepsisfokus wurde jeweils durch erfahrene Intensivmediziner überprüft. Die detaillierten Kriterien für die Fokusse „Abdominal, Pulmonal, Urogenital und Knochen/Weichteile“ befinden sich im Anhang (siehe Kapitel 8.3, S. 77). Dabei musste ein Patient nicht alle genannten Punkte erfüllen, sondern die Zuordnung des Sepsisfokus erfolgte stets durch Zusammenschau von Ergebnissen der Anamnese und körperlichen Untersuchung, klinischen Symptomen, laborchemischen und mikrobiologischen Ergebnissen und bildgebenden Verfahren.

Abdominal	Pulmonal	Urogenital	Knochen/Weichteile
<ul style="list-style-type: none">• Hohlorganruptur• Intraabdomineller Abszess• Ischämische Kolitis• Divertikulitis• Appendizitis• Peritonitis• Akute Pankreatitis• Eitrige Cholezystitis	<ul style="list-style-type: none">• Pneumonie• Bronchitis• Tracheitis• Laryngitis• Epiglottitis	<ul style="list-style-type: none">• Pyelonephritis• Urozystitis• Urolithiasis• Perinephritischer Abszess	<ul style="list-style-type: none">• Osteomyelitis• Erysipel• Nekrotisierende Faziitis• Gelenk/Schleimbeutelinfektionen

Abbildung 4: Beispielhafte Krankheitsbilder der Sepsisfokusse (eigene Abbildung)

3.6 Statistik

Für die statistische Analyse wurde Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics, Version 20 genutzt. Im ersten Schritt erfolgte eine Einteilung der Patienten entsprechend ihrem anatomischen Infektionsfokus in die vier Gruppen *Abdomen*, *Respirationstrakt*, *Urogenitaltrakt* und *Knochen/Weichteile*. Die statistische Auswertung der unabhängigen Stichproben erfolgte auf einem festgelegten Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$. Somit galt ein p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant, ein p-Wert < 0.001 als hochsignifikant. Die deskriptive Darstellung der kategorischen Variablen erfolgte durch die absolute Anzahl mit der relativen Häufigkeit (in Prozent).

Die Variable *Sepsisfokus* umfasst vier Merkmalsausprägungen, weshalb für den Gruppenvergleich ein 4x2-Chi-Quadrat-Test angewendet wurde.

Für den paarweisen Vergleich wurde der exakte Test nach Fisher mit einem angepassten Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur ($\alpha = 0.008$) durchgeführt, um eine erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeit durch multiples Testen zu verhindern.

Für die Beschreibung der numerischen Daten wurde aufgrund der Robustheit gegenüber Ausreißern der Median mit Interquartilabstand (IQR) für die Liegedauer und der Mittelwert mit Standardabweichung oder exaktem 95 %-Konfidenzintervall (CI) nach *Clopper and Pearson* für die restlichen Werte berechnet. Bedingt durch den großen Stichprobenumfang kann von einer annähernden Normalverteilung der Daten ausgegangen werden. Darüber hinaus erfolgte eine Transformation der Laborwerte in Form einer Logarithmierung zur Basis 2. Anschließend konnte die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für den Mittelwertvergleich der vier Gruppen angewendet werden. Bei mangelnder Varianzhomogenität wurde die robustere Variante der ANOVA, die „Welch-ANOVA“, gewählt. Für den paarweisen Vergleich wurde der Tukey-Kramer post-hoc Test genutzt, welcher speziell für unterschiedliche Gruppengrößen entwickelt wurde, während bei fehlender Varianzhomogenität der Post-hoc-Test nach Games-Howel durchgeführt wurde. Die statistische Auswertung des SOFA-Scores erfolgte auf zwei Wegen. Zum einen wurden die Mittelwerte mit Hilfe der ANOVA verglichen. Zum anderen wurden Punkte-Kategorien gebildet und anschließend Häufigkeitsvergleiche über den Chi-² Test durchgeführt.

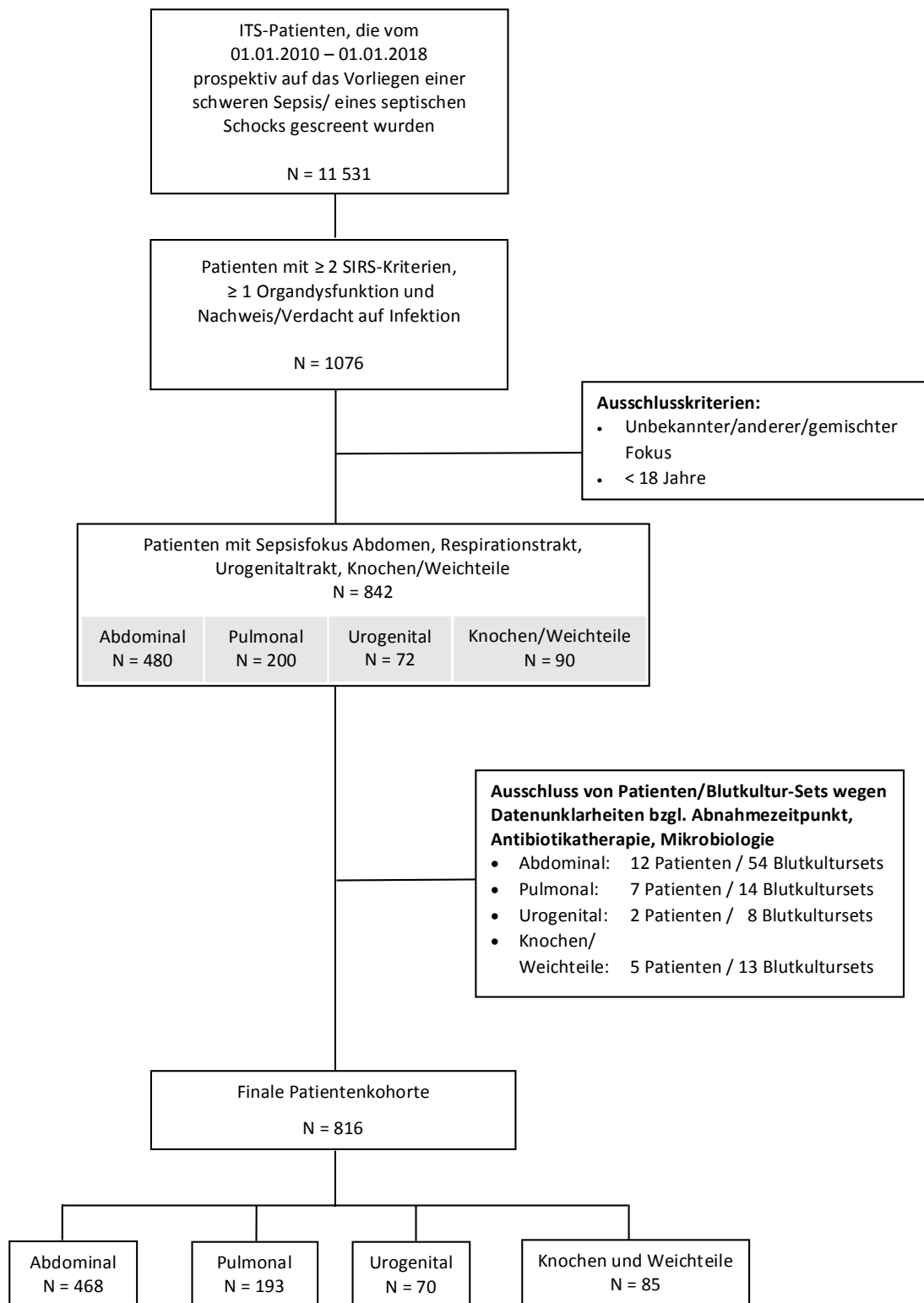
4 ERGEBNISSE

4.1 Patientenkollektiv

Während des Beobachtungszeitraums wurden auf der Intensivstation 11531 Patienten prospektiv auf das Vorliegen einer Sepsis gescreent. Davon erfüllten insgesamt 1076 Patienten die Diagnosekriterien einer schweren Sepsis oder septischen Schocks. Dies entspricht einer Inzidenz von 9,3 %. Bei 842 Patienten befand sich der Sepsisfokus eindeutig im Bereich des Abdomens, Respirationstrakts, Urogenitaltrakts oder der Knochen/Weichteile. Bei den restlichen Patienten lag der Fokus in einem anderen Bereich oder konnte nicht eindeutig identifiziert werden. Nach Ausschluss von 26 Patienten wegen Datenunklarheiten oder fehlender Angaben verblieben 816 Patienten, welche basierend auf ihrem Sepsisfokus in vier Gruppen aufgeteilt wurden (siehe Abbildung 5). Den größten Anteil bildete der abdominelle Fokus mit 57,3 % (468 Patienten), gefolgt vom respiratorischen Fokus mit 23,7 % (193 Patienten), dem Knochen/Weichteil-Fokus mit 10,4 % (85 Patienten) und dem urogenitalen Fokus mit 8,6 % (70 Patienten). Die Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Sepsisschwere (siehe Tabelle 2). Gemäß den Diagnosekriterien der Sepsis-1-Definition [54] erlitten 81,2 % (95 %-CI 77,4 - 84,6) der Patienten mit abdominellem Fokus einen septischen Schock, im Gegensatz zu 67,9 % (95 %-CI 60,8 - 74,4) der Patienten mit respiratorischem Fokus ($p < 0.001$).

Charakteristika	Gesamt (n = 816)	Abdominal (n = 468)	Pulmonal (n = 193)	Urogenital (n = 70)	Weichteile (n = 85)	p - Wert
Alter	68,8	68,7	69,7	68,2	68,3	0.747
(±SD)	(±12,6)	(±12,5)	(±11,5)	(±14,4)	(±13,8)	
Weiblich – n (%)	290 (35,5)	168 (35,9)	68 (35,2)	27 (38,6)	27 (31,8)	0.112
Sepsisschwere nach Sepsis-1 – n (%)						
Schwere Sepsis	193 (23,6)	88 (18,8)	62 (32,1)	18 (25,7)	25 (29,4)	< 0.001
Septischer Schock	623 (76,3)	380 (81,2)	131 (67,9)	52 (74,3)	60 (70,6)	
Sepsisschwere nach Sepsis-3 – n (%)						
Sepsis	383 (46,9)	198 (42,3)	109 (56,5)	27 (38,6)	49 (57,6)	< 0.001
Septischer Schock	416 (50,9)	263 (56,2)	80 (41,5)	41 (58,6)	32 (37,6)	

Tabelle 2: Patientencharakteristika und Sepsisschwere



4.2 Welchen Einfluss haben unterschiedliche Sepsisfokusse auf den mikrobiologischen Nachweis und das Erregerspektrum?

Bei 251 von 816 Patienten gelang ein positiver Erregernachweis in der Blutkultur. Dies entspricht einer durchschnittlichen Blutkulturpositivität von 30,8 % (95 %-CI 27,6 - 34,1). Insgesamt konnten 337 Pathogene nachgewiesen werden, deren Häufigkeit in Tabelle 3 aufgeführt ist. Sowohl die Blutkulturpositivität als auch das Erregerspektrum unterschied sich zum Sepsiszeitpunkt signifikant zwischen den Fokusgruppen.

4.2.1 Erregerspektrum

Mit Ausnahme des urogenitalen Fokus wurden bei den restlichen Patienten überwiegend grampositive Erreger in der Blutkultur nachgewiesen. Der größte Anteil an grampositiven Bakterien (vor allem *Staphylococcus aureus*) war beim Fokus Knochen/Weichteile zu finden (81,8 %; 95 %-CI 67,3 - 91,8). Bei der respiratorischen Sepsis waren die ursächlichen Bakterien in 75,4 % (95 %-CI 62,7 - 85,5) der Fälle grampositiv, den größten Anteil bildeten hier ebenfalls die Staphylokokken. Bei der abdominalen Sepsis zeigten 56,1 % (95 %-CI 48,5 - 63,5) der nachgewiesenen Erreger ein grampositives Verhalten, die beiden Hauptvertreter waren die Enterokokken und Staphylokokken.

Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit Urosepsis signifikant höhere Infektionsraten mit gramnegativen Erregern auf als die anderen Fokusgruppen ($p < 0.001$). Die am häufigsten nachgewiesenen Bakterien waren *Escherichia coli* und *Proteus species*. Den zweithöchsten Anteil an gramnegativen Bakterien hatte der abdominale Fokus mit 34% (95 % - CI 27,5 - 41,9). Des Weiteren traten beim abdominalen Fokus am häufigsten Candida-Infektionen auf.

	Gesamt (n = 816)	Abdominal (n = 468)	Pulmonal (n = 193)	Urogenital (n = 70)	Weichteile (n = 85)
Positive Blutkultur (%)	251 (30,8)	126 (26,9)	47 (24,4)	38 (54,3)	40 (47,1)
Grampositiv (%)	148 (59)	73 (57,9)	36 (76,5)	7 (18,4)	32 (80)
Gramnegativ (%)	77 (30,6)	37 (29,4)	9 (19,1)	24 (63,2)	7 (17,5)
Mischinfektion (%)	26 (10,4)	16 (12,6)	2 (4,2)	7 (18,4)	1 (2,5)
Negative Blutkultur (%)	565 (69,5)	342 (73,1)	146 (75,6)	32 (45,7)	45 (52,9)
Verdacht auf Kontamination (%) ^a	31 (3,8)	14 (3)	12 (6,2)	1 (1,4)	4 (4,7)
Erreger gesamt (n)	337	180	61	52	44
Grampositiv (%)	197 (58,5)	101 (56,1)	46 (75,4)	14 (28,6)	36 (81,8)
Staphylokokken (%)	102 (30,6)	39 (21,6)	28 (45,9)	8 (16,3)	27 (61,4)
MSSA	30 (9,2)	6 (3,3)	2 (3,3)	4 (8,2)	18 (40,9)
MRSA	11 (3,3)	2 (1,1)	5 (8,2)	0 (0)	4 (9,1)
KNS	60 (17,8)	30 (16,6)	21 (34,4)	4 (8,2)	5 (11,4)
andere	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Streptokokken (%)	22 (6,5)	9 (5)	7 (11,5)	1 (2,0)	5 (11,4)
Enterokokken (%)	57 (16,6)	41 (22,7)	8 (13,1)	5 (10,2)	3 (6,8)
VRE	2	1	1	0	0
Clostridien (%)	9 (2,7)	8 (4,4)	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)
Andere grampositive (%)	7 (2,1)	4 (2,2)	3 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Gramnegativ (%)	118 (35,0)	62 (34,4)	13 (21,3)	35 (71,4)	8 (18,2)
Escherichia coli	55 (16,3)	28 (15,5)	5 (8,2)	16 (32,7)	6 (13,6)
• ESBL	4	4	0	0	0
• 3 MRGN + ESBL	4	2	1	1	0
Klebsiella species	18 (5,3)	9 (5)	2 (3,3)	7 (14,3)	0 (0)
• 3 MRGN	2	1	0	1	0
Proteus	10 (3)	1 (0,5)	0	9 (18,4)	0 (0)
Pseudomonas aerug.,; Nonfermenter	3 (0,9)	1 (0,5)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)
Enterobacter species	11 (3,3)	8 (4,4)	3 (4,9)	0 (0)	0 (0)
Andere gramnegative	7 (2,1)	5 (2,7)	0	0 (0)	2 (4,5)
Obligate Anaerobier	14 (4,2)	10 (5,5)	1 (1,6)	3 (6,1)	0 (0)
Candida species (%)	22 (6,5)	17 (9,4)	2 (3,3)	3 (6,1)	0 (0)

Tabelle 3: Erregerspektrum nach Infektionsfokus, ^a Kontamination = Kultureller

Einzelnachweis eines Keimes der Hautflora (z.B. Staph. epidermidis) als negative Blutkultur gewertet

4.2.2 Blutkulturpositivität

Die Patienten mit Infektionsfokus Urogenitaltrakt (54,3 %, 95 %-CI 41,9 - 66,3) und Knochen/Weichteile (47,1 %, 95 %-CI 36,1 - 58,2) hatten eine signifikant höhere Blutkulturpositivität, als solche mit Fokus im Bereich des Abdomens (26,9 %; 95 %-CI 23 - 31,2) und der Atemwege (24,4 %; 95 %-CI 18,5 - 31; $p < 0.001$). In Abbildung 6 sind die Unterschiede in der Positivität und dem Gramverhalten der nachgewiesenen Erreger dargestellt.

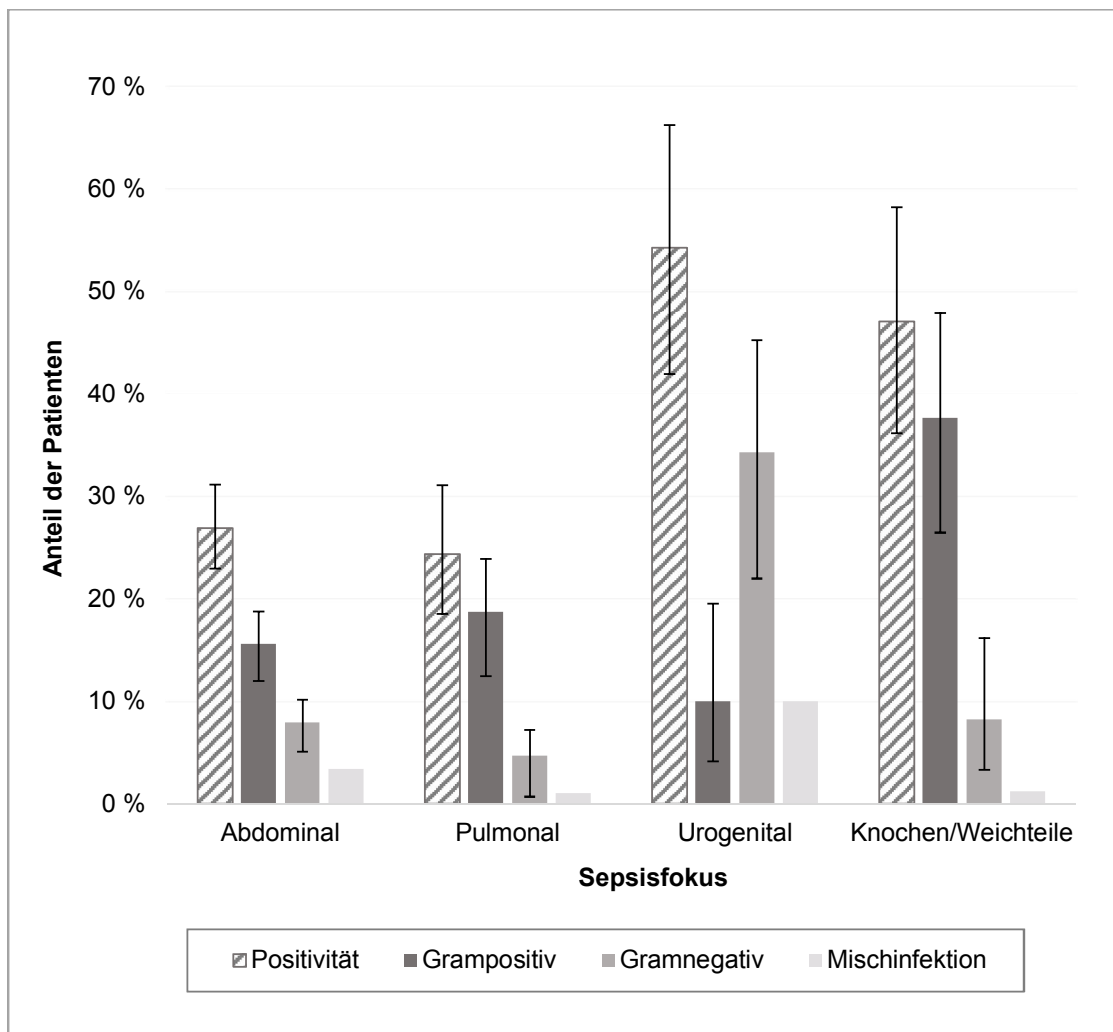


Abbildung 6: Blutkulturpositivität und Gramverhalten der nachgewiesenen Erreger nach Infektionsfokus, Darstellung der Balken mit exaktem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper and Pearson (bei der Kategorie „Mischinfektion“ im Sinne der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)

4.2.3 Antibiotikatherapie vor Blutkulturabnahme

Unsere Analysen zeigen, dass 68 % der Blutkulturen unter Antibiotika-Therapie abgenommen wurden. Der Anteil an Blutkulturabnahmen unter bestehender Therapie war bei Sepsispatienten mit abdominalem Fokus am höchsten und bei Patienten mit Fokus Knochen/Weichteile am niedrigsten ($p = 0.003$) (siehe Abbildung 7).

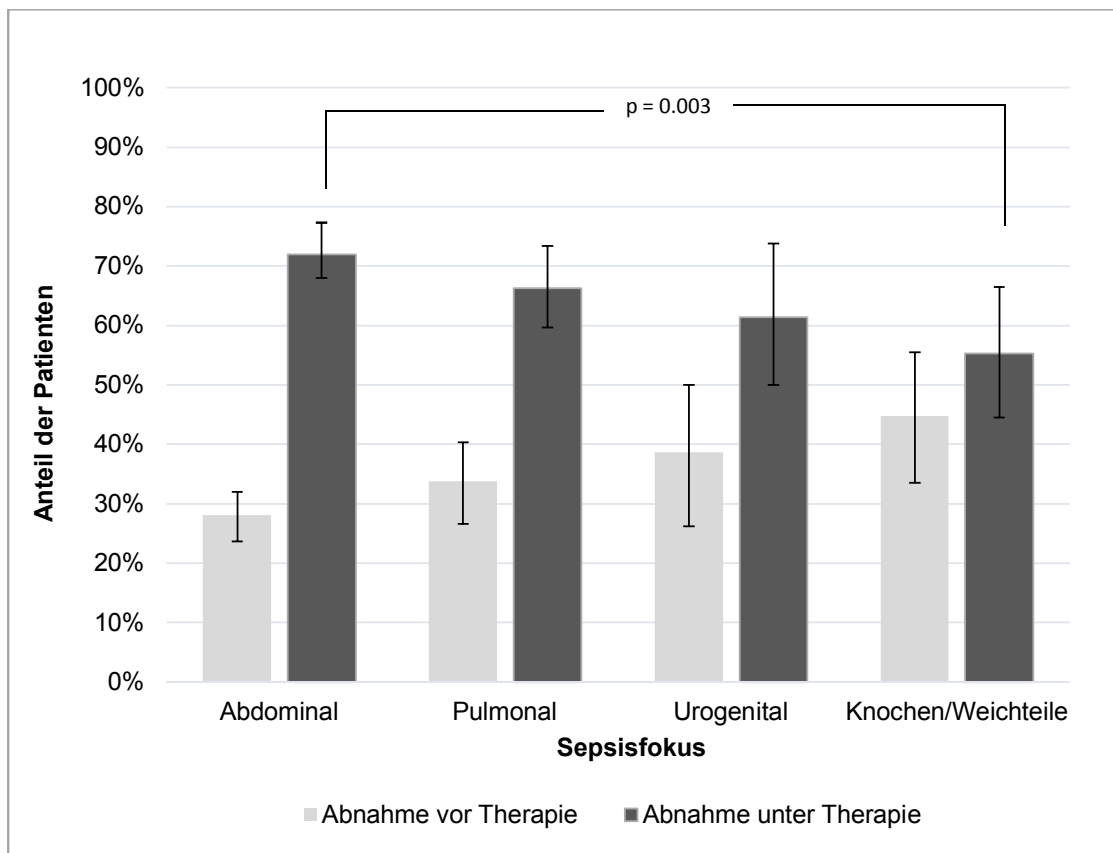


Abbildung 7: Häufigkeit der Abnahme von Blutkulturen vor und unter Antibiotika-Therapie, Darstellung der Balken mit exaktem 95%-Konfidenzintervall nach Clopper and Pearson

4.2.4 Blutkulturdiagnostik zum Sepsiszeitpunkt

Die maximale Anzahl an abgenommenen Blutkultursets betrug 11, durchschnittlich wurden bei allen Patienten 2,5 Blutkultursets (bestehend aus einer aeroben und einer anaeroben Flasche) im Zeitraum – 36 h/ + 36h zum Sepsiszeitpunkt abgenommen. Bei Patienten mit Fokus im Bereich Knochen/Weichteile wurde häufiger nur ein Blutkulturset abgenommen als bei Patienten der Gruppe Abdomen ($p = 0.036$) und Atemwege ($p = 0.019$) (siehe Abbildung 8).

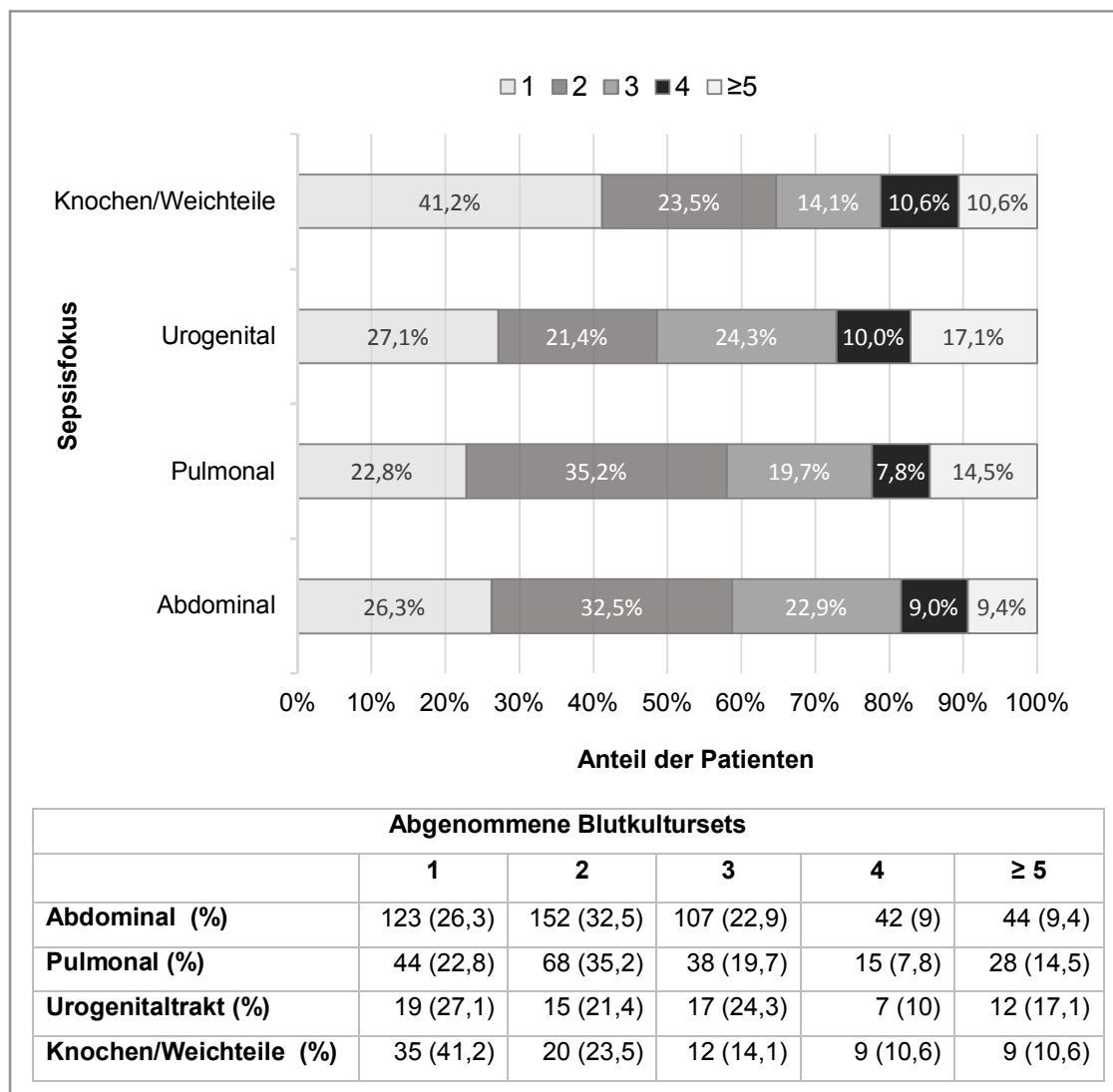


Abbildung 8: Vergleich der Anzahl an abgenommenen Blutkultursets zum Sepsiszeitpunkt

4.2.5 Logistische Regressionsanalyse

Im ersten Schritt wurden alle unabhängigen Variablen mit möglichem Einfluss auf die Blutkulturpositivität in einem binären logistischen Regressionsmodell ausgewertet (siehe Tabelle 4). Anschließend wurde eine Rückwärtsselektion in sechs Schritten durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 5 dargestellt sind.

Unabhängige Variable	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,009	0,994 - 1,024	0.239
Abdomineller Fokus	Referenz		
Respiratorischer Fokus	1,025	0,629 - 1,671	0.921
Urogenitaler Fokus	2,603	1,397 - 4,852	0.003*
Knochen/Weichteile Fokus	2,098	1,202 - 3,659	0.009*
Abnahme unter Antibiotika-Therapie	0,435	0,299 - 0,632	<0.001*
Thrombozytenzahl	0,816	0,681 - 0,979	0.028*
Procalcitonin	1,121	1,037 - 1,211	0.004*
Fieber	1,044	0,702 - 1,554	0.831
Leukozytose	1,121	0,760 - 1,653	0.566
Laktat	0,963	0,799 - 1,161	0.696
Septischer Schock	0,886	0,565 - 1,391	0.600

Tabelle 4: Logistisches Regressionsmodell ohne Variablenselektion;

Logarithmierung von Procalcitonin, Thrombozytenzahl und Laktat zur Basis 2

Die Auswertung des ersten Modells zeigt, dass ein Sepsisfokus im Bereich des Urogenitaltrakts ($p = 0.003$) und Knochen/Weichteile ($p = 0.009$) unabhängig von den anderen Prädiktorvariablen einen positiven Einfluss auf die Positivität der Blutkultur hat. Im Gegensatz dazu hat die Abnahme der Blutkultur unter vorheriger Gabe von Antibiotika einen negativen Einfluss auf die Positivität ($p < 0.001$). In Bezug auf die Laborwerte lässt sich sagen, dass ein erhöhter Procalcitonin-Wert zum Sepsisbeginn einen positiven Zusammenhang mit der Positivität aufweist ($p = 0.004$). Außerdem ist eine erniedrigte Thrombozytenzahl prädiktorisch für blutkulturpositive Patienten ($p = 0.028$).

Unabhängige Variable	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Abdomineller Fokus	Referenz		
Respiratorischer Fokus	1,059	0,659 - 1,702	0.812
Urogenitaler Fokus	2,608	1,408 - 4,828	0.002*
Knochen/Weichteile Fokus	2,136	1,233 - 3,702	0.007*
Abnahme unter Therapie	0,434	0,299 - 0,630	<0.001*
Thrombozytenzahl	0,811	0,681 - 0,967	0.019*
Procalcitonin	1,121	1,037 - 1,211	0.005*

Tabelle 5: Logistisches Regressionsmodell mit Rückwärtsselektion (Likelihood-Ratio)

Auch nach Ausschluss von Variablen mit geringem Vorhersagewert zeigen die Fokusgruppen Urogenitaltrakt und Knochen/Weichteile einen signifikant positiven Einfluss auf die Blutkulturpositivität zum Sepsiszeitpunkt (siehe Abbildung 9).

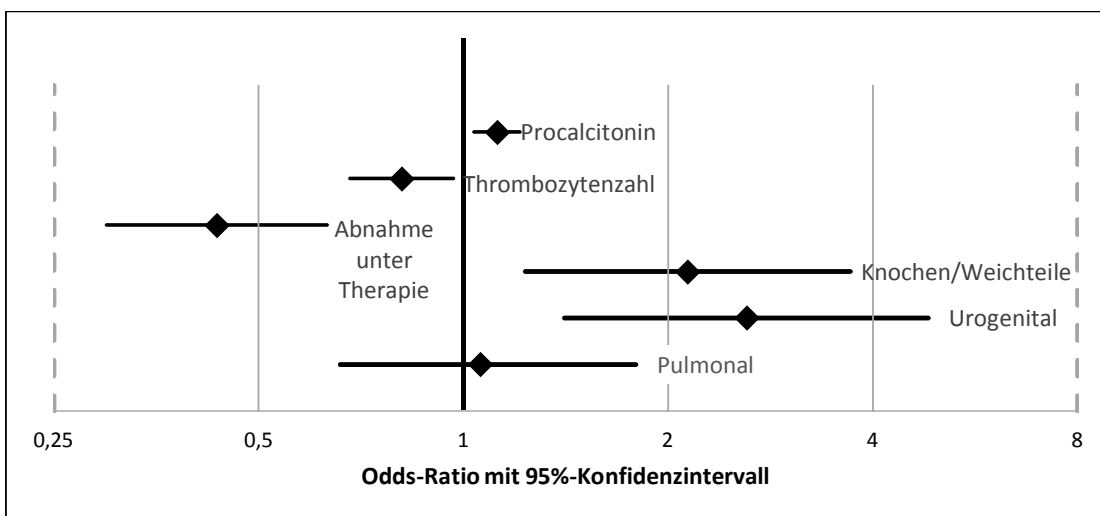


Abbildung 9: Forest Plot zur Darstellung des Zusammenhangs der Prädiktorvariablen mit der Blutkulturpositivität

4.3 Unterscheidet sich zum Sepsisbeginn bei unterschiedlichen Sepsisfokussen das initiale Organversagen?

Die Unterschiede zwischen den Gruppen in Hinblick auf das Auftreten von Organdysfunktionen zum Sepsiszeitpunkt sind in Abbildung 10 dargestellt. Der Großteil der Patienten erlitt eine respiratorische und kardiovaskuläre Dysfunktion, wobei das Versagen der Niere, des Gerinnungssystems und der Leber verhältnismäßig seltener auftraten. Eine renale Dysfunktion war bei Patienten mit Urosepsis signifikant häufiger (48,5 %; 95 %-CI 36,2 - 61) als bei den anderen Gruppen ($p < 0.001$). Des Weiteren war der Anteil an Patienten mit Leberversagen in der Gruppe Abdomen am größten (18,2 %; 95 %-CI 14,7 - 22; $p = 0.031$). Im Vergleich zu den anderen Fokussen erlitten mehr Patienten mit pulmonalem Fokus ein respiratorisches Versagen (86,3 %; 95 %-CI 80,5 - 91; $p < 0.001$). Auch in Bezug auf die Dysfunktion des kardiovaskulären Systems gab es Unterschiede. So war der Anteil an diesem Organversagen bei der abdominellen (89,2 %; 95 %-CI 86 - 92) und urogenitalen Gruppe (84,6 %; 95 %-CI 73,5 - 92,3) signifikant höher als in den anderen Gruppen ($p < 0.001$).

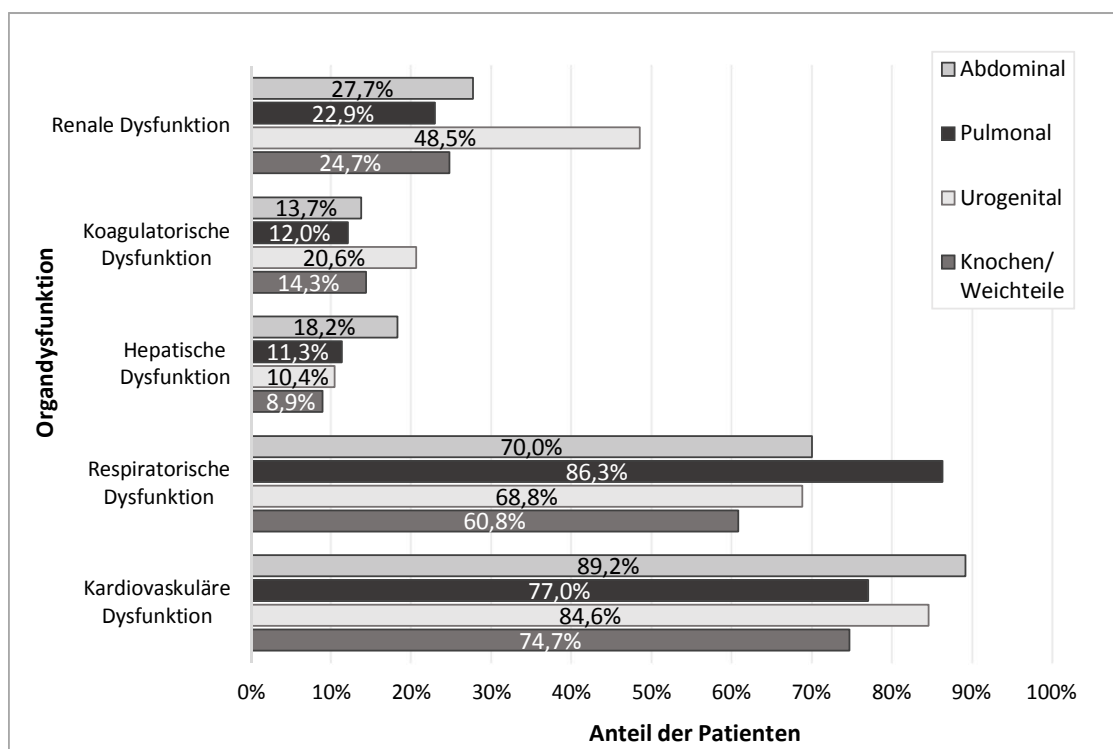


Abbildung 10: Fokusbezogene Unterschiede in der Häufigkeit von Organdysfunktionen zum Sepsiszeitpunkt

4.4 Welchen Einfluss haben unterschiedliche Sepsisfokusse auf den Umfang und den Schweregrad des Organversagens?

Der höchste SOFA-Score eines Patienten lag bei 16 Punkten, der Gesamtdurchschnitt bei 7 Punkten ($\pm 2,8$). Es konnten signifikante Unterschiede zwischen den Fokusgruppen in Hinblick auf die SOFA-Score Ergebnisse zum Sepsiszeitpunkt beobachtet werden. Patienten mit Fokus Knochen/Weichteile hatten einen um 0,9 Punkte geringeren Gesamtscore als Patienten mit abdominellem Fokus ($p = 0.043$). Die restlichen Gesamt-SOFA-Scores waren vergleichbar. Im Gegensatz dazu zeigten sich deutlichere Unterschiede hinsichtlich der organspezifischen SOFA-Sub-Scores und Organdysfunktionen (siehe Abbildung 11).

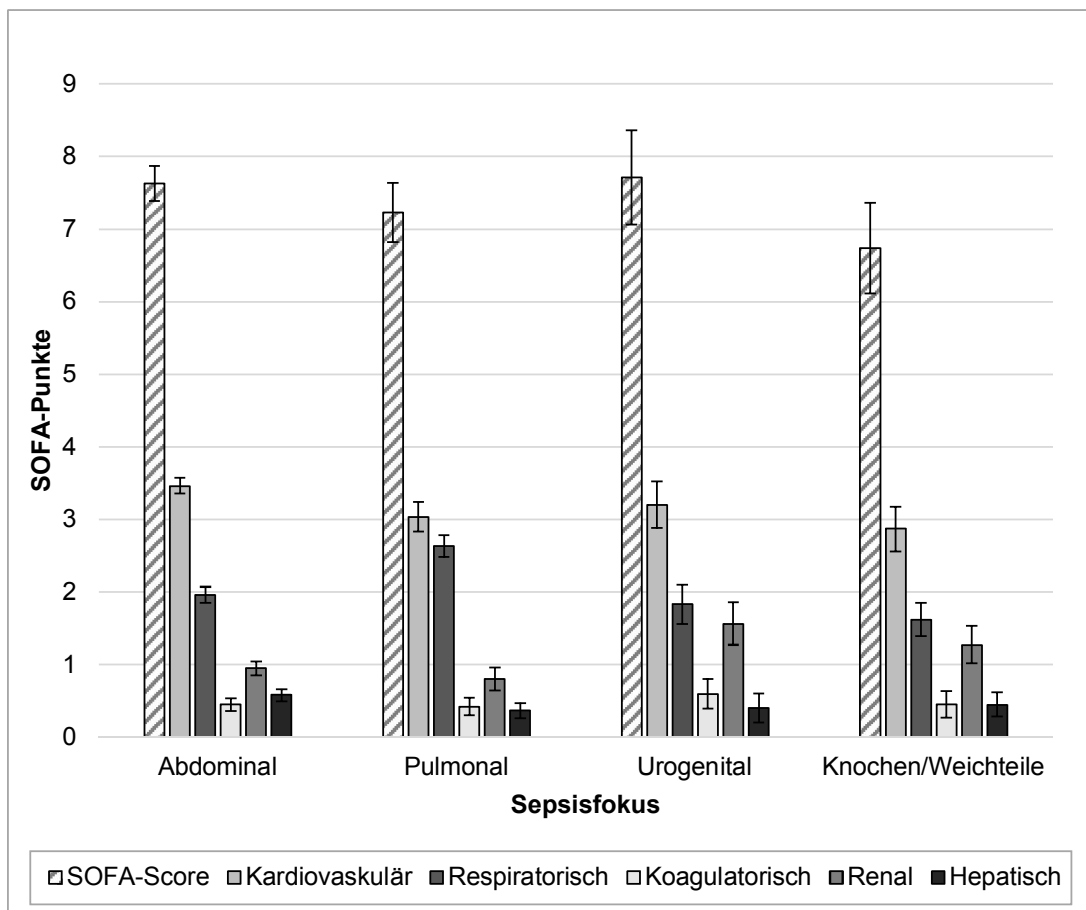


Abbildung 11: Vergleich der durchschnittlichen SOFA-Scores und Sub-Scores zwischen den Sepsisfokussen

Der pulmonale SOFA-Subscore war bei Patienten mit respiratorischem Sepsisfokus signifikant höher als bei den anderen Gruppen ($p < 0.001$) (siehe Abbildung 12).

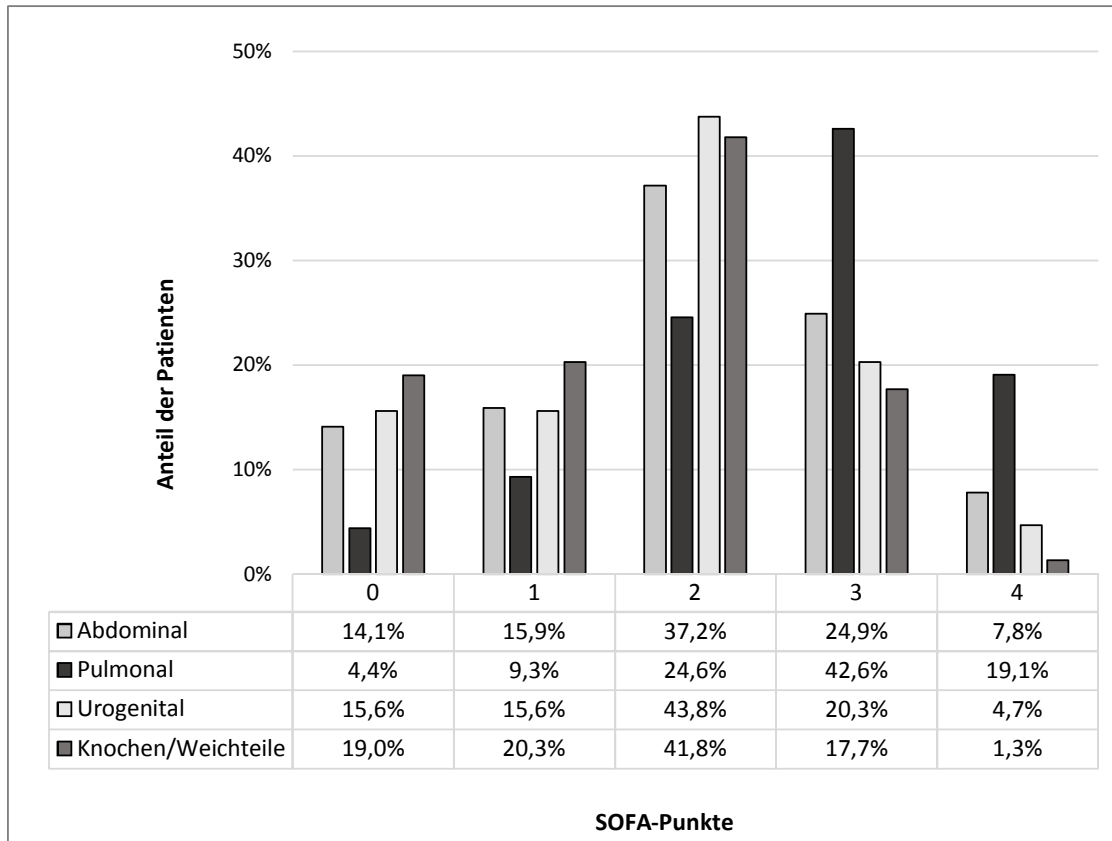


Abbildung 12: Pulmonaler SOFA-Subscore

Patienten mit abdomineller Sepsis erhielten durchschnittlich $0,43 (\pm 1,1)$ SOFA-Punkte mehr im kardiovaskulären Score als Patienten mit respiratorischer Sepsis ($p = 0.002$) und $0,59 (\pm 1,4)$ SOFA-Punkte mehr als der Fokus Knochen/Weichteile ($p = 0.003$) (siehe Abbildung 13). Darüber hinaus lagen die Bilirubin-Konzentrationen der Patienten aus der Gruppe Abdomen im Schnitt um $8,8 \mu\text{mol/l}$ höher (95 %-CI $0,3 - 17,4$) als beim pulmonalen Fokus und somit auch der hepatische SOFA-Score um $0,2$ Punkte (95 %-CI $0,04 - 0,4$; $p = 0.011$).

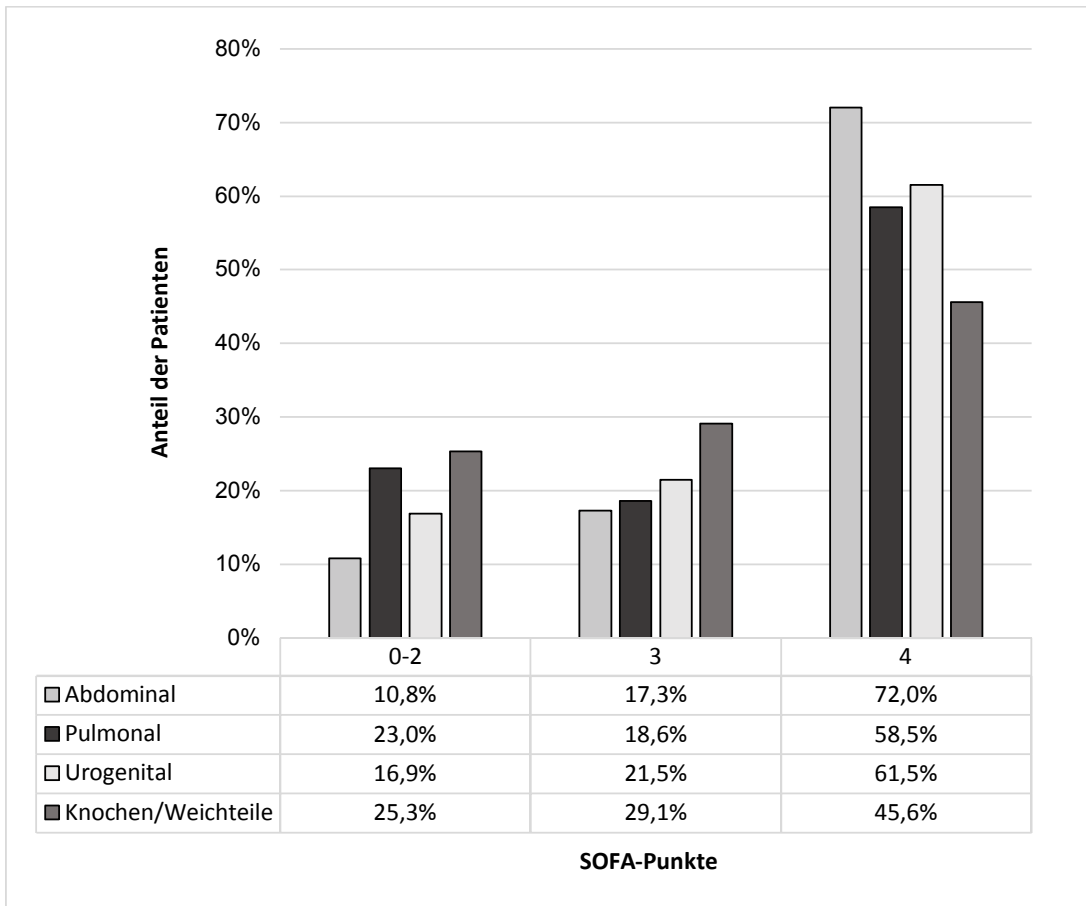


Abbildung 13: Kardiovaskulärer SOFA-Subscore

In Abbildung 14 sind die Unterschiede in den SOFA-Scores der Nierenfunktion dargestellt. Der renale Sub-Score war bei Patienten mit Urosepsis signifikant höher ($1,56 \pm 1,2$) als bei der Gruppe Abdomen ($0,95 \pm 1,1$) und Atemwege ($0,8 \pm 1.1$) ($p < 0.001$).

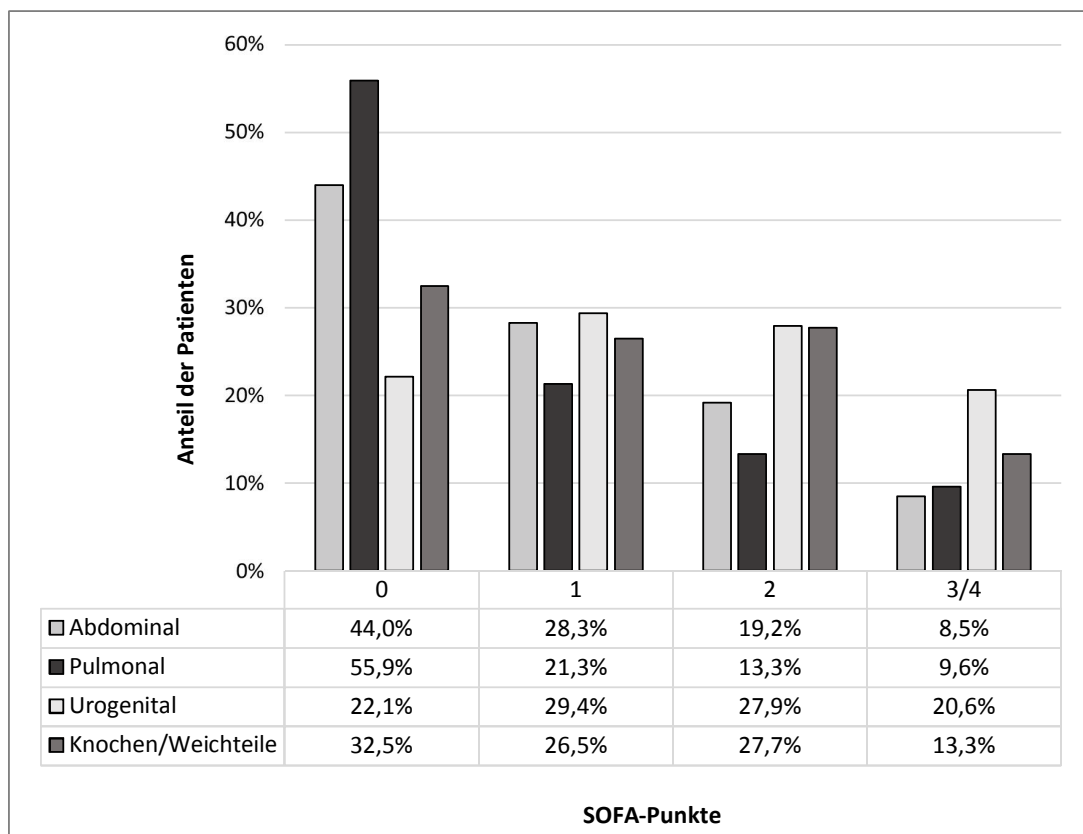


Abbildung 14: Renaler SOFA-Subscore

4.5 Unterscheiden sich zum Sepsisbeginn bei unterschiedlichen Sepsisfokussen weitere Laborparameter des Blutbildes?

Im Rahmen dieser Dissertation wurden sämtliche Laborwerte der Patienten im Zeitraum - 24 h / + 4 h zum Sepsiszeitpunkt ausgewertet. Die Analyse zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf organ- und infektassoziierte Parameter. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 und Abbildung 15 dargestellt.

Sepsisfokus Abdomen

Im Vergleich zur respiratorischen Gruppe stiegen die Laktatkonzentrationen bei Patienten mit abdominellem Fokus zum Sepsiszeitpunkt höher an (4 mmol/l \pm 3,3 vs. 2,8 mmol/l \pm 2,4; $p < 0.001$). Außerdem fielen die Albumin-Konzentrationen bei dem abdominellen Fokus häufiger unter 15 g/l als bei Patienten mit respiratorischem Fokus (20,4 % vs. 9,8 %; $p = 0.007$). Patienten mit abdomineller Sepsis hatten mehr als dreimal häufiger eine Leukopenie als Patienten mit Fokus im Bereich der Knochen und Weichteile (17,1 % vs. 4,8 %; $p = 0.002$). Außerdem traten hier signifikant häufiger pathologisch erhöhte Bilirubinwerte auf ($p = 0.035$).

Sepsisfokus Atemwege

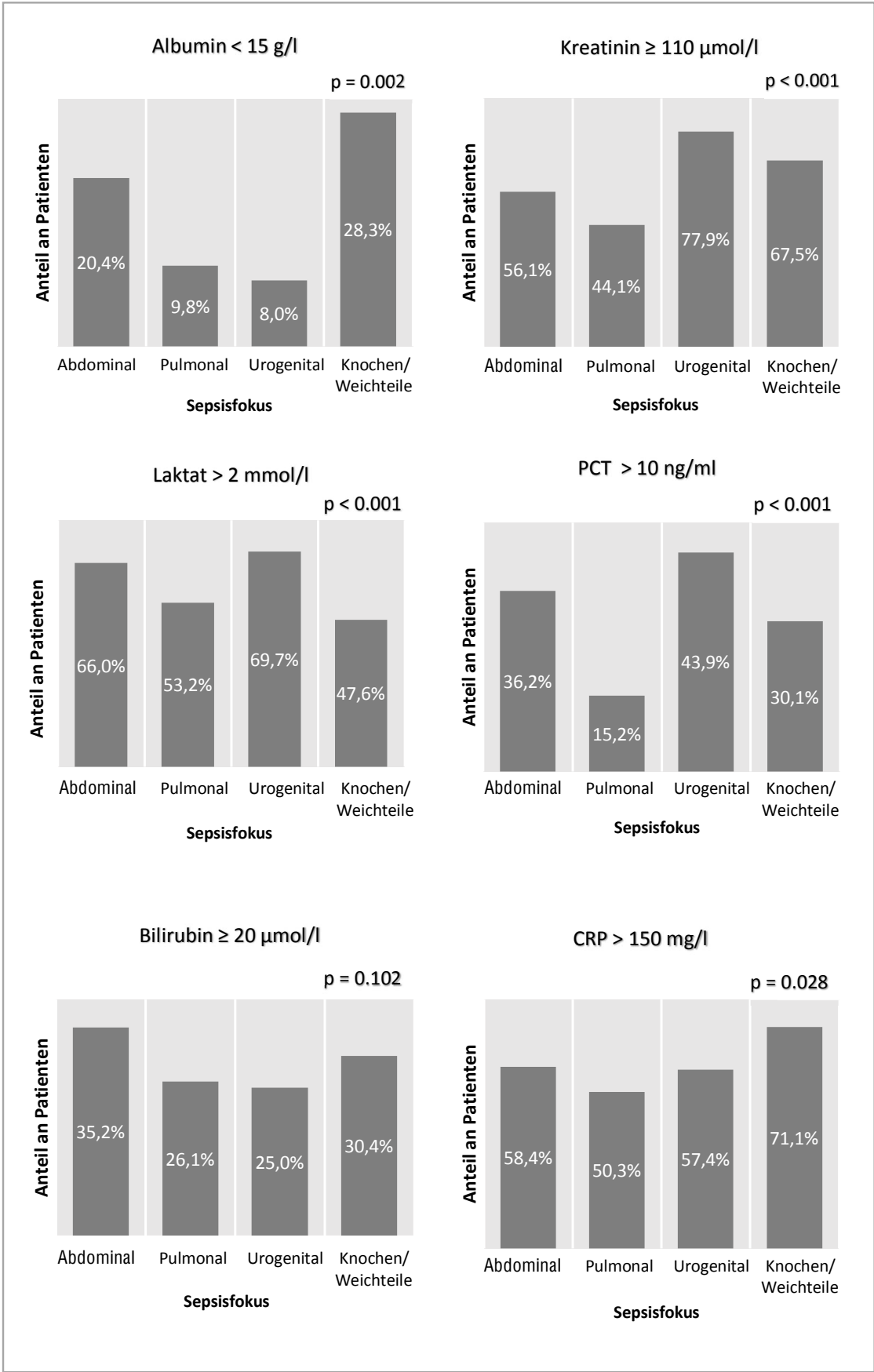
Insgesamt zeigten die Laborergebnisse von Patienten mit respiratorischer Sepsis seltener Auffälligkeiten zu Beginn der Sepsis. In der Gruppe traten niedrigere Laktat-, PCT-, CRP-, Bilirubin- und Kreatininspiegel und die höchsten Werte in Bezug auf Albumin und Quick auf.

Sepsisfokus Urogenital

Die Urosepsis war mit höheren Kreatininwerten assoziiert als der abdominelle (241 $\mu\text{mol/l} \pm 246,7$ vs. 151,2 $\mu\text{mol/l} \pm 108,2$; $p = 0.002$) und respiratorische Fokus (241 $\mu\text{mol/l} \pm 246,7$ vs. 145 $\mu\text{mol/l} \pm 134,2$; $p = 0.001$). Im Vergleich zu Patienten mit respiratorischer Sepsis waren höhere Laktatwerte auffällig (4,2 $\text{mmol/l} \pm 3,8$ vs. 2,8 $\text{mmol/l} \pm 2,4$; $p = 0.021$). Patienten mit urogenitalem Fokus hatten außerdem signifikant höhere Procalcitonin-Konzentrationen ($p < 0.001$). Es erreichten 43,9 % (95 %-CI 30,7 - 57,6) der Patienten zum Beginn der Sepsis einen PCT-Wert > 10 ng/ml, im Vergleich zu nur 15,2 % (95 %-CI 9,8 - 22,1) der pulmonalen Gruppe ($p < 0.001$). Außerdem zeigten mehr als doppelt so viele Patienten mit Urosepsis eine erhöhte INR über 1,2 (38,3 %; 95 %-CI 24,5 - 53,6; vs. 18,4 %; 95 %-CI 12,3 - 25,9; $p < 0.001$).

Sepsisfokus Knochen/Weichteile

Für diesen Fokus waren hohe CRP-Konzentrationen charakteristisch. Alle Patienten erreichten zum Sepsisbeginn bereits Werte $> 5,0$ mg/l. Bei 71,1 % (95 %-CI 59,5 – 80,9) der Patienten stiegen die CRP-Werte auf ≥ 150 mg/l ($p = 0.028$). Des Weiteren fiel das Albumin bei 28,3 % der Patienten unter 15 g/l und somit signifikant häufiger als bei den anderen Gruppen ($p = 0.002$). Außerdem traten im Vergleich zum respiratorischen Fokus häufiger erhöhte Kreatininwerte > 110 $\mu\text{mol/l}$ auf.



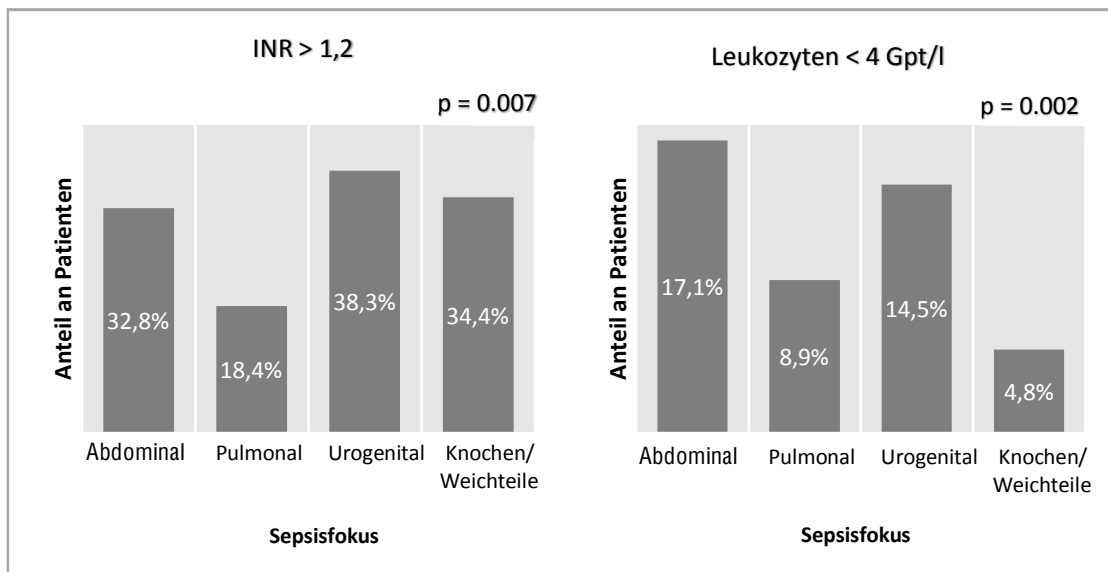


Abbildung 15: Häufigkeit von pathologischen Laborwerten zum Sepsiszeitpunkt, Kreatinin Grenzwert nach SOFA-Score-Kriterien, Laktat nach Sepsis-3-Definition, INR nach klinikinterner Laborreferenz

	Gesamt n = 816	Abdomen n = 468	Pulmonal n = 193	Urogenital n = 70	Knochen/ Weichteile n = 85	p-Wert
Bilirubin > 17 µmol/l (%)	314/781 (40,2)	202/458 (44,1)	59/176 (33,5)	21/68 (30,9)	32/79 (40,5)	0.035
Kreatinin > 97 µmol/l (%)	513/799 (64,2)	293/460 (63,7)	100/188 (53,2)	55/68 (80,9)	65/83 (78,3)	< 0.001
PLT < 140 Gpt/l (%)	192/805 (23,9)	105/461 (22,8)	40/192 (20,8)	24/68 (35,3)	23/84 (27,4)	0.081
Quick < 70 % (%)	392/796 (49,2)	246/458 (53,7)	67/188 (35,6)	37/68 (54,4)	42/82 (51,2)	< 0.001
Albumin < 34 g/l (%)	595/611 (97,4)	372/378 (98,4)	113/123 (91,9)	50/50 (100)	60/60 (100)	< 0.001
apTT > 33 s (%)	257/792 (32,4)	156/454 (34,4)	53/188 (28,2)	22/68 (32,4)	26/82 (31,7)	0.506
PCT > 0,5 ng/ml (%)	550/640 (85,9)	322/365 (88,2)	111/145 (76,6)	53/57 (93)	64/73 (87,7)	0.002
CRP > 5,0 mg/l (%)	693/698 (99,3)	403/406 (99,3)	154/155 (99,4)	60/61 (98,4)	76/76 (100)	0.731
INR > 1,2 (%)	177/588 (30,1)	112/341 (32,8)	25/136 (18,4)	18/47 (38,3)	22/64 (34,4)	0.007
Hämatokrit < 0,4 (%)	693/803 (86,3)	399/460 (86,7)	159/191 (83,2)	58/68 (85,3)	77/84 (91,7)	0.297
Laktat > 2 mmol/l (%)	488/795 (61,4)	303/459 (66)	99/186 (53,2)	46/66 (69,7)	40/84 (47,6)	< 0.001
Leukozyten < 4,3 Gpt/l (%)	116/806 (14,4)	84/461 (18,2)	17/192 (8,9)	10/69 (14,5)	5/84 (6)	0.002
Leukozyten > 10 Gpt/l (%)	590/806 (73,2)	322/461 (69,8)	147/192 (76,6)	54/69 (78,3)	17/67 (79,8)	0.090

Tabelle 6: Vergleich der Patientenanteile mit pathologischen Laborwerten zwischen den Fokusgruppen, Darstellung der relativen Anteile mit Prozentsätzen

4.6 Unterscheiden sich bei unterschiedlichen Sepsisfokussen die SIRS-Kriterien?

Im Durchschnitt wurden 3,1 (\pm 0,8) der 4 SIRS-Kriterien erfüllt. Bei Patienten mit respiratorischer Sepsis trat häufiger Fieber auf (50,3 %; 95 %-CI 43 - 57,5) als in den Gruppen Abdomen (25,2 %; 95 %-CI 21,3 - 29,4; $p < 0.001$) und Knochen/Weichteile (31,8 %; 95 %-CI 22,1 - 42,8; $p = 0.007$) (siehe Tabelle 7). Auf der anderen Seite entwickelten Patienten mit abdomineller Sepsis am häufigsten eine Hypothermie (48,3 %; 95 %-CI 43,7 - 52,9, $p < 0.001$). Zum Sepsiszeitpunkt konnte bei 88,1 % (95 %-CI 82,7 - 92,3) der Patienten mit respiratorischem Fokus eine Tachypnoe diagnostiziert werden und somit häufiger als bei Patienten mit abdominellem Fokus (77,8 %; 95 %-CI 73,7 - 81,5; $p = 0.005$) und Fokus im Bereich Knochen/Weichteile (71,8 %, 95 %-CI 61 - 81; $p = 0.002$). Außerdem trat bei Patienten mit Sepsis durch abdominelle Infektion häufiger eine Leukopenie auf (16,9 %; 95 %-CI 13,6 - 20,6) als bei solchen mit respiratorischer Infektion (8,8 %; 95 %-CI 5,2 - 13,7; $p = 0.007$) und Knochen/Weichteilinfektion (4,7 %; 95 %-CI 1,3 - 11,6; $p = 0.003$).

SIRS-Kriterien	Gesamt (n = 816)	Abdominal (n = 468)	Pulmonal (n = 193)	Urogenital (n = 70)	Knochen/ Weichteile (n = 85)	p - Wert
Tachykardie (%)	687 (84,2)	402 (85,9)	159 (82,4)	59 (84,3)	67 (78,8)	0.350
Tachypnoe (%)	651 (79,8)	364 (77,8)	170 (88,1)	56 (80)	61 (71,8)	0.009
Temperatur (%)						
Hypothermie	338 (41,4)	226 (48,3)	54 (28)	22 (31,4)	36 (42,4)	< 0.001
Fieber	272 (33,3)	118 (25,2)	97 (50,3)	30 (42,9)	27 (31,8)	< 0.001
Leukozyten (%)						
Leukozytose	522 (64)	286 (61,1)	129 (66,8)	49 (70)	58 (68,2)	0.278
Leukopenie	110 (13,5)	79 (16,9)	17 (8,8)	10 (14,3)	4 (4,7)	0.003

Tabelle 7: Vergleich der SIRS-Kriterien

4.7 Unterscheiden sich bei unterschiedlichen Sepsisfokussen die Liegedauer oder die Sterblichkeit?

Die mediane Liegedauer auf der Intensivstation betrug 9,5 Tage [4-22] und die Krankenhausliegedauer 28 Tage [15-46]. Patienten mit pulmonalem Fokus lagen mehr als doppelt so lange auf der Intensivstation wie Patienten mit urogenitalem Fokus (12,4 Tage vs. 5,4 Tage, $p = 0.001$). Hinsichtlich der Krankenhausliegedauer bestand zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. In unserem Kollektiv war die Krankenhausliegedauer bei Patienten mit Urosepsis ca. 10 Tage kürzer als bei den anderen Gruppen. Die Sterblichkeit auf der Intensivstation nach 90 Tagen war bei der urogenitalen Gruppe mit 27,1 % (95 %-CI 17,23 - 36,9) am geringsten, der Gruppenvergleich verfehlte knapp die Signifikanz ($p = 0.087$).

Insgesamt lässt sich sagen, dass der urogenitale Fokus in unserer Kohorte mit dem besten Outcome hinsichtlich der Liegedauer und der Sterblichkeit assoziiert war, wohingegen Patienten mit respiratorischer Sepsis die höchste Letalität und Liegedauer aufwiesen (siehe Tabelle 8).

Outcome	Gesamt (n=816)	Abdominal (n = 468)	Pulmonal (n = 193)	Urogenital (n = 70)	Knochen/ Weichteile (n = 85)	p - Wert
Letalität (%)						
Tag 28	226 (27,7)	131 (28)	58 (30,1)	15 (21,4)	22 (25,9)	0.665
Tag 90	309 (37,9)	178 (38)	85 (44)	19 (27,1)	27 (31,8)	0.087
Mediane Liegedauer (d) [IQR]						
Intensivstation	9,5 [4-22]	9,2 [3,8-20,1]	12,4 [4,3-26,1]	5,4 [2,3-14,3]	9,2 [3,9-26,8]	0.001
Krankenhaus	28 [15-46]	28 [16-45]	28 [16-51]	19 [11-35,5]	29 [14.5-21,5]	0.062

Tabelle 8: Outcome

5 DISKUSSION

Das Ziel dieser Dissertation war eine umfangreiche Charakterisierung der Sepsis nach dem Fokus der Infektion. Dabei erfolgte anhand einer umfangreichen Stichprobe von 816 Patienten erstmalig eine fokusbezogene Auswertung von klinischen, laborchemischen und mikrobiologischen Daten unmittelbar zum Sepsiszeitpunkt. Aus dem umfassenden Vergleich der vier bedeutendsten Sepsisfokusse resultierten zahlreiche Hypothesen in diversen Richtungen, die in zukünftigen Studien vertieft und überprüft werden können. Darin liegt ein besonderer Wert dieser Arbeit.

5.1 Ergebnisdiskussion

5.1.1 Kohorte

Der Schwerpunkt wurde auf die bedeutendsten Infektionsquellen der Sepsis – Abdomen, Respirationstrakt, Urogenitaltrakt, Knochen und Weichteile - gelegt [8, 57]. Im Gegensatz zu anderen Publikationen war der Anteil an Patienten mit abdominellem Fokus in unserer Kohorte größer als der von Patienten mit respiratorischer Sepsis [8, 49]. Dies lässt sich unter anderem durch den chirurgischen Charakter unserer Intensivstation erklären, auf der ein Großteil der Patienten mit akuten intraabdominellen Erkrankungen behandelt wird.

Sowohl nach Sepsis-1 als auch nach Sepsis-3 Diagnosekriterien erlitten mehr Patienten mit abdominellem und urogenitalem Fokus einen septischen Schock als die anderen beiden Fokusgruppen. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe von Abe et al. Der septische Schock trat hier bei 72 % der abdominellen und 70 % der urogenitalen Gruppe auf [51]. Unter Anwendung der Diagnosekriterien der Sepsis-3-Definition sank der Anteil an Patienten mit septischem Schock und war bei Patienten mit urogenitalem Fokus größer als bei Patienten der abdominellen Gruppe. Dies lässt sich durch die Ergänzung des Laktats in der Sepsis-3-Definition erklären, da bei Patienten mit Urosepsis am häufigsten ein Wert von > 2 mmol/l zum Sepsiszeitpunkt nachgewiesen wurde (70 % vs. 66%).

5.1.2 Mikrobiologische Unterschiede

Der Einfluss des Sepsisfokus auf die Blutkulturpositivität war bis heute nur Gegenstand sehr weniger wissenschaftlicher Arbeiten [23, 51]. Die vorliegende Dissertation liefert wertvolle Erkenntnisse in Bezug auf den Zusammenhang der Blutkulturpositivität und des Erregerspektrums mit dem Fokus der Sepsis.

Die durchschnittliche Blutkulturpositivität aller Patienten lag in unserer Kohorte bei 31 %. Im Gruppenvergleich war der Fokus Urogenitaltrakt mit der höchsten Positivitätsrate von 54 % assoziiert, dicht gefolgt vom Fokus Knochen/Weichteile mit 47 %. Diese Ergebnisse sind mit der INSEP-Studie vergleichbar, in der die Gesamtpositivität 30 % betrug und die Urosepsis ebenfalls die höchste Nachweisrate aufwies [8]. Auch in der Studie von Abe et al. erreichte die urogenitale Gruppe die höchste Positivitätsrate mit 74 %, der Fokus Knochen/Weichteile lag bei 58% [51]. Darüber hinaus konnte im Rahmen der vorliegenden Dissertation der Einfluss der Fokusgruppen Urogenitaltrakt und Knochen/Weichteile auf die Blutkulturpositivität mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells gezeigt werden (siehe Tabelle 5).

Auf der anderen Seite war die Blutkulturpositivität bei Patienten mit abdomineller und respiratorischer Sepsis signifikant niedriger als bei den Fokussen Urogenitaltrakt und Knochen/Weichteile. Zu diesem Ergebnis kamen auch weitere Studien [23, 58]. Ein Grund für die niedrige Nachweisrate bei abdomineller und respiratorischer Sepsis in unserer Kohorte könnte der hohe Anteil an Blutkulturentnahmen nach begonnener Antibiotikatherapie sein. Scheer et al. konnten in einer Greifswalder Studie den negativen Einfluss von Antibiotika auf den Erregernachweis in Blutkulturen zum Beginn der Sepsis nachweisen [59].

Interessanterweise waren die Fokusse mit den höchsten Blutkulturpositivitätsraten (Urogenitaltrakt und Knochen/Weichteile) mit dem besten Outcome assoziiert. Eine Hypothese für die niedrigere Sterblichkeit dieser Patienten ist, dass bereits zum Sepsiszeitpunkt die Abnahme von Blutkulturen vor der initialen Antibiotikatherapie erfolgte (z.B. durch Qualitätsmanagement-Maßnahmen). Dadurch konnten die ursächlichen Erreger häufiger nachgewiesen und die Therapie erregerspezifisch angepasst werden, weswegen der Therapieerfolg insgesamt größer war.

Im Gegensatz dazu beobachteten Phua et al. bei Patienten mit positiven Blutkulturen eine höhere Sterblichkeit als bei Patienten mit negativen Blutkulturen [60]. Möglicherweise führte die geringer ausgeprägte Bakteriämie bei diesen Patienten zu einem milderem Krankheitsverlauf. Darüber hinaus wurde auch hier eine schnelle Therapie, möglicherweise schon vor Blutkulturentnahme begonnen, was in einer geringeren Sterblichkeit resultierte.

In einer Publikation von Sigakis et al. zeigte der Vergleich von 9288 kultur-negativen mit 1105 kultur-positiven Sepsispatienten hingegen keine Unterschiede in der Letalität, ähnlich wie in anderen Studien [61-63].

Zusammenfassend kamen die Studien in Hinblick auf den Zusammenhang von Blutkulturpositivität und Letalität zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass in den studienteilnehmenden Krankenhäusern Unterschiede im Qualitätsmanagement vorlagen. Möglicherweise hat nicht nur die Blutkulturpositivität selbst einen Einfluss auf das Outcome, sondern auch das klinische Management zum Sepsiszeitpunkt, das mit dem positiven Kulturergebnis einhergeht. So konnte zum Beispiel in Greifswald gezeigt werden, dass durch das etablierte Qualitätsmanagementprojekt „Sepsisdialog“ die Sterblichkeit von Sepsispatienten durch die Optimierung der mikrobiologischen Diagnostik, intensive Schulungsprogramme und eine schnelle Erstbehandlung von Sepsispatienten stark gesenkt werden konnte [64].

5.1.3 Laborchemische Unterschiede

Es zeigten sich bereits zum Beginn der Sepsis signifikante Unterschiede in den Laborergebnissen zwischen den Fokusgruppen. Nach unserem Kenntnisstand existiert bis heute keine vergleichbare Studie, in der die Laborwerte zum Sepsisbeginn basierend auf dem Fokus der Sepsis in diesem Umfang verglichen wurden.

Insgesamt traten zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose bei Patienten mit respiratorischem Fokus deutlich seltener pathologische Laborwerte auf als bei den anderen Gruppen. Beispielsweise stieg der Procalcitoninspiegel nur bei 15 % dieser Patienten auf über 10 ng/ml an, im Vergleich zu 44 % der Patienten mit urogenitalem Fokus.

Auch der Anteil an Patienten mit erhöhtem CRP war in der respiratorischen Gruppe am niedrigsten. Der verhältnismäßig seltene Anstieg dieser Entzündungsparameter in Kombination mit der geringsten Blutkulturpositivitätsrate könnte eine Erklärung für das schlechte Outcome dieser Fokusgruppe sein, da dadurch die Diagnosestellung erschwert ist und sich die Zeit bis zum Therapiebeginn verlängert.

Die Urosepsis war hingegen mit den höchsten Kreatinin-, INR- und PCT-Konzentrationen assoziiert, auch der Anteil an Patienten mit einer Leukopenie (Leukozytenzahl < 4 Gpt/l) war höher als beim Fokus Respirationstrakt und Knochen/Weichteile. Van Nieuwkoop et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass eine PCT-Konzentration $\leq 0,25$ $\mu\text{g/l}$ eine Bakteriämie bei Patienten mit fieberhafter Urosepsis nahezu ausschließt [50]. Die hohen Kreatininwerte sind Ausdruck der renalen Dysfunktion, die bereits die Hälfte aller Patienten mit Urosepsis zum Sepsisbeginn entwickelten. Auch in Bezug auf die INR gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Patienten, bei denen die Sepsis durch eine Infektion im Urogenitaltrakt oder den Knochen und Weichteilen verursacht wurde, erreichten häufiger eine INR $>1,2$ als die abdominelle und respiratorische Gruppe.

Für Patienten mit Sepsisfokus Knochen/Weichteile waren pathologisch erniedrigte Albuminwerte < 15 g/l charakteristisch (28 % der Patienten). Im Vergleich dazu trat eine Hypoalbuminämie nur bei 8% in der urogenitalen Gruppe und in 10 % in der pulmonalen Gruppe auf. Eine durch Knochen/Weichteilinfektion verursachte Sepsis war außerdem mit den höchsten CRP-Konzentrationen assoziiert.

Bei 17 % der Patienten mit Fokus im Bereich des Abdomens fielen die Leukozytenzahlen zum Sepsisbeginn unter 4 Gpt/l und somit deutlich häufiger als bei den anderen Gruppen. Außerdem ging die abdominelle Sepsis in 18 % der Fälle mit einer hepatischen Dysfunktion einher, wodurch sich die erhöhten Bilirubinwerte dieser Gruppe erklären lassen.

Die für die Diagnose des septischen Schocks erforderliche Laktatkonzentration von > 2 mmol/l erfüllten 66 % der Patienten der abdominellen und 70 % der urogenitalen Gruppe. Im Gegensatz dazu stieg das Laktat zum Sepsiszeitpunkt nur bei 48 % der Patienten der Gruppe Knochen/Weichteile und 53 % in der pulmonalen Gruppe über > 2 mmol/l an.

Die Frage nach dem Zusammenhang der PCT-Konzentration mit dem Sepsisfokus bzw. ursächlichem Pathogen wurde bereits in verschiedenen Studien aufgegriffen [49, 65, 66]. In unserer Kohorte unterschieden sich die PCT-Level signifikant zwischen den Fokusgruppen. Die höchsten Werte wurden bei Patienten mit Urosepsis gemessen. Bei fast der Hälfte dieser Patienten zeigte das Labor zum Sepsiszeitpunkt PCT-Werte > 10 ng/ml. Auch die abdominale Sepsis war mit hohen PCT-Konzentrationen assoziiert, hier lag der Anteil an Patienten mit einem PCT-Wert > 10 ng/ml bei 36 %.

In der INSEP-Studie war die Urosepsis im Vergleich ebenfalls mit den signifikant höchsten PCT-Konzentrationen assoziiert [8]. Auch in der Studie von Rüdgel et al. erreichten die Fokuse Urogenitaltrakt und Abdomen doppelt so hohe PCT-Konzentrationen wie die Gruppen Respirationstrakt und Knochen/Weichteile [49]. Eine mögliche Erklärung dafür sind die unterschiedlichen Erregerspektren der verschiedenen Sepsisfokuse. Rüdgel et al. beschrieben höhere PCT-Level bei Nachweis von gramnegativen Erregern als bei grampositiven Erregern oder Candida-Infektionen. Diesen Zusammenhang erklären die Autoren durch die unterschiedlichen Signalkaskaden, die von gramnegativen und grampositiven Bakterien ausgelöst werden und durch die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen (IL-6, IL-8) einen Einfluss auf die PCT-Konzentration haben. Da die meisten gramnegativen Erreger in unserer Kohorte ebenfalls bei den Fokussen Urogenitaltrakt und Abdomen nachgewiesen wurden, wird diese Hypothese unterstützt. Der Zusammenhang von gramnegativen Erregern mit hohen PCT-Werten wurde darüber hinaus auch in weiteren Studien beschrieben [65, 66].

5.1.4 Klinische Unterschiede

5.1.4.1 SOFA-Score und Organdysfunktion

Zum Sepsiszeitpunkt konnten wir keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in Bezug auf den Gesamt-SOFA-Score zwischen den Fokusgruppen beobachten. Allerdings unterschieden sich die Patienten signifikant in den organspezifischen SOFA-Subscores zum Beginn der Sepsis. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Resultaten von Abe et al. [51].

Eine respiratorische Dysfunktion, gemessen am SOFA-Subscore „Lunge“, trat bei Patienten mit pulmonalem Sepsisfokus signifikant häufiger auf als bei den anderen Fokussen. Diese Beobachtung lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass die Lungenfunktion dieser Patienten bereits zu Beginn der Sepsis häufig durch die ursächliche Pneumonie eingeschränkt war.

Beim urogenitalen Fokus trat fast doppelt so häufig eine renale Dysfunktion auf wie bei den anderen Gruppen. Im Vergleich zu nur 9 % in der abdominellen und 10 % in der respiratorischen Gruppe erhielten 20 % der Patienten mit Urosepsis drei und vier Punkte für den renalen SOFA-Subscore. Dieses Ergebnis hängt wahrscheinlich mit den für diesen Infektfokus typischen Krankheitsbildern, wie der Pyelonephritis und Urolithiasis, zusammen, da diese mit erhöhten Kreatinin-Konzentrationen einhergehen und das Risiko eines Nierenversagens erhöhen [67].

Der Unterschied im SOFA-Subscore „Kardiovaskuläres System“, mit höheren Werten für die Patienten mit abdominellem und urogenitalem Fokus, geht mit der signifikant höheren Inzidenz für einen septischen Schock und der höheren Katecholaminpflichtigkeit in diesen Gruppen einher. So war der Anteil an Patienten mit 4 Punkten (Dopamin > 15 µg/kg/min oder (Nor)adrenalin > 0,1 µg/kg/min) beim abdominellen Fokus signifikant höher (72 %) als bei den Patienten mit einer Knochen- und Weichteilsepsis (46 %). Außerdem erlitten in unserer Kohorte mehr Patienten mit abdomineller Sepsis ein beginnendes Leberversagen, gemessen am hepatischen SOFA-Subscore, als Patienten der anderen Gruppen.

Diese Beobachtung könnte unter anderem mit der anatomischen Lage der Leber im Ausbreitungsgebiet intraabdomineller Infektionen zusammenhängen.

Insgesamt war auffällig, dass bei den Patienten zum Beginn der Sepsis häufiger eine respiratorische, renale und kardiovaskuläre Dysfunktion auftrat, als ein Versagen der Leber oder des Gerinnungssystems. Dementsprechend war auch die Anzahl an Patienten mit hohen SOFA-Punkten im kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Sub-Score höher, wohingegen der hepatische und koagulatorische Sub-Score einen geringeren Anteil an der Gesamtpunktezahl bildete. In dem Zusammenhang könnte man in zukünftigen Studien überprüfen, ob die koagulatorischen und hepatischen SOFA-Subscores für die Erkennung der Sepsis im Frühstadium geeignet sind. Möglicherweise tritt ein Versagen dieser Systeme erst im späteren Verlauf der Sepsis auf.

Ursprünglich wurde der SOFA-Score für die Beurteilung einer möglichen Organdysfunktion entwickelt und nicht als Tool für die Sepsiserkennung. Dennoch ist dieser nun fester Bestandteil der aktuellen Sepsis-Kriterien, was zu einigen Kontroversen führte [68]. Auf der einen Seite konnten Studien zwar eine bessere Vorhersagekraft des SOFA-Scores im Vergleich mit den SIRS-Kriterien und dem qSOFA in Bezug auf das Outcome von Sepsispatienten zeigen [69], auf der anderen Seite ergab der Vergleich des PIRO, SOFA und MEDS-Scores hingegen einen Nachteil des SOFA-Scores gegenüber dem PIRO-Modell [17]. Das PIRO-Konzept berücksichtigt individuelle Patientendaten wie Alter, Komorbiditäten, Medikamente, Infektionsfokus und Parameter einer möglichen Organdysfunktion (siehe Kapitel 1.1.2., S. 11). Anhand dieser Variablen entwickelten Howell et al. ein evidenzbasiertes Klassifikationssystem für das Staging und die Prognose von Sepsispatienten [70]. Die Autoren dieser Studie plädieren für eine zukünftig intensivere Erforschung des mehrdimensionalen Phänotyps von Sepsispatienten. Eine Dimension ist der Infektionsfokus, zu dessen Verständnis die vorliegende Dissertation einen wertvollen Beitrag leistet. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, dass weitere bedeutsame prognostische Faktoren, wie bspw. individuelle genetische Varianten des Immunsystems, in zukünftigen Studien näher untersucht werden, um einen individualisierten Ansatz der Sepsistherapie zu finden.

5.1.4.2 SIRS-Kriterien

Auch wenn sie nicht mehr Bestandteil der aktuellen Sepsis-Kriterien sind, wurden die SIRS-Kriterien über einen langen Zeitraum für die Sepsiserkennung verwendet. Wegen ihrer zu hohen Sensitivität und geringen Spezifität empfehlen die Autoren der aktuellen Sepsis-3-Definition nun die Verwendung des qSOFA für das Sepsis-Screening auf peripheren Stationen [10]. Prospektive Studien konnten jedoch zeigen, dass der qSOFA im Vergleich zu den SIRS-Kriterien zwar eine höhere Spezifität aufweist, die Sensitivität dafür aber niedriger ist. So kamen Usman et al. in ihrer Publikation zum Vergleich des qSOFA mit dem SIRS und NEWS zu der Schlussfolgerung, dass der qSOFA die niedrigste Sensitivität aufweist und als Tool für die frühe Diagnosestellung der Sepsis nicht geeignet ist [26].

Die Patienten dieser Kohorte wurden während des Beobachtungszeitraums gemäß der Sepsis-1-Definition nach den SIRS-Kriterien gescreent. In Bezug auf die Kriterien „Körpertemperatur“, „Atemfrequenz“ und „Leukozytenzahl“ zum Sepsiszeitpunkt unterschieden sich die Gruppen signifikant.

Bei der respiratorischen Sepsis trat signifikant häufiger Fieber auf als bei der abdominalen Sepsis (50% vs. 25%). Auf der anderen Seite entwickelte die Hälfte der Patienten mit abdominalem Fokus eine Hypothermie, was in der respiratorischen Gruppe nur in 28 % der Fälle zutraf. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch den hohen Anteil an abdominalen chirurgischen Eingriffen und dem damit verbundenen Risiko einer perioperativen Hypothermie erklären. Studien konnten zeigen, dass die Inzidenz für Infektionen des Gastrointestinaltrakts bei Auftreten von perioperativer Hypothermie ansteigt und das Outcome im Vergleich schlechter ist [71, 72].

Eine Tachypnoe trat bei Patienten mit pulmonalem Fokus zwar signifikant häufiger auf, jedoch sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass die meisten Patienten auf der Intensivstation unter einer festgelegten Atemfrequenz maschinell beatmet wurden.

5.1.5 Unterschiede in Bezug auf Liegedauer und Sterblichkeit

Hinsichtlich der Sterblichkeit auf der Intensivstation nach 28 Tagen und 90 Tagen konnten wir zwischen den Fokusgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachten. Allerdings lässt sich sagen, dass nach 90 Tagen 27 % der Patienten mit Urosepsis verstarben, im Gegensatz zu 44 % der Patienten aus der respiratorischen Gruppe und 38 % aus der abdominellen Gruppe. Auch wenn keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Letalität resultierte, war in unserer Kohorte der urogenitale Fokus mit dem besten Outcome assoziiert. Die Liegedauer auf der Intensivstation war bei Patienten dieser Gruppe signifikant kürzer als bei solchen mit respiratorischem Fokus (5,4 vs. 12,4 Tage, $p = 0.001$). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten aus anderen Studien, in denen die Urosepsis ebenfalls mit einer geringeren Sterblichkeit und kürzeren Liegedauer assoziiert war [45, 51, 53, 73]. Bei Patienten mit Fokus im Bereich Knochen und Weichteile war die 90-Tage-Sterblichkeit mit 32 % nur ein wenig höher als bei der urogenitalen Gruppe mit 27 %. Die Kombination aus einer hohen Blutkulturpositivitätsrate und erhöhten Konzentrationen der Entzündungsparameter zum Sepsisbeginn (PCT bei Urosepsis und CRP bei der Gruppe Knochen/Weichteile) trägt möglicherweise zu einem verbesserten Erkennen der Sepsis und damit verbundenen verbesserten Outcome der Patienten mit diesen Fokussen bei.

Auf der anderen Seite führte die geringe Positivität der Blutkulturen bei Patienten der respiratorischen Gruppe in Kombination mit dem selteneren Anstieg der Entzündungsparameter zum Sepsiszeitpunkt wahrscheinlich zu einer verzögerten Diagnosestellung und somit schlechterem Outcome.

Der Einfluss des anatomischen Fokus der Infektion auf das Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wurde bereits in einigen wissenschaftlichen Arbeiten untersucht, wobei die Arbeitsgruppen teilweise zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Während diverse Studien signifikante Unterschiede in der Krankenhaussterblichkeit zwischen den verschiedenen anatomischen Infektionsquellen feststellen konnten [45, 73-75], bestand laut Zahar et al. kein Zusammenhang zwischen Fokus/ursächlichem Pathogen und der Letalität [76].

In unserer Kohorte war die Inzidenz für den septischen Schock bei der abdominalen und urogenitalen Gruppe am höchsten. Auch in der Studie von Abe et al. erlitten Patienten mit abdominellem und urogenitalem Fokus häufiger einen septischen Schock. Außerdem waren sie mit der niedrigsten Krankenhaussterblichkeit assoziiert. Die Arbeitsgruppe erklärt das bessere Outcome dieser Patienten trotz der hohen Inzidenz für den septischen Schock durch das häufige Auftreten von steinbedingten Infektionsquellen, die gut zu kontrollieren waren (Pyelonephritis, Cholangitis, Cholezystitis usw.) [51]. Auch in der vorliegenden Dissertation war der urogenitale Fokus mit dem besten Outcome verbunden. Die Sterblichkeit bei Patienten mit abdominaler Sepsis war im direkten Vergleich höher, dies ist aufgrund der Heterogenität der zugrundeliegenden Krankheitsbilder schwer zu interpretieren. Eine Rolle können an dieser Stelle aber die Vielzahl an schwer oder nicht zu kontrollierenden Infektionsfokuse (Perforationen mit Peritonitis und Abszessen) spielen, die in dieser Gruppe zu finden sind.

5.2 Limitationen

1. Die Ergebnisse dieser Dissertation sind im Rahmen einer Single-Center-Studie entstanden. Auch wenn die vorliegende Arbeit durch den langen Studienzeitraum von acht Jahren und den großen Stichprobenumfang eine sehr umfassende Charakterisierung der Patienten bietet, sollten zukünftige Studien mit einem prospektiven, multizentrischen Design die Forschungsfragen dieser Arbeit weiter vertiefen.
2. Die Patientenzahl ist in den vier Gruppen sehr unterschiedlich. Die größte Kategorie, der abdominelle Fokus, umfasste 468 Patienten, wohingegen nur 70 Patienten zum urogenitalen Fokus zählten. Die beschriebenen Gruppenverhältnisse repräsentieren damit chirurgische Intensivpatienten der Universitätsmedizin Greifswald und sind möglicherweise nicht auf andere Krankenhäuser direkt übertragbar.

3. Die neue Sepsis-3 Definition wurde erst 2016 publiziert [10]. Die eingeschlossenen Patienten wurden daher nicht nach Sepsis-3 Kriterien, sondern nach den zuvor gültigen Kriterien gescreent und eingeschlossen [54]. Patienten mit Sepsis nach neuen Sepsis-3 Kriterien, aber ohne SIRS-Kriterien, konnten daher nicht eingeschlossen werden und die Anwendung der Sepsis-3 Kriterien erfolgte retrospektiv.

5.3 Fazit für die Praxis

Die Kernaussage dieser Dissertation ist, dass sich Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zum Beginn der Sepsis abhängig von ihrem Fokus der Infektion sowohl mikrobiologisch, klinisch, laborchemisch als auch hinsichtlich der resultierenden Organdysfunktionen unterscheiden. Diese Erkenntnisse sind von großer praktischer Relevanz, da sie dazu beitragen können, Sepsispatienten bereits zum Krankheitsbeginn klinisch besser einordnen zu können und die Heterogenität des Krankheitsbildes besser zu verstehen. Nach unserem Kenntnisstand existiert bisher keine vergleichbare Studie, in der die verschiedenen Sepsisfokuse zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in diesem Umfang verglichen wurden.

Zusammenfassend stellte sich heraus, dass zum Beginn der **pulmonalen Sepsis** im Vergleich eher selten laborchemische Veränderungen vorlagen. Außerdem war die Positivität der Blutkulturen bei diesem Sepsisfokus sehr gering und der Anteil an Blutkultur-Abnahmen unter vorheriger Gabe von Antibiotika am zweithöchsten. Die Patienten mit pulmonalem Fokus erlitten signifikant häufiger ein respiratorisches Versagen als die anderen Fokuse und waren darüber hinaus mit der längsten Liegedauer und höchsten Letalität assoziiert.

Der seltene Anstieg von Entzündungsparametern in Kombination mit der geringsten Nachweisrate des ursächlichen Erregers könnte eine Erklärung für das schlechte Outcome dieser Fokusgruppe sein, da dadurch die Diagnosestellung erschwert ist und sich die Zeit bis zum Therapiebeginn verlängert.

Die Patienten mit **abdomineller Sepsis** erlitten signifikant häufiger einen septischen Schock und waren mit einem ähnlich schlechten Outcome assoziiert wie die pulmonale Sepsis. Jeder sechste Patient mit abdominellem Fokus hatte zum Sepsiszeitpunkt eine Leukopenie und fast jeder zweite erhöhte Bilirubinwerte.

Außerdem erlitten Patienten mit abdomineller Sepsis häufiger ein beginnendes Versagen des kardiovaskulären und hepatischen Systems. Die Blutkulturpositivität war in dieser Gruppe, genau wie bei der pulmonalen Sepsis, vergleichsweise niedrig. Eine Erklärung dafür könnte der hohe Anteil an Antibiotikagaben vor Blutkulturabnahme bei diesen beiden Fokussen sein.

Im Gegensatz dazu war die **Urosepsis** mit der höchsten Blutkulturpositivität assoziiert. Außerdem stieg der Biomarker PCT und das Laktat bei diesen Patienten zum Sepsiszeitpunkt häufiger an als bei den anderen drei Fokussen. Eine renale Dysfunktion trat beim urogenitalen Fokus fast doppelt so häufig auf wie bei den anderen Gruppen. Trotz des großen Anteils an Patienten mit septischem Schock war das Outcome bei dieser Gruppe am besten, was unter anderem an dem frühen Anstieg der Entzündungsparameter und der damit verbundenen frühzeitigen Diagnosestellung und erregerspezifischen Antibiotika-Therapie liegen kann, die durch den häufigen Nachweis des ursächlichen Erregers möglich war.

Die **Knochen-/Weichteilsepsis** war mit einer ähnlich hohen Blutkulturpositivität assoziiert wie die Urosepsis. Laborchemisch zeigte sich bei allen Patienten bereits zum Sepsisbeginn ein CRP-Wert > 5 mg/l und in 71 % der Fälle ein CRP-Wert > 150 mg/l. Außerdem hatte fast jeder dritte Patient eine Hypoalbuminämie. Im Vergleich traten Organdysfunktionen bei diesem Fokus deutlich seltener auf und das Outcome war besser als bei der abdominellen und respiratorischen Sepsis.

In Hinblick auf die vorliegenden Resultate sollte der Einfluss des Infektionsfokus auf die pathophysiologischen Vorgänge der Sepsis zukünftig weiter untersucht werden. In nahezu allen großen Sepsisstudien wurde bei der Gruppenauswahl nicht nach dem Fokus der Infektion unterschieden. Stattdessen teilten die Forschungsgruppen die Sepsispatienten per Randomisierung der Interventions- und Kontrollgruppe zu. Folglich galt ein neues Medikament oder ein neuer Therapieansatz nur dann als erfolgreich, wenn es das Outcome von allen Sepsispatienten insgesamt verbessern konnte. Ein alternativer wissenschaftlicher Ansatz für zukünftige Studien könnte sein, die Sepsispatienten zu Beginn nach verschiedenen klinischen Kriterien, wie dem Sepsisfokus, zu unterscheiden und anschließend zu prüfen, inwiefern ein neuer Therapieansatz das Outcome einer bestimmten Gruppe von Sepsispatienten verbessert. Möglicherweise ergeben sich aus derartigen Erkenntnissen zur Diversität neue Ansätze für eine individualisierte Diagnostik und Therapie.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Sepsis stellt ein hoch komplexes, klinisch heterogenes Krankheitsbild dar, das die Medizin und Wissenschaft auf der ganzen Welt vor große Herausforderungen stellt. Obwohl nahezu jeder erfahrene Intensivmediziner Unterschiede zwischen einem Patienten mit abdomineller Sepsis und einem Patienten mit Urosepsis benennen könnte, haben nur sehr wenige Forschungsgruppen diese Unterschiede weiter untersucht und beschrieben. Jede Sepsis beginnt in einem anatomischen Fokus der Infektion, der sich fast überall im menschlichen Körper befinden kann. Existieren Unterschiede zwischen Patienten mit unterschiedlichem Sepsisfokus? Ist Sepsis vielleicht nicht gleich Sepsis? Um diese Fragen zu beantworten, hat unsere Arbeitsgruppe über einen Zeitraum von acht Jahren die Daten von 816 Sepsispatienten ausgewertet, deren Fokus ausschließlich im Abdomen, Respirationstrakt, Urogenitaltrakt oder den Knochen und Weichteilen lag. Die Patienten wurden über den gesamten Studienzeitraum konsekutiv eingeschlossen und prospektiv auf das Vorliegen einer Sepsis gescreent. Wir verglichen klinische, mikrobiologische und laborchemische Daten zum Sepsiszeitpunkt zwischen den Fokusgruppen und konnten signifikante Unterschiede in allen drei Bereichen beobachten. Beispielsweise war die Inzidenz für das Auftreten eines septischen Schocks bei Patienten mit abdominellem und urogenitalem Fokus signifikant höher als bei den anderen Gruppen. In Bezug auf die mikrobiologischen Unterschiede waren die Urosepsis und die Knochen- und Weichteilsepsis mit deutlich höheren Blutkulturpositivitäten assoziiert. Außerdem unterschied sich das Erregerspektrum zwischen den Gruppen. Des Weiteren konnten wir Unterschiede in den Laborergebnissen der Patienten zum Sepsiszeitpunkt feststellen. Fast die Hälfte der Patienten mit Urosepsis zeigte pathologisch erhöhte PCT-Werte im Vergleich zu nur 15 % der respiratorischen Gruppe. Weiterhin hatten dreimal so viele Patienten mit Fokus im Bereich Knochen/Weichteile eine Hypoalbuminämie wie Patienten der urogenitalen und pulmonalen Gruppe. Darüber hinaus waren die verschiedenen Sepsisfokuse mit Unterschieden in den SOFA-Scores, SIRS-Kriterien und dem Auftreten von Organdysfunktionen zum Sepsisbeginn assoziiert.

Die vorliegende Dissertation liefert eindeutige Hinweise auf klinische, laborchemische und mikrobiologische Unterschiede zwischen Sepsispatienten mit verschiedenen Sepsisfokussen zum Beginn der Sepsis.

In großen randomisierten Studien sollte den deutlichen Unterschieden zwischen den verschiedenen Sepsisfokussen möglicherweise mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, damit therapeutische Ansätze, welche nur einer Subgruppe helfen, mit ausreichender Fallzahl herausgearbeitet werden können.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Rhodes, A., Phillips, G., Beale, R., Cecconi, M., Chiche, J.D., De Backer, D., Divatia, J., Du, B., Evans, L., Ferrer, R., Girardis, M., Koulenti, D., Machado, F., Simpson, S.Q., Tan, C.C., Wittebole, X., and 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): p. 1620-8.
2. Weis, S., Pletz MW, Bauer M, Sepsis - neue Definition, neue Kontroversen *Epid Bull* 2017. 2017. 37: p. 415-419.
3. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N.K., Hartog, C.S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., Angus, D.C., Reinhart, K., and International Forum of Acute Care, T., Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016. 193(3): p. 259-72.
4. Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., Colombara, D.V., Ikuta, K.S., Kisson, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F.R., Reinhart, K.K., Rowan, K., Seymour, C.W., Watson, R.S., West, T.E., Marinho, F., Hay, S.I., Lozano, R., Lopez, A.D., Angus, D.C., Murray, C.J.L., and Naghavi, M., Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020. 395(10219): p. 200-211.
5. Karlsson, S., Ruokonen, E., Varpula, T., Ala-Kokko, T.I., Pettila, V., and Finnsepsis Study, G., Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2009. 37(4): p. 1268-74.
6. Iwashyna, T.J., Ely, E.W., Smith, D.M., and Langa, K.M., Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*, 2010. 304(16): p. 1787-94.
7. Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D.O., Hartmann, M., Hartog, C.S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., and Reinhart, K., Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. 113(10): p. 159-66.
8. SepNet Critical Care Trials, G., Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.*, 2016. 42(12): p. 1980-1989.
9. Brunkhorst, F.M., Epidemiology, economy and practice - results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet). *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*, 2006. 41(1): p. 43-44.

10. Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G.R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C.M., Hotchkiss, R.S., Levy, M.M., Marshall, J.C., Martin, G.S., Opal, S.M., Rubenfeld, G.D., van der Poll, T., Vincent, J.-L., and Angus, D.C., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016. 315(8): p. 801.
11. Seymour, C.W., Liu, V.X., Iwashyna, T.J., Brunkhorst, F.M., Rea, T.D., Scherag, A., Rubenfeld, G., Kahn, J.M., Shankar-Hari, M., Singer, M., Deutschman, C.S., Escobar, G.J., and Angus, D.C., Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016. 315(8): p. 762-74.
12. Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J.L., Ramsay, G., and Sccm/Esicm/Accp/Ats/Sis, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
13. Chen, Y.X. and Li, C.S., Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study. *Crit. Care*, 2014. 18(2): p. R74.
14. Granja, C., Pova, P., Lobo, C., Teixeira-Pinto, A., Carneiro, A., and Costa-Pereira, A., The predisposition, infection, response and organ failure (Piro) sepsis classification system: results of hospital mortality using a novel concept and methodological approach. *PLoS One*, 2013. 8(1): p. e53885.
15. Moreno, R.P., Metnitz, B., Adler, L., Hoechtl, A., Bauer, P., Metnitz, P.G., and Investigators, S., Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.*, 2008. 34(3): p. 496-504.
16. Rubulotta, F., Marshall, J.C., Ramsay, G., Nelson, D., Levy, M., and Williams, M., Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2009. 37(4): p. 1329-35.
17. Macdonald, S.P., Arendts, G., Fatovich, D.M., and Brown, S.G., Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad. Emerg. Med.*, 2014. 21(11): p. 1257-63.
18. Marshall, J.C., The PIRO (predisposition, insult, response, organ dysfunction) model: toward a staging system for acute illness. *Virulence*, 2014. 5(1): p. 27-35.
19. Uhle, F.L., C.; Brenner, T.; Weigand, MA. , Sepsis und Multiorganversagen - Pathophysiologie der Sepsis. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2015. 50 (2): p. 114-122.

20. Kumar, A., An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence*, 2014. 5(1): p. 80-97.
21. Chinnaiyan, A.M., Huber-Lang, M., Kumar-Sinha, C., Barrette, T.R., Shankar-Sinha, S., Sarma, V.J., Padgaonkar, V.A., and Ward, P.A., Molecular signatures of sepsis: multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation. *Am. J. Pathol.*, 2001. 159(4): p. 1199-209.
22. Angus, D.C. and van der Poll, T., Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2013. 369(9): p. 840-51.
23. Jeganathan, N., Yau, S., Ahuja, N., Otu, D., Stein, B., Fogg, L., and Balk, R., The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes. *J. Crit. Care*, 2017. 41: p. 170-176.
24. Engel, C., Brunkhorst, F.M., Bone, H.G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S., Gruendling, M., Huhle, G., Jaschinski, U., John, S., Mayer, K., Oppert, M., Olthoff, D., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Stuber, F., Weiler, N., Welte, T., Bogatsch, H., Hartog, C., Loeffler, M., and Reinhart, K., Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.*, 2007. 33(4): p. 606-18.
25. Brunkhorst, F.M., Gastmeier, P., and Abu Sin, M., Current aspects of the definition and diagnosis of sepsis and antibiotic resistance. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2018. 61(5): p. 562-571.
26. Usman, O.A., Usman, A.A., and Ward, M.A., Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am. J. Emerg. Med.*, 2019. 37(8): p. 1490-1497.
27. Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W., Levy, M.M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J.E., Sprung, C.L., Nunnally, M.E., Rochwerg, B., Rubenfeld, G.D., Angus, D.C., Annane, D., Beale, R.J., Bellingham, G.J., Bernard, G.R., Chiche, J.D., Coopersmith, C., De Backer, D.P., French, C.J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J.L., Hollenberg, S.M., Jones, A.E., Karnad, D.R., Kleinpell, R.M., Koh, Y., Lisboa, T.C., Machado, F.R., Marini, J.J., Marshall, J.C., Mazuski, J.E., McIntyre, L.A., McLean, A.S., Mehta, S., Moreno, R.P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T.M., Perner, A., Plunkett, C.M., Ranieri, M., Schorr, C.A., Seckel, M.A., Seymour, C.W., Shieh, L., Shukri, K.A., Simpson, S.Q., Singer, M., Thompson, B.T., Townsend, S.R., Van der Poll, T., Vincent, J.L., Wiersinga, W.J., Zimmerman, J.L., and Dellinger, R.P., Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.*, 2017. 43(3): p. 304-377.
28. Irwin, A.D. and Carrol, E.D., Procalcitonin. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, 2011. 96(6): p. 228-33.

29. Vijayan, A.L., Vanimaya, Ravindran, S., Saikant, R., Lakshmi, S., Kartik, R., and G, M., Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*, 2017. 5: p. 51.
30. Levy, M.M., Evans, L.E., and Rhodes, A., The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit. Care Med.*, 2018. 46(6): p. 997-1000.
31. Jimenez, M.F. and Marshall, J.C., Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.*, 2001. 27 Suppl 1: p. S49-62.
32. Bloos, F., Thomas-Rüddel, D., Rüddel, H., Engel, C., Schwarzkopf, D., Marshall, J.C., 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., and 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): p. R42.
33. Engelmann, L. and Schmitt, D.V., Tarragona strategy--appropriate antibiotic therapy in the ICU. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2014. 109(3): p. 156-61.
34. Seymour, C.W., Gesten, F., Prescott, H.C., Friedrich, M.E., Iwashyna, T.J., Phillips, G.S., Lemeshow, S., Osborn, T., Terry, K.M., and Levy, M.M., Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2017. 376(23): p. 2235-2244.
35. Bernard, G.R., Ely, E.W., Wright, T.J., Fraiz, J., Stasek, J.E., Jr., Russell, J.A., Mayers, I., Rosenfeld, B.A., Morris, P.E., Yan, S.B., and Helderbrand, J.D., Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2001. 29(11): p. 2051-9.
36. Valenta, J., Brodska, H., Drabek, T., Hendl, J., and Kazda, A., High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med.*, 2011. 37(5): p. 808-15.
37. Caironi, P., Tognoni, G., Masson, S., Fumagalli, R., Pesenti, A., Romero, M., Fanizza, C., Caspani, L., Faenza, S., Grasselli, G., Iapichino, G., Antonelli, M., Parrini, V., Fiore, G., Latini, R., Gattinoni, L., and Investigators, A.S., Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2014. 370(15): p. 1412-21.
38. Cavazzuti, I., Serafini, G., Busani, S., Rinaldi, L., Biagioni, E., Buoncristiano, M., and Girardis, M., Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock. *Intensive Care Med.*, 2014. 40(12): p. 1888-96.
39. Gordon, A.C., Perkins, G.D., Singer, M., McAuley, D.F., Orme, R.M., Santhakumaran, S., Mason, A.J., Cross, M., Al-Beidh, F., Best-Lane, J., Brealey, D., Nutt, C.L., McNamee, J.J., Reschreiter, H., Breen, A., Liu, K.D., and Ashby, D., Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2016. 375(17): p. 1638-1648.

40. Volbeda, M., Wetterslev, J., Gluud, C., Zijlstra, J.G., van der Horst, I.C., and Keus, F., Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.*, 2015. 41(7): p. 1220-34.
41. Annane, D., Renault, A., Brun-Buisson, C., Megarbane, B., Quenot, J.P., Siami, S., Cariou, A., Forceville, X., Schwebel, C., Martin, C., Timsit, J.F., Misset, B., Ali Benali, M., Colin, G., Souweine, B., Asehnoune, K., Mercier, E., Chimot, L., Charpentier, C., Francois, B., Boulain, T., Petitpas, F., Constantin, J.M., Dhonneur, G., Baudin, F., Combes, A., Bohe, J., Loriferne, J.F., Amathieu, R., Cook, F., Slama, M., Leroy, O., Capellier, G., Dargent, A., Hissem, T., Maxime, V., Bellissant, E., and Network, C.-T., Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.*, 2018. 378(9): p. 809-818.
42. Venkatesh, B., Finfer, S., Cohen, J., Rajbhandari, D., Arabi, Y., Bellomo, R., Billot, L., Correa, M., Glass, P., Harward, M., Joyce, C., Li, Q., McArthur, C., Perner, A., Rhodes, A., Thompson, K., Webb, S., Myburgh, J., Investigators, A.T., and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials, G., Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.*, 2018. 378(9): p. 797-808.
43. Mackenzie, A., Activated protein C for sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2010. 362(12): p. 1150-1; author reply 1151.
44. Volakli, E., Spies, C., Michalopoulos, A., Groeneveld, A.B., Sakr, Y., and Vincent, J.L., Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit. Care*, 2010. 14(2): p. R32.
45. Leligdowicz, A., Dodek, P.M., Norena, M., Wong, H., Kumar, A., and Kumar, A., Association between Source of Infection and Hospital Mortality in Patients Who Have Septic Shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014. 189(10): p. 1204-1213.
46. Fagon, J.Y., Novara, A., Stephan, F., Girou, E., and Safar, M., Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 1994. 15(7): p. 428-34.
47. Laupland, K.B., Zygun, D.A., Davies, H.D., Church, D.L., Louie, T.J., and Doig, C.J., Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J. Crit. Care*, 2002. 17(1): p. 50-7.
48. Guidet, B., Aegerter, P., Gauzit, R., Meshaka, P., Dreyfuss, D., and Group, C.U.-R.S., Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest*, 2005. 127(3): p. 942-51.
49. Thomas-Rueddel, D.O., Poidinger, B., Kott, M., Weiss, M., Reinhart, K., Bloos, F., and group, M.s., Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit. Care*, 2018. 22(1): p. 128.

50. van Nieuwkoop, C., Bonten, T.N., van't Wout, J.W., Kuijper, E.J., Groeneveld, G.H., Becker, M.J., Koster, T., Wattel-Louis, G.H., Delfos, N.M., Ablij, H.C., Leyten, E.M., and van Dissel, J.T., Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit. Care*, 2010. 14(6): p. R206.
51. Abe, T., Ogura, H., Kushimoto, S., Shiraishi, A., Sugiyama, T., Deshpande, G.A., Uchida, M., Nagata, I., Saitoh, D., Fujishima, S., Mayumi, T., Hifumi, T., Shiino, Y., Nakada, T.A., Tarui, T., Otomo, Y., Okamoto, K., Umemura, Y., Kotani, J., Sakamoto, Y., Sasaki, J., Shiraishi, S.I., Takuma, K., Tsuruta, R., Hagiwara, A., Yamakawa, K., Masuno, T., Takeyama, N., Yamashita, N., Ikeda, H., Ueyama, M., Fujimi, S., Gando, S., and group, J.F., Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J Intensive Care*, 2019. 7: p. 28.
52. Abe, T., Tokuda, Y., Shiraishi, A., Fujishima, S., Mayumi, T., Sugiyama, T., Deshpande, G.A., Shiino, Y., Hifumi, T., Otomo, Y., Okamoto, K., Kotani, J., Sakamoto, Y., Sasaki, J., Shiraishi, S.I., Takuma, K., Hagiwara, A., Yamakawa, K., Takeyama, N., and Gando, S., In-hospital mortality associated with the misdiagnosis or unidentified site of infection at admission. *Crit. Care*, 2019. 23(1): p. 202.
53. Stortz, J.A., Cox, M.C., Hawkins, R.B., Ghita, G.L., Brumback, B.A., Mohr, A.M., Moldawer, L.L., Efron, P.A., Brakenridge, S.C., and Moore, F.A., Phenotypic heterogeneity by site of infection in surgical sepsis: a prospective longitudinal study. *Crit. Care*, 2020. 24(1): p. 203.
54. Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M., and Sibbald, W.J., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992. 101(6): p. 1644-55.
55. Dräger, ICM - Das umfassende klinische Informationssystem. Dräger Medical Care GmbH, 2010.
56. Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., and Thijs, L.G., The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 1996. 22(7): p. 707-10.
57. Vincent, J.L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C.D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C., Sakr, Y., Reinhart, K., and Investigators, E.I.G.o., International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009. 302(21): p. 2323-9.

58. Nannan Panday, R.S., Lammers, E.M.J., Alam, N., and Nanayakkara, P.W.B., An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: a sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. *Crit. Care*, 2019. 23(1): p. 182.
59. Scheer, C.S., Fuchs, C., Gründling, M., Vollmer, M., Bast, J., Bohnert, J.A., Zimmermann, K., Hahnenkamp, K., Rehberg, S., and Kuhn, S.O., Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2019. 25(3): p. 326-331.
60. Phua, J., Ngerng, W., See, K., Tay, C., Kiong, T., Lim, H., Chew, M., Yip, H., Tan, A., Khalizah, H., Capistrano, R., Lee, K., and Mukhopadhyay, A., Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit. Care*, 2013. 17(5): p. R202.
61. Sigakis, M.J.G., Jewell, E., Maile, M.D., Cinti, S.K., Bateman, B.T., and Engoren, M., Culture-Negative and Culture-Positive Sepsis: A Comparison of Characteristics and Outcomes. *Anesth. Analg.*, 2019.
62. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K.E., Light, B., Parrillo, J.E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., and 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): p. 1589-96.
63. Vincent, J.L., Sakr, Y., Sprung, C.L., Ranieri, V.M., Reinhart, K., Gerlach, H., Moreno, R., Carlet, J., Le Gall, J.R., Payen, D., and Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients, I., Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.*, 2006. 34(2): p. 344-53.
64. Scheer, C.S., Fuchs, C., Kuhn, S.O., Vollmer, M., Rehberg, S., Friesecke, S., Abel, P., Balau, V., Bandt, C., Meissner, K., Hahnenkamp, K., and 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): p. 241-252.
65. Brodska, H., Malickova, K., Adamkova, V., Benakova, H., Stastna, M.M., and Zima, T., Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin. Exp. Med.*, 2013. 13(3): p. 165-70.
66. Leli, C., Ferranti, M., Moretti, A., Al Dhahab, Z.S., Cenci, E., and Mencacci, A., Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis. Markers*, 2015. 2015: p. 701480.
67. Dreger, N.M., Degener, S., Ahmad-Nejad, P., Wöbker, G., and Roth, S., Urosepsis—Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 2015.

68. Marx, G.W., M. , Sepsis-3: Zweifel an der Überlegenheit der neuen Definition. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2017. 114: p. 29-30.
69. Gaini, S., Relster, M.M., Pedersen, C., and Johansen, I.S., Prediction of 28-days Mortality with Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), quick SOFA (qSOFA) and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) - A Retrospective Study of Medical Patients with Acute Infectious Disease. *Int. J. Infect. Dis.*, 2018.
70. Howell, M.D., Talmor, D., Schuetz, P., Hunziker, S., Jones, A.E., and Shapiro, N.I., Proof of principle: The predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system*. *Crit. Care Med.*, 2011. 39(2): p. 322-327.
71. Remick, D.G. and Xioa, H., Hypothermia and sepsis. *Front. Biosci.*, 2006. 11: p. 1006-13.
72. Tsuchida, T., Takesue, Y., Ichiki, K., Uede, T., Nakajima, K., Ikeuchi, H., and Uchino, M., Influence of Peri-Operative Hypothermia on Surgical Site Infection in Prolonged Gastroenterological Surgery. *Surg. Infect. (Larchmt.)*, 2016. 17(5): p. 570-6.
73. Caraballo, C., Ascuntar, J., Hincapie, C., Restrepo, C., Bernal, E., and Jaimes, F., Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellin, Colombia. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019. 31(1): p. 47-56.
74. Klastrop, V., Hvass, A.M., Mackenhauer, J., Fursted, K., Schonheyder, H.C., Kirkegaard, H., and Network, C.S., Site of infection and mortality in patients with severe sepsis or septic shock. A cohort study of patients admitted to a Danish general intensive care unit. *Infect Dis (Lond)*, 2016. 48(10): p. 726-31.
75. Chou, E.H., Mann, S., Hsu, T.C., Hsu, W.T., Liu, C.C., Bhakta, T., Hassani, D.M., and Lee, C.C., Incidence, trends, and outcomes of infection sites among hospitalizations of sepsis: A nationwide study. *PLoS One*, 2020. 15(1): p. e0227752.
76. Zahar, J.R., Timsit, J.F., Garrouste-Orgeas, M., Francois, A., Vesin, A., Descorps-Declere, A., Dubois, Y., Souweine, B., Haouache, H., Goldgran-Toledano, D., Allaouchiche, B., Azoulay, E., and Adrie, C., Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit. Care Med.*, 2011. 39(8): p. 1886-95.

8 Anhang

8.1 Posterbeitrag, vorgestellt auf dem 9. Internationalen Sepsiskongress in Weimar (11.-13.09.2019)



Impact of source of infection on frequency and severity of organ dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock

Walter L¹, Kuhn SO¹, Vollmer M², Gibb S¹, Gründling M¹, Scheer C¹
¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Greifswald, Germany
²Institute of Bioinformatics, University Medicine Greifswald, Germany

018

Introduction

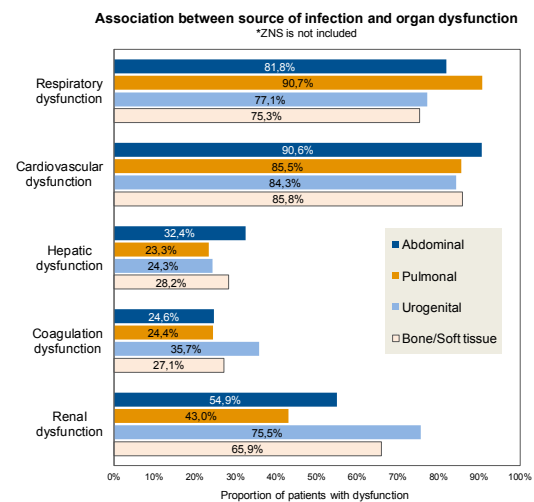
In numerous sepsis studies of the past years, patients with various sources of infection have often been grouped together. Differences with respect to organ dysfunction were little noticed and barely investigated.

Objectives

To investigate differences in organ dysfunction between sepsis caused by different sources of infection.

Methods

Prospective single centre clinical cohort study in adult patients with severe sepsis and septic shock between 2010 and 2018. Organ dysfunction at the beginning of sepsis, expressed as SOFA score (sequential/sepsis-related organ failure assessment score) and SOFA-subscore, of patients with abdominal, pulmonary, urogenital or bone-and-soft-tissue induced sepsis were compared.



Results

Among 816 patients who met inclusion criteria, 468 patients (57.3%) had abdominal, 193 (23.7%) pulmonary, 85 (10.4%) bone-and-soft-tissue and 70 (8.6%) urogenital focus of infection. Total SOFA score results were comparable, except for patients with bone-and-soft-tissue induced sepsis (see table). In contrast, we observed significantly between-group-differences in SOFA-subscores and organ dysfunction at sepsis onset. Patients with pulmonary sepsis had higher respiratory scores and more respiratory organ dysfunction than other infection sites. Abdominal sepsis was associated with the highest cardiovascular and hepatic subscores. Patients with sepsis due to urogenital tract infection had higher renal scores in contrast to those in the abdominal and pulmonary group. Furthermore, renal dysfunction was most frequent in the urogenital group and rarest in the pulmonary group.

Characteristics	Total (n = 816)	Abdominal (n = 468)	Pulmonary (n = 193)	Urogenital (n = 70)	Bone/Soft tissue (n = 85)	p-value ^a
SOFA-Score ^b (mean ± SD)	7 (±2.8)	7.15 (±2.7)	6.9 (±2.8)	7.22 (±2.7)	6.26 (±2.9)	0.043
Respiratory	2.08 (±1.1)	1.96 (±1.1)	2.63 (±1.0)	1.83 (±1.1)	1.62 (±1)	< 0.001
Cardiovascular	3.27 (±1.2)	3.46 (±1.1)	3.03 (±1.4)	3.2 (±1.3)	2.87 (±1.4)	< 0.001
Hepatic	0.50 (±0.8)	0.58 (±0.9)	0.37 (±0.7)	0.4 (±0.1)	0.43 (±0.8)	0.014
Coagulation	0.46 (±0.9)	0.45 (±0.9)	0.42 (±0.9)	0.59 (±0.9)	0.45 (±0.8)	0.588
Renal	1 (±1.1)	0.95 (±1.1)	0.80 (±1.1)	1.56 (±1.2)	1.27 (±1.1)	< 0.001
Proportion with organ dysfunction (%)						
Respiratory	676 (82.8)	383 (81.8)	175 (90.7)	54 (77.1)	64 (75.3)	0.001
Cardiovascular	721 (88.4)	424 (90.6)	165 (85.5)	59 (84.3)	73 (85.8)	0.119
Hepatic	247 (30.3)	161 (32.4)	45 (23.3)	17 (24.3)	24 (28.2)	0.067
Coagulation	210 (25.7)	115 (24.6)	47 (24.4)	25 (35.7)	23 (27.1)	0.201
Renal	449 (55)	257 (54.9)	83 (43)	53 (75.5)	56 (65.9)	< 0.001
28-day-mortality (%)	226 (27.7)	131 (28)	58 (30.1)	15 (21.4)	22 (25.9)	0.665

^a Statistical analysis: one-way analysis of variance (ANOVA); ^b Glasgow Coma Scale score is not included

Conclusions

In patients who met severe sepsis or septic shock due to different sources of infection we observed comparable 28-day-mortality. In contrast, frequency and severity of the single respiratory, cardiovascular, hepatic and renal organ dysfunction varied significantly between sepsis induced by different sources of infection.

8.2 Sepsis-1-Definition

Über einen Zeitraum von 25 Jahren verstand man unter dem Begriff „Sepsis“ eine systemische, überschießende Inflammationsantwort des menschlichen Körpers auf eine Infektion [54]. Die Grundlage der Definition bildeten die SIRS-Kriterien:

- Fieber ($\geq 38\text{ °C}$) oder Hypothermie ($\leq 36\text{ °C}$)
- Tachykardie (HF $\geq 90/\text{min}$)
- Tachypnoe (AF $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3\text{ kPa}$)
- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4.000/\text{mm}^3$) oder mehr als 10 % unreife Neutrophile im Blutbild [12, 54].

Wenn ein Patient mindestens zwei dieser Kriterien erfüllte und der Nachweis oder Verdacht auf eine Infektion bestand, lag gemäß den Diagnosekriterien der ACCP/SCCM Konsensuskonferenz aus dem Jahr 1992 eine Sepsis vor. Konnte zusätzlich eine der folgenden Organdysfunktionen diagnostiziert werden, sprach man von einer schweren Sepsis:

- **Akute Enzephalopathie** (eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Delir)
- **Relative oder absolute Thrombozytopenie:** Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % in 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$
- **Arterielle Hypoxämie:** $\text{PaO}_2 \leq 75\text{ mmHg}$ unter Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis (= Horowitz-Index) von $\leq 250\text{ mmHg}$ unter Sauerstoffgabe
- **Renale Dysfunktion:** Diurese von $\leq 0,5\text{ ml/kg/h}$ für $\geq 2\text{ h}$ trotz ausreichender Volumengabe und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als 2 x oberhalb des lokalen Referenzbereichs
- **Metabolische Azidose:** Base Excess $\leq - 5\text{ mmol/l}$; Laktatwert über 1,5 x oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches

Der septische Schock wurde definiert als die schwerste Verlaufsform der Sepsis, gekennzeichnet durch eine katecholaminpflichtige Hypotonie ($\text{MAD} < 65\text{ mmHG}$) trotz adäquater Volumengabe [54].

8.3 Fokusdefinitionen

Kriterien	Abdomineller Sepsisfokus
Beispielhafte Krankheitsbilder	<ul style="list-style-type: none"> - Magenperforation (oder andere Organrupturen) - eitrige Cholezystitis - intraabdomineller Abszess - ischämische Kolitis - Divertikulitis - Appendizitis - Peritonitis - akute Pankreatitis
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - abdomineller Druckschmerz - Übelkeit - Erbrechen - Obstipation - Hämatochezie - akutes Abdomen (diffuse Abwehrspannung)
Laborbefunde	<ul style="list-style-type: none"> - Entzündungsparameter ↑ (Leukozytose, CRP, BSG, PCT) - Laktat ↑ - Leberwerte und Cholestaseparameter ↑ (Transaminasen, Alkalische Phosphatase, γ-GT, Bilirubin, GLDH) - Lipase ↑ Amylase ↑
Bildgebung	
Röntgen	<ul style="list-style-type: none"> - freie extraperitoneale oder retroperitoneale Luft - Dünn- und Dickdarmspiegel - Wandverdickung des Darms - stehende Darmschlingen - erweiterte Darmabschnitte - Steine, Raumforderungen und Fremdkörper
Sonographie	<ul style="list-style-type: none"> - erweiterte Darmschlingen - Hyper-/Hypoperistaltik oder fehlende Peristaltik - Gallenblasenwandverdickung > 3mm - sonographisches Murphyzeichen - vergrößerte Appendix mit > 2 mm dicker, echoarmer Wand (ggf. Konturunterbrechung bei Perforation)

CT	<ul style="list-style-type: none"> - Organperforationen - Anastomoseninsuffizienz - retroperitoneale oder peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen - für Abszesse typische randbetonte Kontrastmittelanreicherung
Mikrobiologische Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> - Erregernachweis in Blutkultur oder Punktat - Typische Erreger: E. coli, Staph. aureus

Kriterien	Pulmonaler Sepsisfokus
Beispielhafte Krankheitsbilder	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie - Bronchitis - Tracheitis - Laryngitis - Epiglottitis
Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - pathologische Auskultationsbefunde (z.B. feinblasige, klingende Rasselgeräusche, Bronchialatmen) - verstärkte Bronchophonie - abgeschwächter Klopfeschall über dem Thorax - Husten - Auswurf von eitrigem Sputum oder Trachealsekret - Dyspnoe - Tachypnoe - thorakale Einziehungen - Zyanose
Laborbefunde	<ul style="list-style-type: none"> - Entzündungsparameter ↑ (Leukozytose, CRP, BSG, PCT) - Laktat ↑ - Blutgasanalyse: $p_aO_2 \downarrow$ und $p_aCO_2 \uparrow$
Bildgebung	
Röntgen-Thorax und/oder CT-Thorax	<ul style="list-style-type: none"> - milchglasartige Infiltrate - alveoläre oder interstitielle Verschattungen - Silhouettenzeichen - positives Bronchopneumogramm - rundliche, homogene Verschattung (Abszess) - Veränderungen des Zwerchfellstandes

Thorakale Sonographie	- pleurale Prozesse: Pleuraerguss, Empyem
Mikrobiologische Diagnostik	- Nachweis eines Erregers in Blutkultur, Bronchialsekret, Sputum oder in Pleuraflüssigkeit - typische Erreger: Pneumokokken, Staphylokokken

Kriterien	Urogenitaler Fokus
Beispielhafte Krankheitsbilder	- Pyelonephritis - Urozystitis - Urethritis - perinephritischer Abszess
Symptome	- Dysurie - Algurie - Pollakisurie - Flankenschmerzen - Austritt von eitrigem Sekret aus der Urethra
Laborbefunde	- Entzündungsparameter ↑ (Leukozytose, CRP, BSG, PCT) - Laktat ↑ - Urin-Stix: Leukozyturie und/oder Mikrohämaturie - Retentionsparameter ↑ (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure)
Bildgebung	
Sonographie	- vergrößerte Niere oder Schrumpfniere - Mark-Rinden-Trennung unscharf - Harnstau - narbige Einziehungen des Nierenparenchyms - Nierenabszess → echoarme, rundliche Raumforderung - Gaseinschlüsse - Hydronephrose
CT	- hypodenser Herd zum Nierengewebe mit ringförmigen Enhancement - gestörte Abflussverhältnisse (z.B. Steine)

Miktionsurethrogramm	- Dichteminderung aufgrund eines Ödems - vesikoureteraler Reflux
Mikrobiologische Diagnostik	- Nachweis von Erregern in Urinkultur, Blutkultur, Katheter - typischer Erreger: E. coli

Kriterien	Knochen- und Weichteilfokus
Beispielhafte Krankheitsbilder ^a	- Osteomyelitis - Erysipel - nekrotisierende Fasziiitis - Gelenk- oder Schleimbeutelinfektionen
Symptome	- lokale Entzündungszeichen wie Überwärmung und Rötung, teigige Weichteilschwellung und Schmerz - Erguss - Druckschmerz - schmerzhafte Bewegungseinschränkung/Schonhaltung
Laborbefunde	- Entzündungsparameter ↑ (Leukozytose, CRP, BSG, PCT)
Bildgebung	
Sonographie	- Gelenkserguss - Verdichtung des umgebenen Weichteilmantels
MRT	- singuläre oder multiple osteolytische Herde - Knochenmarködem - Weichteilabszess
Skelettszintigraphie	- ggf. zur Detektion weiterer osteomyelitische Herde - Mehranreicherung in den betroffenen Arealen
Mikrobiologische Diagnostik	- Erregernachweis in Blutkulturen oder Gelenkflüssigkeit - typischer Erreger: Staphylococcus aureus

^a Infektionen des ZNS und der Wirbelsäule (z.B. Spondylodiszitis) sowie Weichteilinfektionen des Herzens (z.B. Endokarditis) wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht berücksichtigt

8.4 Abbildungen

Alles Medusa APACHE2 SAPS2 Optionale Felder anzeigen

Stammdaten Name: Mustermann Geburtsdatum: 01.01.1921 Geschlecht: männlich	Entlassung Datum ITS-Entlassung: <input type="text"/> ITS-Entlassungsgrund: <input type="text"/> Datum KH-Entlassung: <input type="text"/> KH-Entlassungsgrund: <input type="text"/> Letztakt am Tag 28
Aufnahme Datum KH-Aufnahme: 01.01.2012 Aufgenommen von wo: <input type="text"/> ITS Aufnahme: Ja Datum ITS-Aufnahme: 12.09.2012 ITS Aufnahmegrund: chirurgisch geplant Primäre Therapieeinschränkung: DNR	Sepsisdiagnose Ort der Sepsis-Diagnosestellung: <input type="text"/> Datum Sepsis-Diagnosestellung: <input type="text"/> Uhrzeit Sepsis-Diagnosestellung: <input type="text"/> Sepsis-Therapiebeginn: <input type="text"/> Alter: <input type="text"/> Fokus: <input type="text"/>
Organversagen innerhalb 12h nach Diagnose Vasopressor: <input type="text"/> Inotropika: <input type="text"/> Laktatazidose: <input type="text"/> Thrombozytopenie: <input type="text"/> Verwirrtheit: <input type="text"/> Öligurie: <input type="text"/>	Klinische Daten (erste 24h) SAPS II: <input type="text"/> SAPS II - Score: <input type="text"/> Glasgow Coma Scale: <input type="text"/> RR mittel [mmHg]: <input type="text"/> FiO2 [%]: <input type="text"/> paO2 [mmHg]: <input type="text"/> Körpertemperatur [°C]: <input type="text"/> Herzfrequenz [Schläge/min]: <input type="text"/> Diurese [ml in 24h]: <input type="text"/> Akutes Nierenversagen: <input type="text"/>
Laborwerte (erste 24h) Kreatinin im Serum [µmol/l]: <input type="text"/> Bilirubin im Serum [µmol/l]: <input type="text"/> Thrombozyten [G/l]: <input type="text"/> Leukozyten [Gpt/l]: <input type="text"/> Laktat [mmol/l]: <input type="text"/> arterieller pH-Wert: <input type="text"/>	Mikrobiologische Untersuchungen Blutkultur vor Antibiose: <input type="text"/> Abstrich vom Infektionsherd: <input type="text"/> <input type="text"/> Erreger: <input type="text"/>

Abbildung 16: Übersicht SIQ-Bedienfeld