

Aus der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp

„Neurologische Symptome als Zeichen einer Sepsis – eine systematische Untersuchung“

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der Universitätsmedizin
der Universität Greifswald
2022

vorgelegt von:

Diana Kovacs

geb. am: 27.01.1996

in: Stuttgart

Dekan: Prof. Dr. Karlhans Endlich
1. Gutachter: Herr PD Dr. Matthias Gründling
2. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Maria Deja
Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum Neurologie/
Neurochirurgie (Raum D0.30)
Tag der Disputation: 07.12.2023

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1 Definition der Sepsis	8
1.2 Epidemiologie	10
1.2.1 Epidemiologie der Sepsis in Deutschland.....	10
1.2.2 Epidemiologie der Sepsis weltweit	10
1.2.3 Kosten.....	11
1.3 Sepsis als zeitkritischer Notfall	11
1.4 Identifizierung von Patient*innen mit einer Sepsis.....	11
1.5 Surviving Sepsis Campaign- Hour-1 Bundle	14
1.6 Pathophysiologie der Sepsis.....	15
1.7 Sepsis-assoziierte Enzephalopathie	17
1.7.1 Pathophysiologie der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie	18
1.7.2 Diagnostik und Therapie der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie	19
2 Arbeitshypothese und Fragestellung	20
3 Patient*innen und Methoden.....	21
3.1 Ort und Erhebungszeitraum der Studie	21
3.2 Ethikvotum	21
3.3 Auswahl des Studienkollektivs	21
3.4 Erhobene Daten	25
3.5 Statistik.....	28
4 Ergebnisse	29
4.1 Studienpopulation.....	29
4.2 Aufnahmegründe	31
4.3 Laktatmessung.....	32
4.4 Blutkulturen.....	33
4.5 Antibiotikatherapie.....	35
4.6 Weiterführende Diagnostik innerhalb der ersten 48 Stunden	38
4.7 Adäquate kalkulierte antiinfektive Therapie	39
5 Diskussion	40
5.1 Hauptaussagen.....	40
5.2 Aufnahmegründe	40

5.3 Durchführung der Laktatmessung	41
5.4 Blutkulturen.....	43
5.5 Antibiotikatherapie.....	45
5.6 Weiterführende Diagnostik im Rahmen der Fokussuche.....	50
5.7 Methodendiskussion.....	51
5.7.1 Sepsis Verschlüsselung	51
5.7.2 Vermutete Infektion	51
5.7.3 Verwendung des qSOFA- und SOFA-Scores	53
5.7.4 Schlaganfall und Sepsis.....	55
5.8 Limitationen	56
6 Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis.....	61
Anhang	67
Kasuistiken	67
Danksagung	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: qSOFA-Score [4]	12
Tabelle 2: SOFA-Score (eigene Tabelle modifiziert nach Singer et al. [4])	13
Tabelle 3: ICD-10 Codes für die Verschlüsselung einer Sepsis, die für die Herausbildung des Studienkollektivs genutzt wurden [40]	22
Tabelle 4: ICD-10 Codes zur Verschlüsselung von Hirninfarkten, die für die Herausbildung des Studienkollektivs genutzt wurden [40]	23
Tabelle 5: Kriterien für eine vermutete Infektion	23
Tabelle 6: Verteilung der Aufnahmegründe	32
Tabelle 7: Dauer von Aufnahme bis Laktatmessung in Klassen	33
Tabelle 8: Nachgewiesene Erreger in den positiven Blutkulturen	34
Tabelle 9: Dauer bis zur Blutkulturentnahme in Klassen	35
Tabelle 10: Erstes gegebenes Antibiotikum/erste gegebene Antibiotikakombination	36
Tabelle 11: Dauer bis zur Antibiotikagabe in Klassen	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Timing der Antibiotikatherapie [18]	15
Abbildung 2: Diagnosepfad Sepsis (Eigene Abbildung modifiziert nach Singer et al. [4]) ...	25
Abbildung 3: Flowchart zur Erstellung des Studienkollektivs.....	30
Abbildung 4: Häufigkeiten der Blutkulturergebnisse	33
Abbildung 5: Häufigkeit der verabreichten Antibiotika/Antibiotikakombinationen	36
Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der Antibiotikagabe und Blutkulturentnahme	38
Abbildung 7: Ergebnisse der Antibiogramme.....	39
Abbildung 8: Screeningtool des SepsisDialog der Universitätsmedizin Greifswald.....	58

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAMP	Damage-associated Molecular Pattern
E. coli	Escherichia coli
GCS	Glasgow Coma Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10
ICM	Integrated Care Manager
ITS	Intensivstation
LqSOFA-Score	qSOFA-Score ergänzt um den Serumlaktatspiegel
Mio.	Millionen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MEWS	Modified Early Warning Score
NEWS	National Early Warning Score
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
PAMP	Pathogen-associated Molecular Pattern
qSOFA-Score	Quick Sequential Organ Failure Assesment-Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assesment-Score
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alpha

1 Einleitung

Trotz des medizinischen Fortschrittes werden in Deutschland ansteigende Inzidenzzahlen der Sepsis beobachtet [1]. Mit der Dringlichkeit einer raschen Therapieeinleitung gehört die Sepsis zu den zeitkritischen Notfällen in der Medizin [2,3]. Doch die vielseitigen Manifestationen der Sepsis erschweren die Diagnosestellung selbst für erfahrene Kliniker*innen [4]. Besonders ein veränderter mentaler Status wird selten als Anzeichen für eine Sepsis gewertet [5].

Anhand einer monozentrischen Studie werden in dieser Arbeit speziell Patient*innen mit einer Sepsis betrachtet, bei denen mutmaßlich eine neurologische Symptomatik im Vordergrund stand. Die folgenden Abschnitte sollen zunächst einen kurzen Überblick über das umfassende Thema „Sepsis“ geben.

1.1 Definition der Sepsis

Neue und alte Definitionen der Sepsis

Im Jahr 1991 wurde eine Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) einberufen. Diese hatte die Entwicklung und Festlegung einheitlicher Definitionen der verschiedenen Formen der Sepsis zum Ziel [6]. Unterschieden wurde bei diesen Definitionen zwischen einem Systemischen inflammatorischem Response Syndrom (SIRS), der Sepsis, der schweren Sepsis sowie dem septischen Schock. Das SIRS beschrieb allgemein eine systemische inflammatorische Antwort des Körpers. Ob es sich bei der Ursache dieser Antwort um eine Infektion oder eine andere Schädigung handelte, wurde nicht betrachtet. Für das Vorliegen eines SIRS sprach das Zutreffen von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($< 36^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie (> 90 Schläge min^{-1})
- Tachypnoe (> 20 Atemzüge min^{-1}) oder Hypoventilation (angezeigt durch arterieller Kohlendioxidpartialdruck < 32 mm Hg)
- Leukozytenzahl $> 12000/\text{mm}^3$ oder $< 4000/\text{mm}^3$; oder $>10\%$ unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

Eine Sepsis lag definitionsgemäß dann vor, wenn es sich bei der zugrunde liegenden Ursache des SIRS um eine Infektion oder einen Infektionsverdacht handelt. Bestand zusätzlich eine auf die Sepsis zurückzuführende Organdysfunktion, eine Laktatazidose, Oligurie oder ein akut veränderter mentaler Status wurde der Begriff der schweren Sepsis etabliert. Als septischen Schock bezeichnete man eine Sepsis-induzierte Hypotension, welche trotz adäquater Volumengabe persistiert- und unter Umständen eine Vasopressorgabe erforderlich macht.

Eine Sepsis-induzierte Hypotension wiederum wurde als ein systolischer arterieller Blutdruck unter 90 mm Hg oder die Reduktion des systolischen Blutdrucks um 40 mm Hg definiert [6].

Diese Definitionen blieben für mehr als zwei Jahrzehnte nahezu unverändert. Mit der Notwendigkeit einer Re-Evaluation der bestehenden Definitionen erfolgte im Jahr 2014 die Gründung einer Arbeitsgruppe durch die Society of Critical Care Medicine und die European Society of Intensive Care Medicine. Diese Arbeitsgruppe hatte neben der Abgrenzung der Sepsis gegenüber einer unkomplizierten Infektion die Aktualisierung der Definitionen der Sepsis und des septischen Schocks zum Ziel. Die neuen Definitionen sollten mit dem verbesserten Verständnis der Pathobiologie übereinstimmen [4].

Die bisherige Verwendung von zwei oder mehr SIRS-Kriterien wurde als unzureichend eingestuft, da die SIRS-Kriterien lediglich das Vorhandensein einer Entzündung widerspiegeln [4]. Das Vorhandensein einer fehlregulierten, lebensbedrohlichen Reaktion ist dadurch nicht unbedingt gezeigt. Zudem wurden SIRS-Kriterien von vielen Patient*innen erfüllt, von denen einige jedoch nie eine Infektion entwickelten oder ein schlechtes Outcome aufwiesen. Darüber hinaus zeigten Untersuchungen von Intensivstationen in Australien und Neuseeland, dass ein/e von acht Patient*innen mit einer Infektion und Organversagen keine 2 SIRS-Kriterien erfüllten und somit laut dieser Definition nicht an einer Sepsis erkrankt waren [4,7]. Auch der Begriff der „schweren Sepsis“ wurde verlassen. Eine Sepsis wurde nun als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, deren Ursache eine fehlregulierte Antwort des Körpers auf eine Infektion darstellt [4]. Identifiziert werden kann diese Organdysfunktion mithilfe des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Scores. Ein Anstieg des SOFA-Scores um zwei oder mehr Punkte, der auf eine Infektion zurückzuführen ist, wird hierbei als Organdysfunktion charakterisiert [8]. Eine Unterform der Sepsis stellt der septische Schock dar. Dabei kommt es durch abnorme Veränderungen im Kreislauf sowie auf zellulärer und metabolischer Ebene zu einer deutlichen Steigerung der Letalität. Definiert wird der septische Schock als eine Sepsis mit persistierender Hypotension, bei der die Gabe von Vasopressoren erforderlich ist, um einen mittleren arteriellen Druck von 65 mm Hg aufrecht zu erhalten. Zudem wird für die Definition des septischen Schocks ein Laktatspiegel > 2 mmol/L trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution gefordert [4]. Die klinischen Ausprägungen der Sepsis unterscheiden sich je nach Lokalisation des Infektionsherdes, Erregers, Art der Organdysfunktion und dem Gesundheitszustand des/der Patient*in. Auch der Zeitraum bis zur Einleitung der Therapie spielt eine entscheidende Rolle [9].

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Epidemiologie der Sepsis in Deutschland

Unter Verwendung der Diagnosis Related Groups (DRG)-Statistik wurden von Fleischmann et al. die Inzidenz und Letalität der Sepsis in Deutschland im Zeitraum 2007 bis 2013 untersucht. Hierbei wurde ein jährlicher Anstieg der Sepsisfälle um 5,7% von 200.535 im Jahr 2007 auf 279.530 im Jahr 2013 deutlich. Der Anteil der Sepsispatient*innen unter allen stationären Patient*innen stieg ebenfalls von 1,21% auf 1,54% an. Die bevölkerungsstandardisierte Inzidenz der schweren Sepsis hat sich von 69 im Jahr 2007 auf 138 pro 100.000 Personen pro Jahr erhöht, womit sich die Inzidenz verdoppelt hat. Ein Anstieg der Inzidenz des septischen Schocks wurde ebenso gezeigt. Die innerklinische Letalität von Patient*innen mit einer Sepsis sank von 27% auf 24,3%. Auch eine Reduktion der Letalität von Patient*innen mit schwerer Sepsis und Patient*innen im septischen Schock wurde beobachtet [1]. Im Jahr 2013 untersuchte die SepNet Critical Care Trials Group die Epidemiologie der Sepsis in einer prospektiven multizentrischen Studie auf 133 Intensivstationen in 95 Krankenhäusern in Deutschland. Die Untersuchung ergab unter Verwendung der Diagnosekriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz eine Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 11,64 (95%-Konfidenzintervall: 10,51 - 12,86) bezogen auf 1000 Intensivbehandlungstage. Die Krankenhausletalität von Patient*innen mit schwerer Sepsis betrug 23,4%, die Krankenhausletalität von Patient*innen im septischen Schock wurde mit 43,3% angegeben. Werden hingegen die neuen Sepsis-3-Definitionen angewandt, steigt die Krankenhausletalität von Patient*innen im septischen Schock auf 50,9% [10].

1.2.2 Epidemiologie der Sepsis weltweit

Aufgrund der unzureichenden Datenlänge vor allem aus Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen lassen sich die weltweite Inzidenz und Letalität der Sepsis nur schwer einschätzen. Eine Metaanalyse von Fleischmann et al. ergab eine Inzidenz der Sepsis von 437 pro 100.000 Personen pro Jahr für die Jahre 2003 bis 2015. Die Inzidenz der schweren Sepsis betrug 270 pro 100.000 Personen pro Jahr. Die Krankenhausletalität der Sepsis wurde mit 17% angegeben, die der schweren Sepsis war mit 26% nochmals höher. Betrachtet man die Daten des letzten Jahrzehnts beträgt die geschätzte Anzahl der in einem Krankenhaus behandelten Sepsisfälle 31,5 Millionen (Mio.) pro Jahr. Dies geht mit 5,3 Mio. sepsisinduzierten Todesfällen pro Jahr einher [11].

Rudd et al. nutzten in ihrer Studie Daten aus der Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2017, um die globale und nationale Inzidenz der Sepsis sowie die Letalität für die Jahre 1990 bis 2017 zu schätzen. Sie gaben eine globale Inzidenz der Sepsis von 48,9 Mio.

(95%-Konfidenzintervall: 38,9 - 62,9 Mio.) für das Jahr 2017 an, im Jahr 1990 betrug die globale Inzidenz laut dieser Schätzung noch 60,2 Mio. (95% Konfidenzintervall: 47,2 – 79,7 Mio.). Bei Betrachtung der Inzidenz, getrennt nach dem Soziodemographischen Index, traten 41,5 Mio. Sepsisfälle in Regionen mit geringem, geringem bis mittlerem, oder mittlerem Soziodemographischen Index auf. Rudd et al. schätzten die Zahl der mit einer Sepsis assoziierten Todesfälle im Jahr 2017 weltweit auf 11,0 Mio. (95%-Konfidenzintervall: 10,1 - 12,0 Mio.), dies entsprach 19,7% der Todesfälle im Jahr 2017. Sie stellten zudem eine hohe regionale Variabilität der Letalität fest, wobei die höchste altersstandardisierte Sepsis-assoziierte Letalität in Regionen mit dem geringsten Soziodemographischen Index auftrat [12].

1.2.3 Kosten

Im Jahr 2013 wurden die durchschnittlichen Ausgaben pro Sepsisfall in Deutschland auf 27.467,92 € geschätzt. Auf dieser Schätzung beruhend berechneten Fleischmann et al. die Gesamtkosten für die stationäre Versorgung sowie die anschließende Versorgung im ambulanten Setting von Sepsispatient*innen. Die errechneten Gesamtkosten betragen hierbei rund 7,7 Milliarden € [1].

1.3 Sepsis als zeitkritischer Notfall

Bereits im Jahr 2006 zeigten Kumar et al. die Dringlichkeit der zügigen Therapieeinleitung. Bei Beginn der antimikrobiellen Therapie innerhalb der ersten Stunde nach initialem Einsetzen einer wiederkehrenden/anhaltenden Hypotension im Rahmen des septischen Schocks betrug die Überlebensrate 79,9%. Mit jeder weiteren Stunde jedoch, die bis zum Therapiebeginn verstrich, sank diese Rate um 7,6%. Kumar et al. postulierten daher, ähnlich wie bei anderen Formen des Schocks, das Existieren einer „goldenen Stunde der Sepsis“ [13]. Ferrer et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Assoziation zwischen verzögerter Antibiotikagabe und steigender Letalität nicht nur für Patient*innen im septischen Schock, sondern auch für Patient*innen mit schwerer Sepsis gilt [14]. Neben einem schnellen Beginn der antiinfektiven Therapie ist eine zügige operative Herdsanierung von großer Bedeutung. Eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie aus Deutschland zeigte, dass eine Zeitspanne von mehr als sechs Stunden bis zur chirurgischen Herdsanierung mit einer signifikant erhöhten 28-Tage-Sterblichkeit assoziiert war [15]. Der frühen Identifikation und Therapie in der Klinik wird daher eine große Bedeutung zugesprochen [14].

1.4 Identifizierung von Patient*innen mit einer Sepsis

In den Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) wurde ein Flowchart für die Identifikation von Sepsispatient*innen veröffentlicht. Hierbei soll im

ersten Schritt bei Patient*innen mit vermuteter Infektion der quick-SOFA-Score (qSOFA-Score) erhoben werden. Der qSOFA-Score wurde zur Identifikation von Patient*innen mit einer vermuteten Infektion und hoher Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome entwickelt. Der Vorteil des qSOFA-Scores liegt in der schnellen Erhebung direkt am Patient*innenbett ohne die Notwendigkeit einer Blutentnahme. Er beinhaltet die Erfassung des mentalen Status, des systolischen Blutdrucks, sowie der Atemfrequenz. Die Grenzwerte sind in Tabelle 1 angegeben. Für jedes erfüllte Kriterium wird ein Punkt vergeben. Bei zwei oder mehr Punkten soll die Erhebung des SOFA-Scores (Tabelle 2) erfolgen [4].

Kriterium	1 Punkt, wenn
Atemfrequenz	$\geq 22 \text{ Minute}^{-1}$
Systolischer Blutdruck	$\leq 100 \text{ mm Hg}$
Mentaler Status	verändert

Tabelle 1: qSOFA-Score [4]

Erreicht der/die Patient*in bei der Bestimmung des SOFA-Scores zwei oder mehr Punkte, kann von einer Sepsis ausgegangen werden. Ist trotz adäquater Flüssigkeitsgabe die Gabe von Vasopressoren notwendig, um einen mittleren arteriellen Druck von 65 mm Hg zu halten und beträgt der Laktatspiegel im Blut mehr als 2 mmol/L ist von einem septischen Schock auszugehen [4]. Gerade der qSOFA-Score wird in der Literatur kontrovers diskutiert, nähere Angaben dazu erfolgen in Kapitel 5.7.3. In den im Jahr 2021 veröffentlichten Richtlinien der Surviving Sepsis Campaign wird die Verwendung des qSOFA-Scores als alleiniges Screening-Tool nicht mehr empfohlen [16].

Organsystem	Score				
	0	1	2	3	4
Atmung					
Arterieller Sauerstoffpartialdruck / Inspiratorische Sauerstofffraktion mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) mit respiratorischer Unterstützung	< 100 (13,3) mit respiratorischer Unterstützung
Gerinnung					
Thrombozyten, x 10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
Herz-Kreislauf					
	Mittlerer arterieller Druck ≥70 mmHg	Mittlerer arterieller Druck <70 mmHg	Dopamin <5 oder Dobutamin jeglicher Dosis ^a	Dopamin 5,1-15 oder Adrenalin ≤0,1 oder Noradrenalin ≤0,1 ^a	Dopamin >15 oder Adrenalin >0,1 oder Noradrenalin >0,1 ^a
ZNS					
Glasgow Coma Scale ^b	15	13-14	10-12	6-9	<6
Niere					
Kreatinin, mg/dL (μmol L)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
Urinausscheidung, mL/d				<500	<200

^a Dosen der Katecholamine in μg/kg/min für mindestens 1 Stunde

^b Glasgow Coma Scale erstreckt sich von 3-15. Ein höherer Wert zeigt eine bessere neurologische Funktion an [4]

Tabelle 2: SOFA-Score (eigene Tabelle modifiziert nach Singer et al. [4])

1.5 Surviving Sepsis Campaign- Hour-1 Bundle

Um einen Leitfaden für die innerklinische Behandlung der Sepsis sowie des septischen Schocks zu bieten, wurden im Jahr 2016 im Rahmen der Surviving Sepsis Campaign Handlungsempfehlungen herausgegeben [17]. Im Jahr 2018 wurde von Levy et al. eine Aktualisierung dieser Handlungsempfehlungen veröffentlicht. Diese enthalten ein sogenanntes Hour-1 Bundle. Dabei handelt es sich um bestimmte Maßnahmen, die innerhalb einer Stunde eingeleitet werden sollten. Das Hour-1 Bundle wurde mit der Intention entwickelt, einen unverzüglichen Beginn des Sepsis-Managements zu erreichen. Als Zeitpunkt des Beginns des Hour-1 Bundles wird die Ersteinschätzung in der Notaufnahme festgelegt. Im Falle einer Weiterbehandlung wird der Zeitpunkt der erstmaligen Dokumentation aller Parameter der Sepsis oder des septischen Schocks in der Krankenakte als Beginn definiert. Zu den Maßnahmen des Hour-1 Bundles gehören die Asservierung von mindestens 2 Blutkultursets (aerob und anaerob), die Einleitung einer empirischen intravenösen Antibiotikatherapie mit breitem Erregerspektrum sowie die Messung des Laktatspiegels. Bei Patient*innen mit einer Sepsis sowie septischem Schock und erhöhtem Laktatspiegel soll eine intravenöse Gabe kristalloider Flüssigkeiten begonnen werden. Sofern sich bei Patient*innen mit verringertem Blutdruck dieser nicht nach Flüssigkeitsgabe normalisiert hat, sollten innerhalb der ersten Stunde Vasopressoren verabreicht werden, um einen mittleren arteriellen Druck von mindestens 65 mm Hg zu erreichen. Nach Identifikation des zugrunde liegenden Erregers und Erhalt des Resistogramms soll die antimikrobielle Therapie auf ein geeignetes Antibiotikum umgestellt werden. Falls keine Infektion vorliegt, soll die Antibiotikatherapie abgebrochen werden [2]. Im Jahr 2021 wurden aktuelle Richtlinien für das Management der Sepsis und des septischen Schocks durch die Surviving Sepsis Campaign herausgegeben. In den neuen Richtlinien wird der zeitliche Aspekt bis zum Beginn der antiinfektiven Therapie differenzierter betrachtet: Für Erwachsene mit einem möglichen septischen Schock oder einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Sepsis wird die sofortige Verabreichung von Antiinfektiva, idealerweise innerhalb von einer Stunde nach Erkennung, empfohlen. Liegt eine mögliche Sepsis ohne Schock vor, wird zu einer raschen Einschätzung, ob eine infektiöse oder nicht infektiöse Ursache vorliegt, geraten. Bei anhaltendem Verdacht auf eine Infektion soll eine antiinfektive Therapie innerhalb von drei Stunden begonnen werden. Besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit der Infektion und kein Schock, soll laut neuer Richtlinie auf eine Behandlung mit Antibiotika zunächst verzichtet werden und der/die Patient*in engmaschig überwacht werden. Diese Differenzierung soll eine Abwägung zwischen einem schnellen

Beginn mit Antibiotika gegen mögliche Nachteile einer unnötigen Antibiotikagabe bei Patient*innen ohne Infektion bewirken [16].



Abbildung 1: Timing der Antibiotikatherapie [18]

1.6 Pathophysiologie der Sepsis

Trotz zahlreicher Forschungsarbeiten ist der pathophysiologische Hintergrund der Sepsis bisher nicht vollständig geklärt. Gezeigt hat sich jedoch, dass es sich bei der Sepsis um ein komplexes und heterogenes Krankheitsbild handelt, welches mehrere Organsysteme umfasst [19]. Pathobiologisch eine Rolle spielen frühe Aktivierungen von pro- und antiinflammatorischen Signalwegen sowie Veränderungen in den Signalwegen des kardiovaskulären, neuronalen, hormonellen, bioenergetischen, metabolischen und des Gerinnungssystems [4]. Obwohl die frühe inflammatorische Reaktion als zentrales Charakteristikum der Sepsis betrachtet wird, tritt eine Immunsuppression sowohl in früher als auch in später Phase der Sepsis auf [20].

Zellen des angeborenen Immunsystems können mithilfe von Mustererkennungsrezeptoren Mikroorganismen als sogenannte Pathogen-associated Molecular Patterns (PAMPs) und geschädigte körpereigene Gewebe als Damage-associated Molecular Patterns (DAMPs) erkennen [19,21]. Zu den PAMPs gehören beispielsweise Bestandteile von Zellmembranen gramnegativer Bakterien wie Lipopolysaccharide, aber auch virale und bakterielle Nukleinsäuren [21]. Unmittelbar nach dieser Erkennung oder schon simultan erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems. Im Rahmen der Komplementkaskade entstehen die Komplementpeptide C3a und C5a. C5a zählt zu den am meisten wirksamen chemotaktischen Stoffen für neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Monozyten. Darüber hinaus spielt das

Komplementpeptid C5a eine Rolle bei der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies. Weiterhin wird es bei einer Sepsis mit der Dysfunktion neutrophiler Granulozyten, der Apoptose lymphoider Zellen, der Exazerbation der systemischen Inflammation und der disseminierten intravasalen Gerinnung sowie deren Komplikationen in Verbindung gebracht [20]. Die Erkennung von PAMPs und DAMPs bewirkt über multiple Signalkaskaden und Expression verschiedener Gene die Freisetzung inflammatorischer Zytokine und Chemokine. Hierzu gehören zum Beispiel Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF- α), Interleukin-1, Interleukin-12 und Typ-1-Interferone. Die Aktivierung dieses inflammatorischen Netzwerkes setzt innerhalb von Minuten nach PAMP- oder DAMP-Erkennung ein [20].

Ein wichtiges Kernelement für das Verständnis der Pathophysiologie der Sepsis sind die Veränderungen in der Mikrozirkulation. Die Gefäße der Mikrozirkulation steuern die lokale Verteilung des Blutflusses zu den Geweben. Durch die in der Frühphase der Sepsis freigesetzten proinflammatorischen Zytokine kommt es letztendlich zu einer Beeinflussung aller zellulären Bestandteile der Mikrozirkulation. Dazu gehören neben Endothelzellen auch glatte Muskelzellen, Thrombozyten, Leukozyten, Erythrozyten sowie angrenzende Parenchymzellen [22]. Unter physiologischen Bedingungen sind Endothelzellen dazu in der Lage, metabolische und physikalische Reize wahrzunehmen und darauf durch lokale Freisetzung von Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid zu reagieren. Bei einer Sepsis kommt es durch eine heterogene Expression der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase zu einer Störung dieses Stickstoffmonoxid-Systems. Dies kann zu einer inadäquaten Verteilung des Blutflusses weg von besonders betroffenen Bereichen führen. Außerdem kann dies eine Entkopplung der Sauerstoffversorgung vom Sauerstoffbedarf zur Folge haben verbunden mit geringerer Effizienz der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Gewebe [22,23]. Ferner schädigen die bei einer Sepsis von aktivierten Leukozyten freigesetzten reaktiven Sauerstoffspezies und andere Mediatoren verschiedene Strukturen der Mikrozirkulation. Zu diesen geschädigten Strukturen gehört die Glykokalix der Blutgefäße. Diese Schädigung führt zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwand, was wiederum eine Ausbildung interstitieller Ödeme zur Folge hat. Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe können in Gewebehypoxie resultieren, da die Diffusionsstrecken zwischen Kapillaren und Gewebezellen länger werden. Zudem verschlechtert sich die Löslichkeit sowie der Transport von Sauerstoff in der Gewebsflüssigkeit [22]. Gleichzeitig bewirkt die Verschiebung von Flüssigkeit aus dem intravasalen in den extravasalen Raum bei starker Ausprägung eine Hypovolämie und Hypotension im systemischen Kreislauf [21,24]. Darüber hinaus bewirkt die Schädigung der Glykokalix eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen und die Entwicklung der Gefäßwand zu einer

prothrombotischen Oberfläche. Aus der Adhäsion von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten an das Endothel resultiert eine Mikrothrombosierung und folglich eine starke Beeinträchtigung des kapillären Blutflusses [22,23]. Durch die zusätzliche Aktivierung des Gerinnungssystem im Rahmen systemischer Entzündungsprozesse kommt es unter Umständen zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung und zu Organversagen [22,24]. Letztendlich kann diese verstärkte Koagulopathie aufgrund des dabei erhöhten Verbrauchs von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren zur unkontrollierten Blutung führen [20]. Insgesamt lässt sich eine ausgeprägte wechselseitige Beeinflussung des Gerinnungssystems und der Komponenten des Immunsystems, wie zum Beispiel des Komplementsystems, bei einer Sepsis beobachten [23].

1.7 Sepsis-assoziierte Enzephalopathie

Im Rahmen einer Sepsis kann es aufgrund der systemischen inflammatorischen Antwort des Körpers zu einer diffusen zerebralen Dysfunktion kommen, ohne dass eine direkte Infektion des zentralen Nervensystem vorliegt [25]. Die Manifestation im Gehirn gehört hierbei zu den häufigsten Organdysfunktionen im Rahmen einer Sepsis und tritt im Krankheitsverlauf oft bereits frühzeitig auf [26,27]. Die Inzidenz der Gehirnbeteiligung im Rahmen einer Sepsis weist in der Literatur eine große Spannbreite auf, abhängig von der verwendeten Definition, der Schwere der Sepsis und individuellen Faktoren der Betroffenen. Der Anteil der Sepsispatient*innen auf einer Intensivstation, die eine Enzephalopathie entwickeln, wird mit 20 - 40% angegeben. Betrachtet man speziell ältere beatmete Patient*innen, so kann in bis zu 70% der Fälle ein Delir beobachtet werden [28]. Feng et al. beschrieben im Rahmen ihrer retrospektiven Studie eine Inzidenz der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie von 42,3% [26]. Bei den derzeit verwendeten Begrifflichkeiten besteht große Variabilität. Die häufigste Verwendung finden Sepsis-assoziierte Enzephalopathie, Sepsis-assoziiertes Delir und Sepsis-assoziierte Gehirndysfunktion [29].

Die klinische Ausprägung der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie umfasst ein breites Spektrum. Sie reicht von Desorientiertheit, Agitation, Somnolenz bis hin zum Koma [30]. Auch delirante Zustände mit Halluzinationen wurden beobachtet. Die Häufigkeit eines Delirs wird dabei mit bis zu 50% angegeben, ein Koma tritt mit einer Häufigkeit von 46% beinahe ebenso häufig auf [28,31,32]. Im Zusammenhang mit einer Sepsis wurden motorische Symptome wie paratonische Rigidität, Asterixis, Tremor und multifokale Myoklonien ebenfalls dokumentiert, wenn auch seltener [29]. Ebenso ist das Auftreten von Krampfanfällen möglich, fokale Krampfanfälle treten hierbei in etwa 10% der Fälle auf [31]. Eine prospektive Single-Center-Studie stellte eine Häufigkeit von 11% für nichtkonvulsive Krampfanfälle bei Patient*innen

mit schwerer Sepsis und verändertem mentalen Status fest [33]. Auch Kombinationen der genannten Symptome werden in der Literatur beschrieben [31].

1.7.1 Pathophysiologie der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie

Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse sind komplex und bisher noch nicht ausreichend geklärt [29]. In den meisten Studien, die sich mit den Pathomechanismen der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie befassen, basieren die Erkenntnisse auf Ergebnissen aus Zell- oder Tiermodellen. Es bleibt fraglich, ob sich die Mechanismen tatsächlich so auf das menschliche Gehirn übertragen lassen [27]. Nach bisherigem Verständnis führen verschiedene inflammatorische und non-inflammatorische Abläufe zu einer Veränderung der Blut-Hirn-Schranke sowie Veränderungen der Neurosekretion und Neurotransmission von Neuronen, Mikroglia und Astrozyten. Auch eine gestörte Autoregulation der zerebralen Blutgefäße wird diskutiert [29]. Als Folge einer verschlechterten Autoregulation kann selbst eine milde Hypotension zu einer zerebralen Hypoperfusion führen [34]. In der frühen Phase der Sepsis kommt es durch die gebildeten Stickstoffoxide zur Veränderung zerebrovaskulärer Endothelzellen. Durch die daraus folgenden Veränderungen des Gefäßtonus und Störungen der Blutgerinnung wird die Entstehung von ischämischen und/oder hämorrhagischen Schädigungen begünstigt. Als weitere mögliche Folge der Endothelveränderungen wird die Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke angegeben. Diese Störung konnte an Tiermodellen und bei Patient*innen mit einer Sepsis unter Verwendung der Magnetresonanztomographie gezeigt werden. Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht den Übertritt neurotoxischer Substanzen sowie von Mediatoren in das Gehirn [25,29].

Eine Sepsis verstärkt zudem die Transkription verschiedener pro- und anti-inflammatorischer Zytokine und Chemokine im Gehirn. Hierzu gehören beispielsweise TNF- α , Interleukin-1- β , Transforming-Growth-Faktor- β , sowie Monozyten-Chemoattractant-Protein-1. Diese Mediatoren modulieren die Expression von Rezeptoren, zum Beispiel von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDARs) auf Neuronen. Durch diese kommt es möglicherweise zur Induktion einer Gehirndysfunktion. Zytokine wiederum modulieren NMDARs, was eine funktionelle Konsequenz auf Kognition und Verhalten hat [25]. Darüber hinaus stellt die Aktivierung von Mikroglia eine der am frühesten beobachteten Veränderungen bei der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie dar. Eine andauernde mikrogliale Aktivierung kann möglicherweise andere Gehirnzellen negativ beeinflussen [25].

1.7.2 Diagnostik und Therapie der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie

Da noch keine spezifische Methode bei der Diagnostik vorhanden ist, handelt es sich bei der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie aktuell noch um eine Ausschlussdiagnose [35]. Neben der klinischen Erfassung des mentalen Status durch regelmäßige neurologische Untersuchung können für die Detektion eines Delirs Screening-Instrumente wie beispielsweise die „Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“ verwendet werden [36]. Für die Einschätzung des Bewusstseinszustandes kann die Glasgow Coma Scale (GCS) oder Scores für die Bestimmung der Sedationstiefe, wie zum Beispiel die Richmond Agitation Sedation Scale, genutzt werden [37]. Bisher existieren keine Biomarker für die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie. Zwar konnte in einigen Studien eine Erhöhung der Neuronen-spezifischen Enolase und des Proteins S100B, einem Marker für einen Schaden von Gliazellen, im Blut festgestellt werden, aufgrund inkonsistenter Studienergebnisse wird der Gebrauch als prognostischer Marker allerdings nicht empfohlen [36]. Um andere Ursachen für die Symptomatik der Patient*innen wie beispielsweise eine Enzephalitis oder Meningitis auszuschließen, wird häufig eine Lumbalpunktion zur Untersuchung des Liquors durchgeführt. Hierbei konnten bei Patient*innen mit einem Sepsis-assoziierten Delir eine leichte Proteinerhöhung oder eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke festgestellt werden [36]. Zudem spielt auch die apparative Diagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen eine Rolle. Hierzu gehören die Durchführung des Elektroenzephalogramms und die Anfertigung einer Computer- oder Magnetresonanztomographie [27,29,36]. Die möglichen auftretenden abnormen Veränderungen im Elektroenzephalogramm von Patient*innen mit einer Sepsis-assoziierten Enzephalopathie sind jedoch nicht spezifisch. Sie lassen sich auch bei Patient*innen mit Enzephalopathien anderer Genese feststellen [36]. Polito et al. zeigten in ihrer Beobachtungsstudie, dass bei 21% der untersuchten Patient*innen im septischen Schock und akuten neurologischen Auffälligkeiten in der Magnetresonanztomographie eine Leukenzephalopathie, bei 29% der Patient*innen mehrere ischämische Läsionen festgestellt werden konnte. Allerdings beruhen diese Erkenntnisse auf der Untersuchung einer sehr selektierten Studienpopulation [31].

Noch ist keine Therapie der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie bekannt. Behandlungsmaßnahmen sind auf die zugrunde liegende Erkrankung auszurichten. Hierzu gehören die Sepsiskontrolle, das Beherrschen des Organversagens und der metabolischen Entgleisungen sowie das Vermeiden der Gabe neurotoxischer Medikamente [29].

2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Ein großer Anteil der Infektionen, die ursächlich für eine Sepsis sind, wird in einem ambulanten Setting erworben. Eine im Jahr 2013 in Deutschland durchgeführte, multizentrische Studie der SepNet Critical Trials Group zeigte, dass 42,8% der Infektionen, die zu einer Sepsis führten, ambulant erworben waren [10]. In der WHO-Resolution zur Anerkennung der Sepsis als Priorität globaler Gesundheit wird der Anteil der ambulant erworbenen Sepsisfälle sogar mit 70% angegeben [38]. Die betroffenen Patient*innen werden meist entweder selbst oder durch den Rettungsdienst in der Notaufnahme vorstellig. Um die notwendige rasche Therapieeinleitung zu gewährleisten, ist die zügige Diagnosestellung erforderlich, die bereits durch die präklinische und frühe innerklinische Notfallmedizin gebahnt werden kann [3,5]. Obwohl das Gehirn mit am häufigsten von einer Organdysfunktion betroffen ist, zeigte eine in Deutschland durchgeführte Single-Center-Studie, dass ein veränderter kognitiver Status in der präklinischen und frühen innerklinischen Versorgung selten mit einer Sepsis assoziiert wurde [5,20]. Aus diesem Grund wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patient*innen mit einer Sepsis der neurologischen Notaufnahme zugewiesen werden.

Das Ziel dieser Studie ist es, das Management von Sepsispatient*innen zu untersuchen, die über die neurologische Notaufnahme ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Insbesondere sollen hierfür folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie groß ist der Anteil der Patient*innen, bei denen Maßnahmen des Hour-1 Bundles durchgeführt wird?
- Wie groß ist die Zeitspanne von der Aufnahme bis zur Durchführung der einzelnen Maßnahmen des Hour-1 Bundles?
- Wurden innerhalb von 48 h seit Aufnahme Maßnahmen zur Fokussuche ergriffen?
- Im Falle von positiven Blutkulturen: Wurde adäquat kalkuliert antiinfektiv therapiert?

Die Beantwortung dieser Fragen soll anhand eines Datensatzes erfolgen, der nachfolgend im Methodenteil beschrieben wird.

3 Patient*innen und Methoden

3.1 Ort und Erhebungszeitraum der Studie

Für diese Studie wurden retrospektiv Daten von Patient*innen, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2017 in der neurologischen Notaufnahme oder der Stroke Unit der Universitätsmedizin Greifswald vorstellig wurden, analysiert.

Bei der Universitätsmedizin Greifswald handelt es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung mit einer Gesamtanzahl von 939 Betten. Die Klinik und Poliklinik für Neurologie verfügt über eine Stroke Unit mit 10 Überwachungsbetten für die spezielle Behandlung von Schlaganfallpatient*innen. Seit dem Jahr 2009 gibt es darüber hinaus eine neurologische Notaufnahme mit zwei Betten, welche sich in räumlicher Nähe zur Stroke Unit befindet. Dadurch wird eine schnelle Verlegung von Schlaganfallpatient*innen von der neurologischen Notaufnahme in die Stroke Unit ermöglicht [39].

3.2 Ethikvotum

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission positiv bevotet (Aktenzeichen: BB 133/10).

3.3 Auswahl des Studienkollektivs

Die Auswahl des endgültigen Studienkollektivs erfolgte schrittweise. Das Ziel war dabei eine Studienpopulation zu bilden, deren Patient*innen wahrscheinlich mit einer Sepsis in die neurologische Notaufnahme eingeliefert wurden. Daher wurden alle Patient*innen ausgeschlossen, deren Aufnahmegrund vermutlich nicht mit einer Sepsis zusammenhing. Die verwendeten Daten wurden dem Krankenhausinformationssystem entnommen, das über das SAP-Modul ISH erfasst und zugänglich gemacht wurde.

Zunächst wurden alle Patient*innen, die im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2017 in der neurologischen Notaufnahme oder der Stroke Unit vorstellig wurden, eingeschlossen. Aus diesem Kollektiv wurde dann schrittweise die endgültige Studienpopulation selektiert.

Schritt 1: Nach ICD-10 verschlüsselter Entlassungsdiagnose

Um die Fallzahl einzugrenzen, erfolgte eine Kategorisierung anhand der nach der Version 10 der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Codes (ICD-10) verschlüsselten Entlassungsdiagnosen. Es wurden nur Diagnosen genutzt, die auch in die Abrechnung des Falles eingegangen sind. Hierbei wurden zunächst alle Patient*innen ausgewählt, bei denen die Diagnose Sepsis mit einem der in Tabelle 3 aufgelisteten Codes verschlüsselt worden ist. Dabei war es egal, ob diese als Haupt- oder noch als Nebendiagnose verschlüsselt wurden.

ICD-10 Code	Beschreibung
A41.0	Sepsis durch <i>Staphylococcus aureus</i>
A41.1	Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken
A41.2	Sepsis durch nicht näher bezeichnete Staphylokokken
A41.3	Sepsis durch <i>Haemophilus influenzae</i>
A41.4	Sepsis durch Anaerobier
A41.5-	Sepsis durch sonstige gramnegative Erreger
A41.51	<i>Escherichia coli</i> [E. coli]
A41.52	<i>Pseudomonas</i>
A41.58	Sonstige gramnegative Erreger
A41.8	Sonstige näher bezeichnete Sepsis
A41.9	Sepsis, nicht näher bezeichnet
A40.0	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe A
A40.1	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe B
A40.2	Sepsis durch Streptokokken, Gruppe D, und Enterokokken
A40.3	Sepsis durch <i>Streptococcus pneumoniae</i>
A40.8	Sonstige Sepsis durch Streptokokken
A40.9	Sepsis durch Streptokokken, nicht näher bezeichnet
A39.1	Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (E35.1*)
A39.2	Akute Meningokokkensepsis
A39.3	Chronische Meningokokkensepsis
A39.4	Meningokokkensepsis, nicht näher bezeichnet
R65.0!	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese ohne Organkomplikationen
R65.1!	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese mit Organkomplikationen
R57.2	Septischer Schock
A26.7	Erysipelothrix-Sepsis
A42.7	Aktinomykotische Sepsis
B37.7	<i>Candida</i> -Sepsis
A02.1	Salmonellensepsis
A32.7	Listeriensepsis
A20.7	Pestsepsis
A22.7	Milzbrandsepsis

Tabelle 3: ICD-10 Codes für die Verschlüsselung einer Sepsis, die für die Herausbildung des Studienkollektivs genutzt wurden [40]

Schritt 2: Ausschluss Diagnose Hirninfarkt

Im nächsten Schritt wurden Patient*innen, bei denen ein Hirninfarkt mit einem in Tabelle 4 aufgeführten Codes verschlüsselt war, ausgeschlossen. Der Grund hierfür war die Annahme, dass bei diesen Patient*innen die zur Aufnahme geführte Symptomatik wahrscheinlich auf den Hirninfarkt beruhte und die Sepsis sekundär aufgetreten war.

ICD-10 Code	Beschreibung
I63.0	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien
I63.1	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien
I63.2	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien
I63.3	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien
I63.4	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien
I63.5	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien
I63.6	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig
I63.8	Sonstiger Hirninfarkt
I63.9	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet

Tabelle 4: ICD-10 Codes zur Verschlüsselung von Hirninfarkten, die für die Herausbildung des Studienkollektivs genutzt wurden [40]

Es folgte nun die Betrachtung der Fälle in den Patient*innendaten-Managementsystemen der Universitätsmedizin Greifswald. Verwendet wurden die Systeme „Integrated Care Manager (ICM) Patientendaten-Managementsystem SW 9.1n“ sowie i-solutions Radcentre (Lorenzo).

Schritt 3: Ausschluss nosokomial erworbene Infektion

Um die Patient*innen auszuschließen, die eine Infektion vermutlich in der Universitätsmedizin erworben haben, wurden die in Tabelle 5 gelisteten Kriterien betrachtet.

Kriterium	
Leukozyten	< 4,3 Gp/L
Leukozyten	>10 Gp/L
CRP im Plasma	≥ 5,0 mg/L
Körpertemperatur	≥ 38° C
Körpertemperatur	≤ 36° C

Tabelle 5: Kriterien für eine vermutete Infektion

Für die Erfassung der Körpertemperatur wurden rektale, intravasale oder intravesikale Messungen berücksichtigt. Bei den Grenzwerten für die Leukozytenzahl und das C-reaktive Protein (CRP) im Plasma wurden die laborinternen Grenzwerte des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald verwendet. Lagen innerhalb der ersten 48 Stunden seit der Aufnahme keine der in Tabelle 5 gelisteten Kriterien vor, wurde die zu der verschlüsselten Sepsis geführte Infektion als nosokomial erworben gewertet. Da bei den hiervon betroffenen Patient*innen in den ersten 48 Stunden noch kein retrospektiv objektiv messbarer Anhalt für eine Infektion bestand, wurde ein Zusammenhang

zwischen dem Aufnahmegrund und einer Sepsis als nicht wahrscheinlich erachtet. Diese Fälle wurden von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Schritt 4: Ausschluss Aufnahmediagnose ohne Sepsis-Zusammenhang

Im nächsten Schritt wurde die Arbeitsdiagnose mithilfe der Verlegungs-, Entlassungs- oder freien Briefe der Klinik und Poliklinik für Neurologie erfasst. Patient*innen, deren Arbeitsdiagnose keinen Zusammenhang mit einer Sepsis vermuten ließ, wurden ausgeschlossen. Zu diesen Arbeitsdiagnosen zählten beispielsweise:

- intrakranielle Blutungen (intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, frische Subduralblutung, frische Epiduralblutung)
- sonstige Ischämien (Transitorische ischämische Attacke, Kleinhirnininfarkt, ...)
- akute Verschlüsse der Extremitätenarterien
- Größenzunahme einer intrakraniellen Raumforderung
- Herpesenzephalitiden

Schritt 5: Ausschluss unzureichende/keine Dokumentation im ICM

Zusätzlich wurden Patient*innen, die nicht über die Neurologie im ICM aufgeführt waren, ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patient*innen nicht betrachtet, deren Fälle unzureichend dokumentiert wurden, insbesondere wenn keine ärztlichen Briefe vorlagen.

Schritt 6: Ausschluss klinikinterne Verlegung

Patient*innen, die während eines Aufenthaltes von einer Station der Universitätsmedizin Greifswald in die Neurologische Notaufnahme/Stroke Unit verlegt wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Schritt 7: Identifikation nach Sepsis-3-Kriterien

Bis zu diesem Schritt befanden sich nun im Studienkollektiv Patient*innen, bei denen ein Zusammenhang zwischen der zur Aufnahme geführten Symptomatik und einer Sepsis prinzipiell möglich war. Zusätzlich konnte bei ihnen innerhalb der ersten 48 Stunden seit der Aufnahme aufgrund veränderter Entzündungsparameter (Tabelle 5) ein Infektionsverdacht bestehen. Das Ziel war nun, diejenigen Fälle herauszufiltern, bei denen die Patient*innen vermutlich innerhalb der ersten 48 Stunden seit der Aufnahme an einer Sepsis litten. Vorgegangen wurde hierfür nach dem in den Sepsis-3-Definitionen der Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock vorgeschlagenen Diagnosepfad (siehe Abbildung 2)[4].

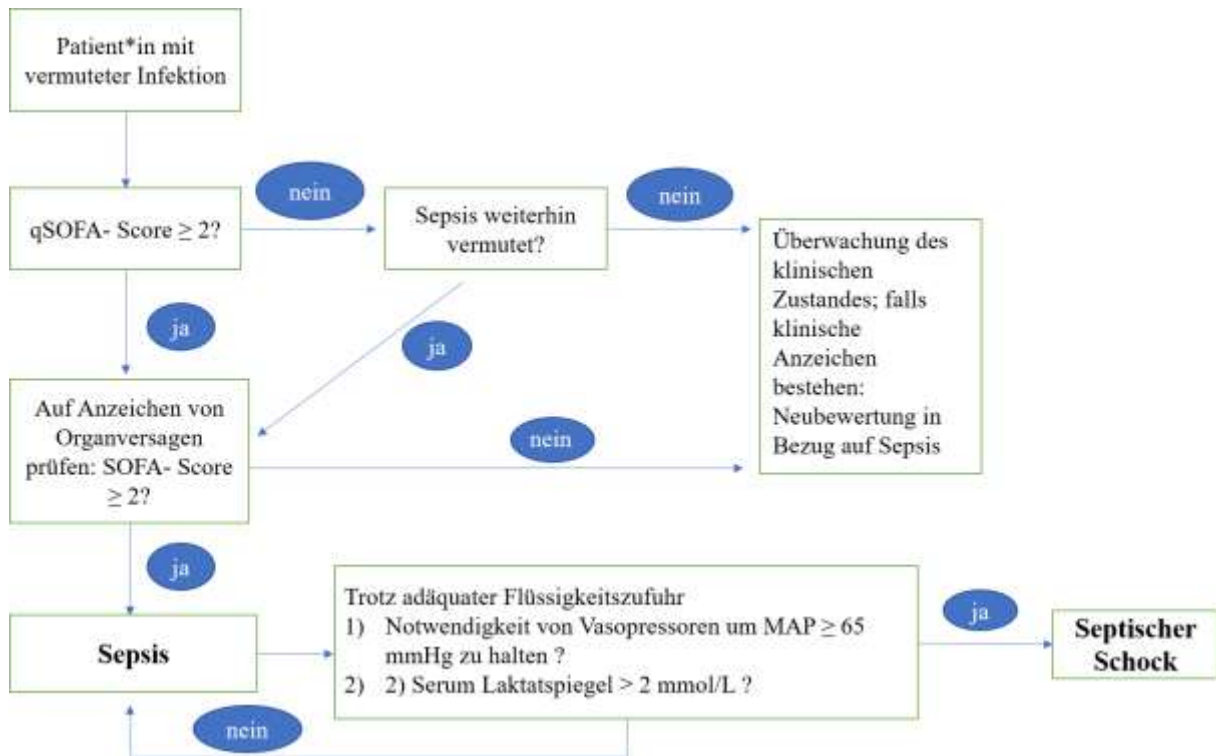


Abbildung 2: Diagnosepfad Sepsis (Eigene Abbildung modifiziert nach Singer et al. [4])

Als Indiz für eine vermutete Infektion wurde die Erfüllung eines der in Tabelle 5 genannten Kriterien verwendet. Im nächsten Schritt wurden anhand der Dokumentation im ICM-System die Parameter des qSOFA-Scores geprüft. Der mentale Status wurde anhand des Aufnahmebefundes in den Briefen der Neurologie bewertet. Wurden innerhalb der ersten 48 Stunden oder wenn eine Verlegung früher erfolgte bis zum Zeitpunkt der Verlegung mindestens 2 Punkte im qSOFA-Score erreicht, erfolgte die Betrachtung des SOFA-Scores. Betrug der SOFA-Score hierbei innerhalb der ersten 48 Stunden oder bei Verlegung innerhalb der ersten 48 Stunden bis zum Zeitpunkt der Verlegung mindestens 2 Punkte, wurde der/die Patient*in die endgültige Betrachtung eingeschlossen. War anhand der Dokumentation keine sichere Erfüllung der Kriterien beurteilbar, wurden diese Patient*innen aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Der Zeitpunkt bis zur Verlegung von der neurologischen Notaufnahme/Stroke Unit wurde gewählt, da die Patient*innen ab da nicht mehr Teil der elektronischen Datenverarbeitung im ICM waren.

3.4 Erhobene Daten

Für die Patient*innen der endgültigen Studienpopulation wurde die zur Aufnahme geführte Symptomatik bzw. der Einweisungsgrund mithilfe von Arztbriefen festgestellt. Um das Management von Patient*innen mit einer Sepsis, die über die neurologische Notaufnahme aufgenommen wurden, zu betrachten, wurden die erstmalige Messung des Laktatwerts, die Asservierung von Blutkulturen, sowie die erstmalige Antibiotikagabe untersucht. Diese

Maßnahmen wurden ausgewählt, da sie Bestandteile des Hour-1 Bundles der Surviving Sepsis Campaign darstellten und möglichst innerhalb der ersten Stunde durchgeführt werden sollten [2]. Dabei wurde der Anteil der Patient*innen mit Laktatmessung und Abnahme von Blutkulturen erfasst. Zudem wurde der Anteil der Patient*innen bestimmt, die bis zu ihrer Verlegung aus der neurologischen Notaufnahme/Stroke Unit eine erste Antibiotikagabe erhalten hatten. Weiterhin wurden die Zeit bis zur ersten Laktatmessung, der Entnahme der Blutkulturen sowie zur ersten Antibiotikagabe erhoben. Die Messung dieser Zeitspanne erfolgte ab dem Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus, da der Zeitpunkt der Ersteinschätzung als „Patient*in mit einer Sepsis“ retrospektiv nicht sicher nachvollziehbar war. Neben den zeitlichen Aspekten der Maßnahmen wurden auch die Blutkultur-Positivitätsrate, die nachgewiesenen Erreger in der Blutkultur, sowie die gegebenen Antibiotika bestimmt.

Kontaminierte Blutkulturen

Für die Berechnung der Blutkultur-Positivitätsrate wurden die Blutkulturen vernachlässigt, bei denen es sich laut Definition um eine Kontamination handelte. Bei Nachweis der im Folgenden aufgelisteten Mikroorganismen in nur einer Blutkultur, wurde im Falle einer nachfolgenden negativen Blutkultur von einer Kontamination ausgegangen [41–43]:

- Koagulase-negative Staphylokokken: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*
- *Bacillus* Spezies, mit Ausnahme: *Bacillus anthracis*
- *Micrococcus* Spezies
- *Cutibacterium acnes* und verwandte Gattungen
- *Corynebacterium* Spezies
- *Propionibacterium acnes*

Blutkultur und Antibiotikagabe

In dem im Rahmen der Surviving Sepsis Campaign beschriebenen Hour-1 Bundle wurde die Abnahme der Blutkulturen zeitlich vor der Antibiotikagabe empfohlen [2]. Um festzustellen, ob und in welchem Umfang diese Reihenfolge umgesetzt wurde, wurden die Zeitpunkte der Blutkulturentnahme mit dem Zeitpunkt der ersten Antibiotikagabe für jeden Patient*innenfall verglichen. Wurde kein Zeitpunkt für eine Blutkulturentnahme und/oder für eine Antibiotikagabe dokumentiert, konnte die zeitliche Abfolge retrospektiv nicht bestimmt werden.

Adäquate kalkulierte Antibiotikatherapie

Um festzustellen, ob eine adäquate kalkulierte Antibiotikatherapie durchgeführt worden ist, wurden zunächst die Fälle herausgesucht, bei denen sowohl ein positives Blutkulturergebnis als auch die Einleitung einer Antibiotikatherapie dokumentiert worden war. Dies traf auf 34 Fälle zu. Von diesen 34 Fällen wurde bei 6 Patient*innen laut Blutkulturresultatschein eine Kontamination der Blutkultur mit Mikroorganismen der physiologischen Hautflora vermutet und eine erneute Blutkulturentnahme empfohlen. Das Ergebnis dieser zweiten Blutkulturentnahme war in allen 6 Fällen negativ, sodass von einer Kontamination ausgegangen werden konnte. Diese 6 Fälle wurden für die Fragestellung nach adäquater kalkulierter Antibiotikatherapie deshalb ausgeschlossen. Für die verbliebenen 28 Patient*innen wurde nun untersucht, ob die in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger sensibel oder resistent auf die jeweilige begonnene kalkulierte Antibiotikatherapie reagierten. Hierfür wurden die auf den Blutkulturscheinen aufgeführten Antibiogramme zu Hilfe genommen. Es wurden die Kategorien „Sensibel“, „Intermediär“, „Resistent“, „Resistent; keine Angabe“ und „keine Angabe“ vergeben. Als „Sensibel“ wurden Fälle bezeichnet, wenn der Erreger als sensibel im Antibiogramm vermerkt war. Wurden zwei Antibiotika gegeben und der Erreger war auf eines der beiden sensibel, wurde er ebenfalls als „Sensibel“ eingeordnet. Als „Resistent“ wurden Fälle definiert, wenn der Erreger bei einem gegebenen Antibiotikum resistent gegen dieses war. Darüber hinaus wurde die Kategorie „Resistent“ vergeben, wenn im Falle von polymikrobiellen Blutkulturen einer der Erreger resistent gegen das gegebene Antibiotikum war. „keine Angabe“ bezieht sich auf Fälle, in denen entweder kein Antibiogramm vorhanden war oder das gegebene Antibiotikum nicht im Antibiogramm aufgeführt wurde. „Resistent; keine Angabe“ wurde vergeben, wenn der Erreger im Falle von zwei gegebenen Antibiotika gegen das eine Antibiotikum eine Resistenz aufwies und für das zweite Antibiotikum nicht getestet wurde. Als „Intermediär“ wurden Fälle bezeichnet, wenn dies im Antibiogramm bei dem jeweiligen Antibiotikum angegeben wurde. Da die Studie Daten aus dem Zeitraum 01.01.2009-31.12.2017 verwendet, erfolgte die Erstellung der Antibiogramme nach den damals gültigen Definitionen der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Die aktuellen Definitionen sind seit dem 01.01.2019 gültig [44].

Weiterführende Diagnostik

Um zu untersuchen, ob eine weitere Diagnostik im Sinne einer Fokussuche durchgeführt wurde, wurde geprüft, ob in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme die Durchführung eines Röntgen

oder Computertomographie (CT) Thorax, eine CT Abdomen sowie eine Urinkulturabnahme erfolgt ist.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme des Computerprogramms IBM SPSS Statistics in der Version 26.0.0.0 sowie Microsoft Excel 2016 in der Version 2111. Ungültige Werte, wie z.B. negative Werte bei der Dauer bis zur Durchführung von Maßnahmen wurden als fehlend gekennzeichnet und ausgeschlossen. Die Daten wurden im Falle von kategorialen Variablen als Häufigkeit und Anteil dargestellt. Bei kontinuierlichen Daten wurde der Mittelwert, sowie der Median, das Minimum und Maximum angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In dieser Studie wurden die Daten von 20.426 Patient*innen, die über die neurologische Notaufnahme/Stroke Unit der Universitätsmedizin Greifswald aufgenommen wurden, retrospektiv ausgewertet. Von diesen lag in 518 Fällen auch eine mittels ICD-10 Codes verschlüsselte Sepsis vor. Von diesen 518 Patient*innen wurden 119 Patient*innen, bei denen ein Hirninfarkt mithilfe von ICD-10 Codes verschlüsselt wurde, ausgeschlossen. Im nächsten Schritt wurden von den 399 Fällen die Patient*innen mit vermutlich nosokomial erworbener Infektion, einer Aufnahmediagnose ohne Zusammenhang mit einer Sepsis, fehlender Dokumentation im ICM, sowie klinikinterner Verlegung ausgeschlossen. Nach diesem Schritt umfasste die Studienpopulation 266 Fälle. Nach Prüfung auf einen qSOFA-Score von 2 oder mehr Punkten und einen SOFA-Score von ebenfalls 2 oder mehr Punkten bestand die endgültige Studienpopulation aus 127 Fällen. Abbildung 3 stellt die Schritte bis zur Ausbildung der endgültigen Studienpopulation dar.

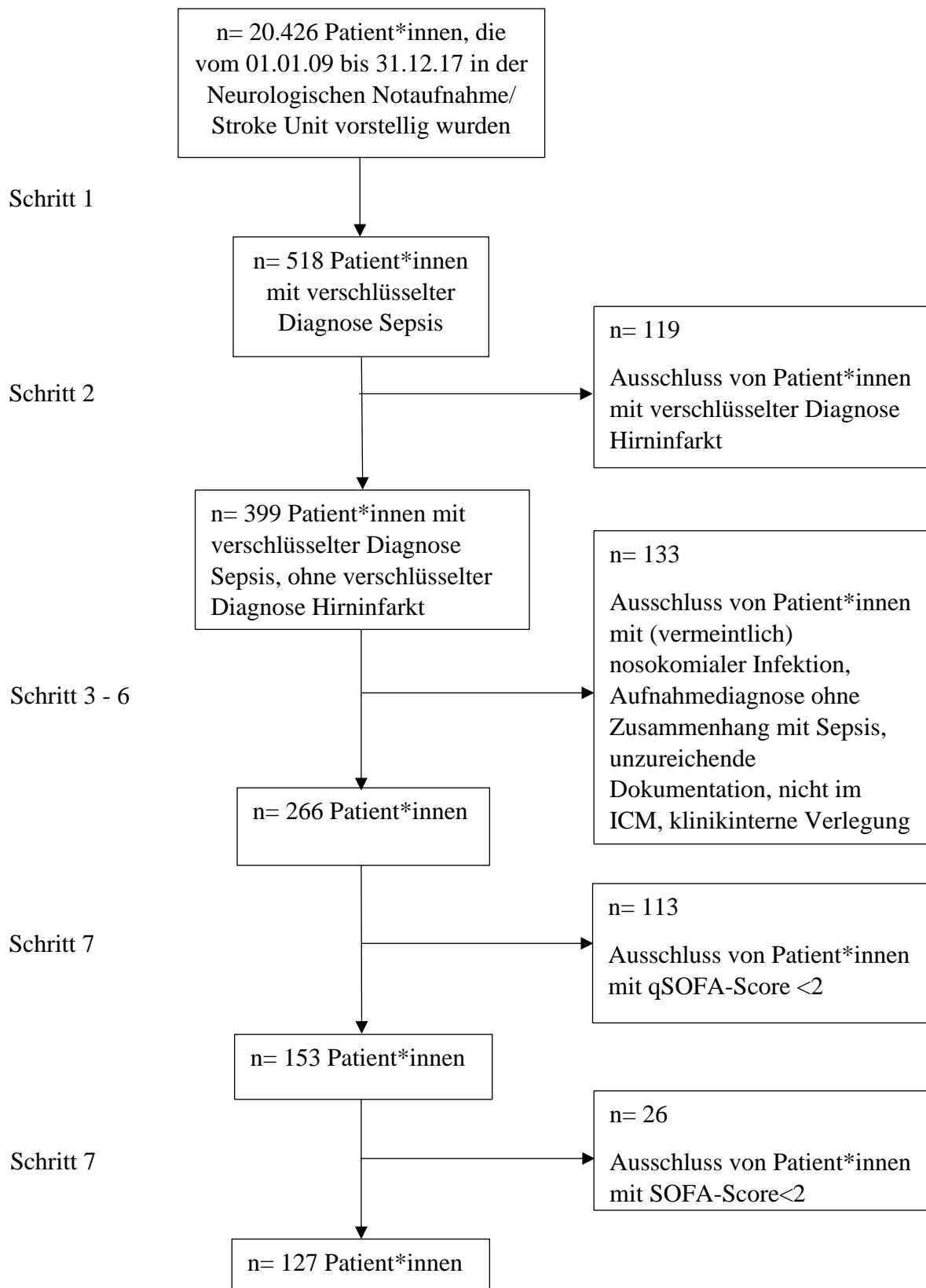


Abbildung 3: Flowchart zur Erstellung des Studienkollektivs

4.2 Aufnahmegründe

Die Häufigkeiten der Aufnahmegründe der 127 Patient*innen sind in Tabelle 6 dargestellt. Mit 63,0% stellt die Bewusstseinsstörung den häufigsten Aufnahmegrund dar. Unter „Bewusstseinsstörung“ fielen beispielsweise Verwirrtheit, Desorientiertheit, Apathie, Somnolenz. Eine allgemeine Verschlechterung des Allgemeinzustandes war mit 19,7% am zweithäufigsten vertreten. Eine Sprach-/Sprechstörung (16,5%), der Verdacht auf einen Schlaganfall (15,0%), ein Krampfanfall (14,2%) und ein allgemeines Schwächegefühl (11,0%) wurden mit abnehmender Häufigkeit als Aufnahmegrund angegeben. Darauf folgte die Wesensveränderung (10,2%) und die Verlangsamung (6,3%).

Aufnahmegrund (Mehrfachnennung möglich)	Häufigkeit n (%)
Bewusstseinsstörung	80 (63,0)
Verschlechterung des Allgemeinzustandes	25 (19,7)
Sprach-/Sprechstörung	21 (16,5)
Verdacht auf Schlaganfall	19 (15,0)
Krampfanfall	18 (14,2)
Allgemeines Schwächegefühl	14 (11,0)
Wesensveränderung	13 (10,2)
Verlangsamung	8 (6,3)
Delir	7 (5,5)
Unsicherer Gang, Fallneigung, Gangbildverschlechterung	7 (5,5)
Zittern/Schüttelfrost	6 (4,7)
Status epilepticus	6 (4,7)
Verdacht auf epileptischen Anfall	6 (4,7)
klinischer Verdacht auf Meningitis	6 (4,7)
Schwindel	5 (3,9)
Fieber	5 (3,9)
Dyspnoe	4 (3,1)
Schluckstörung	3 (2,4)
Unklarer Sturz	3 (2,4)
Empfindungsstörung	3 (2,4)
Hängender Mundwinkel	3 (2,4)
Neu aufgetretene Parese	3 (2,4)
Verdacht auf neu aufgetretene Parese	3 (2,4)
Verschlechterung Parese	3 (2,4)
Schwächegefühl Extremitäten	3 (2,4)
Halbseitiges Schwächegefühl, halbseitige Minderbewegung	3 (2,4)
Kopfschmerz	2 (1,6)

Übelkeit/Erbrechen	2 (1,6)
Hypotonie	2 (1,6)
Hypoglykämie	1 (0,8)
Akut auftretende Halluzination	1 (0,8)
Verdacht auf Parkinsonkrise/Verschlechterung Morbus Parkinson	1 (0,8)
Herdblick	1 (0,8)
Blässe	1 (0,8)
Sehstörung	1 (0,8)
Motorische Verlangsamung	1 (0,8)
Positives Pyramidenbahnzeichen	1 (0,8)
Doppelbilder	1 (0,8)
Brustschmerzen	1 (0,8)
Zucken	1 (0,8)
Hypertensive Entgleisung	1 (0,8)
Einseitige neu aufgetretene Kraftminderung	1 (0,8)

Tabelle 6: Verteilung der Aufnahmegründe

4.3 Laktatmessung

Laktatmessung

Bei 85 (66,9 %) von 127 Patient*innen wurde eine Laktatmessung durchgeführt.

Dauer bis zur Laktatmessung

Die durchschnittliche Dauer von der Aufnahme der Patient*innen bis zur ersten Laktatmessung betrug 8,95 Stunden (Median: 0,56 Stunden; Minimum: 0,05 Stunden; Maximum: 131,17 Stunden). In 42 Fällen wurde die Laktatmessung innerhalb einer Stunde durchgeführt. In den nachfolgenden 2 Stunden erfolgte die Laktatmessung in 7 Fällen. Bei 4 Patient*innen betrug die Dauer bis zur Laktatmessung mehr als 3 Stunden bis maximal 6 Stunden. In der Zeitspanne zwischen 6 und 12 Stunden wurden bei 7 Patient*innen der Laktatspiegel bestimmt. Länger als 24 Stunden dauerte es bis zur Laktatmessung in 5 Fällen.

Klasse	Häufigkeit n (%)
Keine Messung/ keine Zeitangabe	58 (45,7)
Innerhalb 1 Stunde	42 (33,1)
Innerhalb > 1-3 Stunden	7 (5,5)
Innerhalb von > 3-6 Stunden	4 (3,1)
Innerhalb von > 6-12 Stunden	7 (5,5)
Innerhalb von > 12-24 Stunden	4 (3,1)
Später als 24 Stunden	5 (3,9)
Gesamt	127 (100)

Tabelle 7: Dauer von Aufnahme bis Laktatmessung in Klassen

4.4 Blutkulturen

Abnahme von Blutkulturen

Die Untersuchung zeigte, dass bei 125 der insgesamt 127 Patient*innen im Verlauf ihres klinischen Aufenthaltes Blutkulturen abgenommen wurden. Dies entspricht einem Anteil von 98,4%. Dabei fielen die Blutkulturen bei 64 Patient*innen positiv aus. Von diesen 64 positiven Blutkulturen kann bei 9 Patient*innen von einer Kontamination ausgegangen werden. Bei 61 Blutkulturen (48,8% der abgenommenen Blutkulturen) wurde kein Erreger nachgewiesen. Somit ergibt sich in der Gesamtheit der Blutkulturen eine Positivitätsrate von 44,0%.

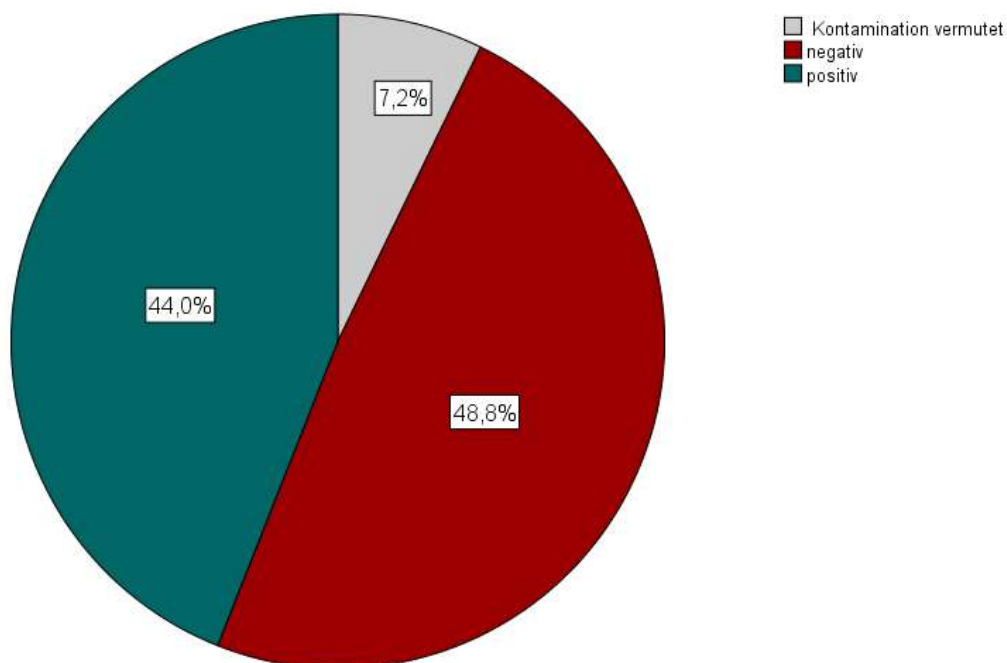


Abbildung 4: Häufigkeiten der Blutkulturergebnisse (n=125)

Erregernachweis in den ersten Blutkulturen

Im Folgenden wurden die nachgewiesenen Erreger bei einer positiven Blutkultur betrachtet, wobei lediglich das erste abgenommene Blutkulturset pro Patient*in in der Universitätsmedizin Greifswald analysiert wurde. Insgesamt konnten bei 64 Patient*innen positive Blutkulturen nachgewiesen werden (Tabelle 8). Beim Nachweis mehrerer Erreger in einer Blutkultur erfolgte die Bildung einer eigenen Häufigkeitsgruppe. Am häufigsten konnte *Escherichia coli* (*E. coli*) (n= 23) isoliert werden. Zusätzlich konnte bei einem/ einer Patient*in in einem Blutkulturset *E. coli* gemeinsam mit *Enterococcus faecalis* nachgewiesen werden. *Staphylococcus aureus* wurde in 8 der 64 Blutkulturen festgestellt. Darüber hinaus wurde in einer Blutkultur ein Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Stamm (MRSA) nachgewiesen. *Staphylococcus hominis* und *Staphylococcus epidermidis* konnten bei jeweils vier Patient*innen isoliert werden.

Erreger/Erregerkombination in erster Blutkultur	Häufigkeit n (%)
<i>E.coli</i>	23 (35,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (12,5)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (6,3)
<i>Staphylococcus hominis</i>	4 (6,3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (4,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (3,1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (3,1)
<i>Bacteroides sp.</i>	1 (1,6)
<i>Bacteroides stercoris</i>	1 (1,6)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,6)
<i>E. coli</i> ; <i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1,6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1,6)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1,6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1,6)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1,6)
<i>Klebsiella oxytoca</i> ; <i>Proteus vulgaris group/Proteus penneri</i>	1 (1,6)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,6)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1 (1,6)
<i>Staphylococcus capitis</i>	1 (1,6)
<i>Streptococcus anginosus</i>	1 (1,6)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1 (1,6)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (1,6)
<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	1 (1,6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1,6)
β-hämolisierende. Streptokokken Gruppe C	1 (1,6)

Tabelle 8: Nachgewiesene Erreger in den positiven Blutkulturen (n= 64)

Dauer vom Aufnahmezeitpunkt bis zur Abnahme der Blutkulturen

Die durchschnittliche Zeit von der Aufnahme bis zur Abnahme der ersten Blutkultur im betrachteten Kollektiv betrug 14,8 Stunden (Median: 1,48 Stunden; Minimum: 0 Stunden; Maximum: 188,8 Stunden). In 26 Fällen ist die Abnahme der Blutkulturen innerhalb der ersten Stunde seit der Aufnahme erfolgt. In den nachfolgenden 2 Stunden wurden bei 24 Patient*innen Blutkulturen abgenommen. Bei 14 Patient*innen betrug die Dauer bis zur Blutkulturentnahme mehr als 3 Stunden bis maximal 6 Stunden. In der Zeitspanne zwischen 6 und 12 Stunden wurden in 9 Fällen Blutkulturen abgenommen. Mehr als 24 Stunden dauerte es bis zur Blutkulturentnahme bei 18 Patient*innen.

Klasse	Häufigkeit n (%)
Keine Entnahme/ keine Zeitangabe	29 (22,9)
Innerhalb 1 Stunde	26 (20,5)
Innerhalb > 1-3 Stunden	24 (18,9)
Innerhalb von > 3-6 Stunden	14 (11,0)
Innerhalb von > 6-12 Stunden	9 (7,1)
Innerhalb von > 12-24 Stunden	7 (5,5)
Später als 24 Stunden	18 (14,2)
Gesamt	127

Tabelle 9: Dauer bis zur Blutkulturentnahme in Klassen

4.5 Antibiotikatherapie

Antibiotikagabe

Eine Analyse der Patient*innendaten zur Antibiotikatherapie zeigte, dass bei 69 der 127 Patient*innen (54,3%) eine Therapie begonnen wurde. In 58 Fällen (45,7 %) war keine Einleitung einer antiinfektiven Therapie ersichtlich.

Häufigkeit der ersten verabreichten Antibiotika/ Antibiotikakombinationen

In einigen Fällen wurde bereits vor der Verlegung in die Universitätsmedizin Greifswald mit der Antibiotikatherapie begonnen. In einem dieser Fälle ließ sich rückwirkend nicht feststellen, um welches Antibiotikum es sich handelte. Aus diesem Grund wurden bei der nachfolgenden Berechnung nur 68 Antibiotika/Antibiotikakombinationen berücksichtigt. Am häufigsten, in 35 Fällen (51,5%), wurde Ampicillin/Sulbactam verabreicht. Mit absteigender Häufigkeit wurden Ampicillin zusammen mit Ceftriaxon (in 9 Fällen (13,2%)) sowie Ceftriaxon allein (in 6 Fällen (8,8%)) gegeben. Abbildung 5 zeigt die Häufigkeit der im Therapieverlauf jeweils zuerst verabreichten Antibiotika/Antibiotikakombinationen. Zur Übersichtlichkeit wurden Antibiotika, die nur in einem Fall gegeben wurden in der Abbildung in der Kategorie „Andere“ subsummiert.

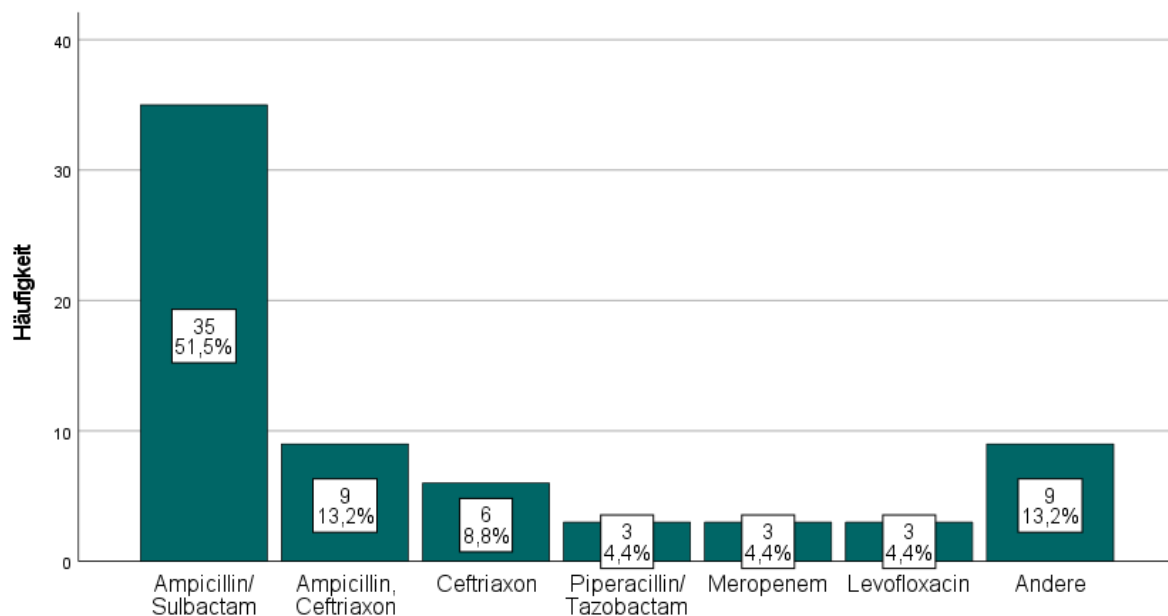


Abbildung 5: Häufigkeit der verabreichten Antibiotika/Antibiotikakombinationen

Antibiotikum/ Antibiotikakombination	Häufigkeit n (%)
Ampicillin/ Sulbactam	35 (51,5)
Ampicillin; Ceftriaxon	9 (13,2)
Ceftriaxon	6 (8,8)
Levofloxacin	3 (4,4)
Piperacillin/ Tazobactam	3 (4,4)
Meropenem	3 (4,4)
Ampicillin	1 (1,5)
Ampicillin/ Sulbactam; Vancomycin	1 (1,5)
Ceftriaxon; Ampicillin/ Sulbactam	1 (1,5)
Ceftriaxon; Metronidazol	1 (1,5)
Clarithromycin, Ampicillin/ Sulbactam	1 (1,5)
Meropenem; Vancomycin	1 (1,5)
Metronidazol	1 (1,5)
Metronidazol; Piperacillin/ Tazobactam	1 (1,5)
Penicillin	1 (1,5)
Gesamt	68 (100)

Tabelle 10: Erstes gegebenes Antibiotikum/erste gegebene Antibiotikakombination

Dauer vom Aufnahmezeitpunkt bis zur Antibiotikagabe

Im Durchschnitt dauerte es 11,5 Stunden von der Aufnahme in die neurologische Notaufnahme bis zur ersten kalkulierten Antibiotikagabe. Der Median betrug 3,92 Stunden (Minimum: 0,52 Stunden; Maximum: 129,9 Stunden). Bei 7 Patient*innen wurde innerhalb einer Stunde nach der Aufnahme in die neurologische Notaufnahme eine antiinfektive Therapie begonnen. In 13 Fällen betrug die Dauer bis zur Antibiotikagabe mehr als eine Stunde aber nicht mehr als 3 Stunden. In der vierten bis einschließlich sechsten Stunde wurden 16 Patient*innen erstmals

Antibiotika verabreicht. In den nachfolgenden 6 Stunden erhielten 10 Patient*innen eine antiinfektive Therapie. Bei 7 Patient*innen dauerte die Zeit bis zur Antibiotikagabe mehr als 24 Stunden.

Klasse	Häufigkeit n (%)
Keine Antibiotikagabe/ keine Zeitangabe	70 (55,1)
Innerhalb 1 Stunde	7 (5,5)
Innerhalb > 1-3 Stunden	13 (10,2)
Innerhalb von > 3-6 Stunden	16 (12,6)
Innerhalb von > 6-12 Stunden	10 (7,9)
Innerhalb von > 12-24 Stunden	4 (3,1)
Später als 24 Stunden	7 (5,5)
Gesamt	127 (100,0)

Tabelle 11: Dauer bis zur Antibiotikagabe in Klassen

Abnahme von Blutkulturen vor Antibiotikagabe

Um festzustellen, in welcher Reihenfolge die Blutkulturentnahme und die erste Antibiotikagabe bei den Patient*innen erfolgte, wurden jeweils die Zeitpunkte für die erste Blutkulturentnahme und die erste Antibiotikagabe gegenübergestellt. Dabei ergaben sich 4 verschiedene Möglichkeiten:

- die Blutkulturentnahme erfolgte vor der ersten Antibiotikagabe
- die Blutkulturentnahme erfolgte nach der ersten Antibiotikagabe
- eine Blutkulturentnahme erfolgte, jedoch keine Antibiotikagabe
- eine zeitliche Abfolge konnte retrospektiv nicht festgestellt werden
- es erfolgte keine Blutkulturentnahme

Die Studie hat gezeigt, dass bei 36 Patient*innen (28,3%) vor dem Beginn einer antiinfektiven Therapie Blutkulturen abgenommen wurden. Bei 12 Patient*innen (9,4%) erfolgte die Blutkulturentnahme zeitlich nach der Antibiotikagabe. Bei 56 Patient*innen (44,1%) wurden Blutkulturen abgenommen, es konnte jedoch keine Durchführung einer antiinfektiven Therapie festgestellt werden. Bei 2 Patient*innen (1,6%) erfolgte keine Blutkulturentnahme und keine Antibiotikatherapie. Bei 21 Patient*innen (16,5%) konnte die zeitliche Abfolge aufgrund fehlender Dokumentation retrospektiv nicht festgestellt werden.

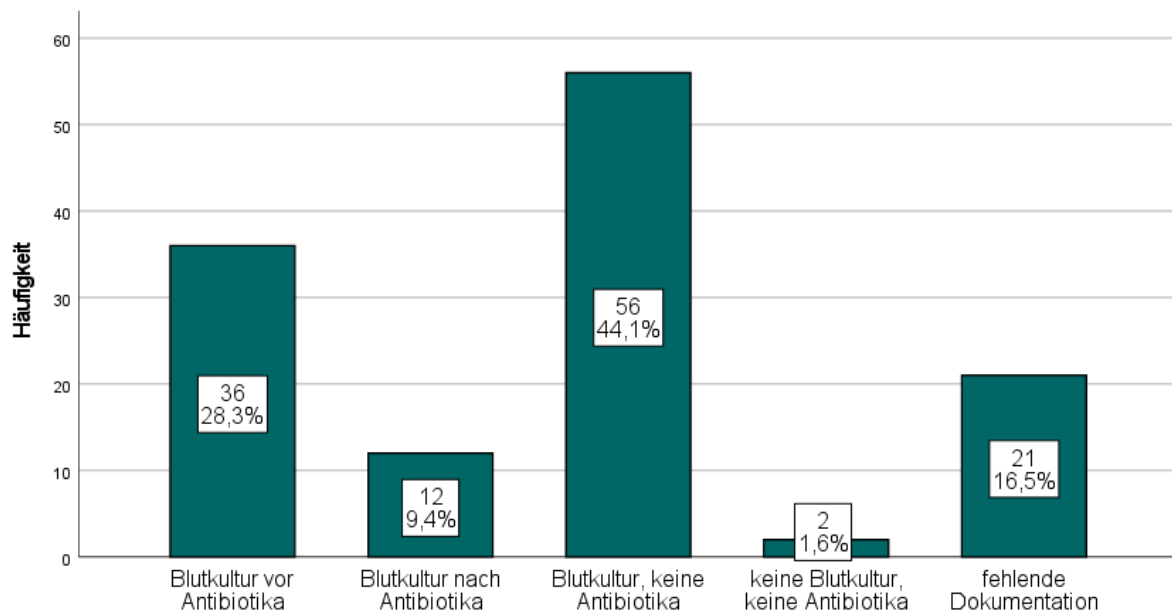


Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der Antibiotikagabe und Blutkulturentnahme

4.6 Weiterführende Diagnostik innerhalb der ersten 48 Stunden

Um eine mögliche Fokussuche nachvollziehen zu können, wurde geprüft, ob innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme ein Röntgenbild oder eine CT-Aufnahme des Thorax oder eine CT-Aufnahme des Abdomens angefertigt wurde und ob eine Urindiagnostik mittels einer Urinkultur erfolgt war.

Röntgen/CT Thorax

In der Auswertung der Studiendaten konnte gezeigt werden, dass in 103 Fällen die Anfertigung eines Röntgenbildes oder CT-Aufnahme des Thorax erfolgt war. Dies entspricht einem Anteil von 81,1%. In 24 Fällen wurde diese Diagnostik nicht durchgeführt.

CT Abdomen

In 15 Fällen (11,8%) wurde eine CT-Aufnahme des Abdomens angefertigt. In 112 Fällen konnte keine Durchführung einer CT Abdomen festgestellt werden.

Urinkulturen

Die Studie hat gezeigt, dass in 86 Fällen Urinkulturen abgenommen wurden. Damit liegt der Anteil bei 67,7 %. In 41 Fällen wurde im Rahmen der erweiterten Urindiagnostik keine Urinkultur abgenommen.

4.7 Adäquate kalkulierte antiinfektive Therapie

Insgesamt konnten 28 Fälle im Hinblick auf eine adäquate kalkulierte antiinfektive Therapie untersucht werden. Eine antiinfektive Therapie wurde als adäquat definiert, wenn der Erreger laut Antibiogramm sensibel auf das gegebene Antibiotikum reagierte. Dies war in 16 Fällen (57,1%) gegeben. In 4 Fällen (14,3%) konnte eine Resistenz festgestellt werden. Bei 4 Patient*innen (14,3 %) war entweder kein Antibiogramm vorhanden oder das gegebene Antibiotikum wurde nicht getestet. Weiterhin wurde bei jeweils 2 Patient*innen (7,1%) das gegebene Antibiotikum als „intermediär“ eingestuft oder, im Falle von zwei gegebenen Antibiotika, der Erreger resistent gegen das eine Antibiotikum getestet, ohne jedoch auf das zweite Antibiotikum zu testen.

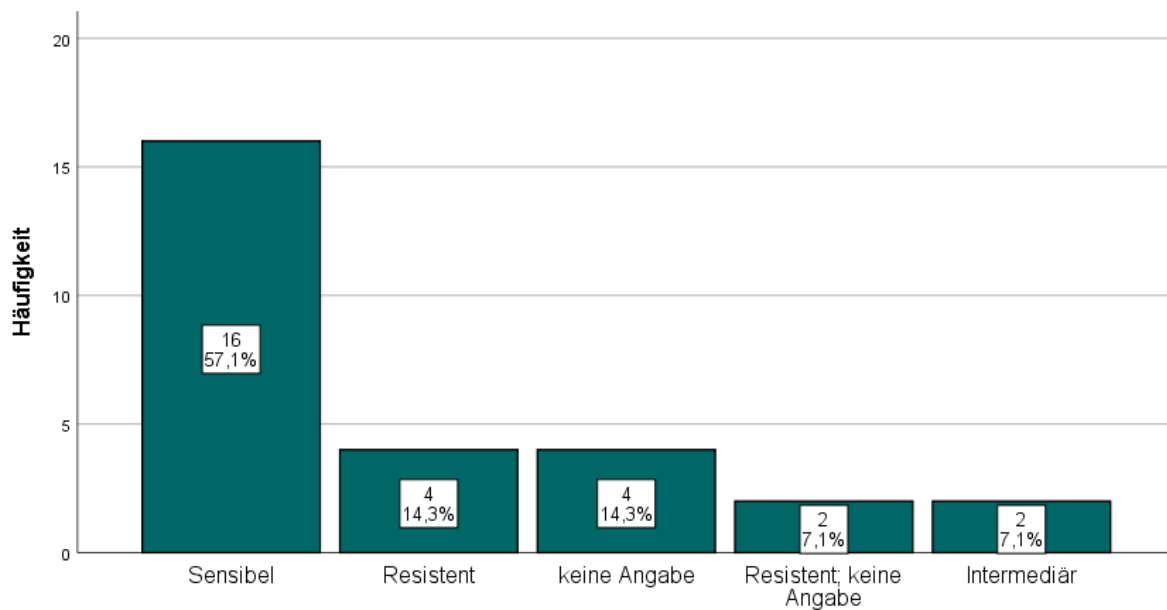


Abbildung 7: Ergebnisse der Antibiogramme (n=28)

5 Diskussion

Soweit bekannt, ist dies die erste Studie, in der das Management von Sepsispatient*innen, die primär über eine neurologische Notaufnahme aufgenommen wurden, betrachtet wurde.

5.1 Hauptaussagen

Die Hauptaussage dieser Studie ist, dass die Durchführung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei Sepsispatient*innen, die über die neurologische Notaufnahme aufgenommen wurden, insgesamt später erfolgt als die zum Untersuchungszeitpunkt durch die Surviving Sepsis Campaign empfohlene eine Stunde [2,17,45]. Gerade die Dauer bis zur Einleitung einer kalkulierten antiinfektiven Therapie (Mittelwert: 11,5 Stunden; Median: 3,92 Stunden) scheint im Hinblick auf die zeitkritische Situation bei der Behandlung einer Sepsis deutlich zu lang [14,17]. Die Dauer bis zur Abnahme der Blutkulturen (Mittelwert: 14,8 Stunden; Median: 1,48 Stunden) war ebenfalls länger als die durch die Surviving Sepsis Campaign vorgegebene eine Stunde. Die durchschnittliche Dauer bis zur Laktatmessung überschritt mit 8,95 Stunden ebenso das empfohlene Zeitfenster von einer Stunde, der Median lag mit 0,56 Stunden innerhalb des Zeitfensters [2]. Insgesamt fällt bei der Dauer bis zur Durchführung der Maßnahmen auf, dass die Werte eine große Spannbreite aufweisen.

Der Vergleich mit anderen Arbeiten stellt sich als schwierig dar, da das Studienkollektiv im Fall dieser Studie sehr selektiert ist und bisher nicht gesondert untersucht wurde. Zusätzlich ist zu beachten, dass in viele Arbeiten die veralteten Sepsiskriterien genutzt wurden, in dieser Studie hingegen wurde die neue Sepsis-3-Definition aus dem Jahr 2016 verwendet [4].

5.2 Aufnahmegründe

Im Rahmen dieser Studie wurde erhoben, mit welcher zur Aufnahme führenden Symptomatik die Patient*innen in der neurologischen Notaufnahme vorstellig wurden (siehe Tabelle 6). Mit 63,0% und damit am häufigsten wurde eine Bewusstseinsstörung als Aufnahmegrund in den Arztbriefen angegeben. Darunter wurden Beschreibungen wie Bewusstseinsintrübung, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Apathie, und auch quantitative Bewusstseinsstörungen wie Somnolenz und Sopor zusammengefasst. Eine allgemeine Verschlechterung des Allgemeinzustandes führte mit 19,7% am zweithäufigsten zur Aufnahme. Eine Sprach- oder Sprechstörung (16,5%), der Verdacht auf einen Schlaganfall (15,0%), ein Krampfanfall (14,2%), ein allgemeines Schwächegefühl (11,0%), eine Wesensveränderung (10,2%) und eine Verlangsamung (6,3%) wurden mit abnehmender Häufigkeit als Aufnahmegrund angegeben.

Diese Symptome lassen sich auch in der Literatur bei der Betrachtung von Patient*innen mit Sepsis-assoziiertes Enzephalopathie finden. Veränderungen des mentalen Status', insbesondere

der Bewusstseinslage und der Kognition werden vorwiegend genannt. Krampfanfälle und multifokale Myoklonien werden hingegen als seltenes Zeichen einer Sepsis-assoziierten Enzephalopathie aufgeführt [29,30,36,46–48].

Eine prospektive Beobachtungsstudie untersuchte Patient*innen im septischen Schock mit Zeichen einer akuten Hirndysfunktion. Bei 46% der Patient*innen konnte ein Koma festgestellt werden, 35% zeigte Anzeichen eines Delirs. 18% der Patient*innen hatte fokale neurologische Defizite. 10% der Patient*innen erlitt einen Krampfanfall [31]. Sonnevile et al. betrachteten in ihrer retrospektiven Studie Patient*innen mit Sepsis-assoziiertem Delir, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden. Hierbei schätzten sie die Patient*innen rückblickend mithilfe der Glasgow Coma Scale (GCS) ein. 19% der Patient*innen mit einem Sepsis-assoziiertem Delir erhielt bei der Erhebung der Glasgow Coma Scale 15 Punkte und zeigte Anzeichen eines Delirs. 23% der Patient*innen hatte eine Punktzahl von 13-14, 18% eine Punktzahl von 9-12. 40% der Patient*innen wies eine Punktzahl von 3-8 auf, was als Indiz auf das Vorliegen eines Komas gewertet wurde. Krampfanfälle wurden nur bei 2% der Patient*innen beobachtet, Herdsymptome lediglich bei 1% der Fälle [49].

5.3 Durchführung der Laktatmessung

Die Studie hat gezeigt, dass in 66,9% der Fälle eine Messung des Laktatspiegels erfolgt ist. Fraglich ist jedoch, ob die Messung des Laktatspiegels als Folge der differenzialdiagnostischen Betrachtung einer Sepsis durchgeführt wurde, da der Laktatwert routinemäßig im Rahmen jeder Blutgasanalyse mitbestimmt wird. Im Gegensatz dazu lässt sich bei der Abnahme von Blutkulturen und der Einleitung einer antiinfektiven Therapie rückblickend vermuten, dass eine mögliche Infektion in Betracht gezogen wurde und diese Maßnahmen als Konsequenz durchgeführt wurden. Untersucht man die Dauer bis zur Messung des Laktatwertes ist festzustellen, dass innerhalb einer Stunde bei 33,1% der Patient*innen eine Bestimmung des Laktatspiegels erfolgt ist. Bei 38,6% der Patient*innen erfolgte dies innerhalb der ersten 3 Stunden (siehe Tabelle 7). Beim Vergleich dieses Ergebnisses mit den Ergebnissen der multinationalen Studie von Rhodes et al. zeigte sich, dass bei Rhodes et al. die Laktatmessung innerhalb der ersten drei Stunden bei einem höheren Anteil (55,9% der Patient*innen, 60,4% der Patient*innen bei Betrachtung von Westeuropa) erfolgte [50]. Eine Single-Center-Studie aus den USA berichtet über einen Anteil an Patient*innen, bei denen innerhalb der ersten drei Stunden eine Laktatmessung erfolgte, der in etwa doppelt so groß ist als in der vorliegenden Studie [51]. Insgesamt lässt sich sagen, dass der in dieser Arbeit analysierte Anteil der

Patient*innen, bei denen die Laktatmessung innerhalb der ersten drei Stunden durchgeführt wurde im Vergleich mit anderen Arbeiten deutlich geringer ist.

Inwieweit die Ergänzung des qSOFA-Scores um den Serumlaktatspiegel die prognostische Aussagekraft des qSOFA-Scores für ein ungünstiges Outcome (erhöhtes Sterblichkeitsrisiko sowie erhöhtes Risiko für einen verlängerten Aufenthalt auf Intensivstationen) beeinflusst, wurde in einer retrospektiven Studie von Shetty et al. untersucht. Dabei betrachteten sie Patient*innen mit Verdacht auf eine Infektion, vermuteter oder bestätigter Sepsis aus mehreren Notaufnahmen in Australien und den Niederlanden. Betrug der Laktatspiegel 2 mmol/L oder mehr wurde ein Punkt vergeben, somit entstand der um den Serumlaktatspiegel ergänzte qSOFA-Score (LqSOFA-Score) mit nun einer Spannweite von 0 bis 4 Punkten. Die Autor*innen zeigten in ihrer Arbeit, dass der LqSOFA-Score ≥ 2 Punkte eine höhere prädiktive Validität (Area Under the Receiver Operating Characteristics (AUROC) 0,74 (95%-Konfidenzintervall: 0,73-0,74) versus 0,68 (95%-Konfidenzintervall: 0,68-0,69)) und höhere Sensitivität (65,5% (95%-Konfidenzintervall 62,6-68,4) versus 47,6% (95%-Konfidenzintervall 44,6-50,6)) aufweist als der qSOFA-Score ≥ 2 Punkte. Shetty et al. postulieren daher, dass bis zur Validierung anderer Tools zur Risikostratifizierung bei Patient*innen mit Verdacht auf eine Infektion eine Laktatmessung durchgeführt werden sollte, wenn dies als Bedside-Testung verfügbar ist. Die Verwendung des LqSOFA-Scores werde mehr Patient*innen mit einem hohen Risiko für ein ungünstiges Outcome kenntlich machen als der qSOFA-Score allein. Aufgrund deutlicher Limitationen seien jedoch weitere Untersuchungen notwendig [52]. Eine retrospektive Multi-Center-Studie aus den USA untersuchte ebenso, ob die Ergänzung des qSOFA-Scores um den Serumlaktatspiegel das Screening auf einen kritischen Verlauf von Patient*innen mit einer Sepsis in der Notaufnahme verbessert. Hierbei wurde ermittelt, welche Kombination von Laktatwert und qSOFA-Schwellenwert die beste Screening-Test-Performance in Bezug auf die Vorhersage von Sterblichkeit, sowie die Notwendigkeit von Vasopressoren und Behandlung auf einer Intensivstation innerhalb der ersten 72 Stunden nach Vorstellung in der Notaufnahme aufwies. Die Kombination eines qSOFA-Scores ≥ 1 Punkte und ein Laktatwert ≥ 2 mmol/L erreichte die höchste Sensitivität (94,0% (95%-Konfidenzintervall: 91,3-95,9)), gleichzeitig war diese Kombination am wenigsten spezifisch (37,5% (95%-Konfidenzintervall: 35,5-39,6)). Damit wies diese Kombination eine höhere Sensitivität auf als der qSOFA-Score oder der Laktatspiegel allein und auch eine höhere Sensitivität als andere von ihnen getestete Kombinationen. Aufgrund der steigenden Verfügbarkeit von Point-of-Care-Laktatmessungen sehen die Autor*innen die Etablierung der von ihnen vorgeschlagenen qSOFA-

Score/Laktatspiegel-Kombination in den meisten Notaufnahmen als realisierbar an [53]. Das George Institut for Global Health Australian Sepsis Network wurde von der Australian Commission on Safety and Quality in Health Care beauftragt, in einem Review verschiedene Tools zur Früherkennung der Sepsis, zum Detektieren einer klinischen Verschlechterung von Patient*innen, sowie zur Verringerung der Krankheitslast zu untersuchen. Dabei betrachteten sie beispielsweise den qSOFA-Score, den Modified Early Warning Score (MEWS) und National Early Warning Score (NEWS), die SIRS-Kriterien, sowie den LqSOFA-Score. Die Autor*innen betonen bei letzterem den Vorteil der guten Verfügbarkeit der Laktatmessung in nahezu allen Gesundheitseinrichtungen. Darüber hinaus erreicht der qSOFA-Score bei Hinzufügen des Laktatspiegels eine ähnlich hohe Sensitivität wie die SIRS-Kriterien. Somit verbessert er die Leistung des qSOFA-Scores in der Identifizierung von Patient*innen mit Verdacht auf eine Sepsis und einem ungünstigem Outcome. Die Australian Commission on Safety and Quality in Health Care beabsichtigt daher die Einführung des LqSOFA-Scores bei erwachsenen Patient*innen in der Notaufnahme und in Krankenhäusern der Akutversorgung zu diskutieren [54].

5.4 Blutkulturen

Bei 125 Patient*innen (98,4%) wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes Blutkulturen abgenommen. Innerhalb einer Stunde erfolgte die Blutkulturentnahme in 20,5% der Fälle. Bei 39,4% der Patient*innen wurde innerhalb der ersten 3 Stunden seit ihrer Aufnahme Blutkulturen abgenommen (siehe Tabelle 9). Bei Rhodes et al. lag der Anteil der Patient*innen, bei denen innerhalb der ersten drei Stunden Blutkulturen entnommen wurde, mit 49,2% höher, dies ist auch bei der gezielten Betrachtung von Westeuropa mit 45,6% der Fall [50]. Zu beachten ist, dass aufgrund fehlender Dokumentation bei 27 von den 125 Patient*innen der vorliegenden Studie die Abnahmezeit der Blutkultur rückwirkend nicht festgestellt werden konnte. Dadurch beruhen die Angaben zur Dauer auf einer stark limitierten Kohortengröße.

Isolierte Erreger

Mit 35,9% war *Escherichia coli* der am häufigsten isolierte Erreger. Darauf folgte *Staphylococcus aureus* mit 12,5% (siehe Tabelle 8). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus der Literatur. Cheng et al. untersuchten Patient*innen mit schwerer Manifestation einer Sepsis, die über die Notaufnahme aufgenommen wurden. Auch dort wurde *E. coli* am häufigsten nachgewiesen (22,5%), am zweithäufigsten *Staphylococcus aureus* (15,7%), darauf folgte *Streptococcus pneumoniae* (12,7%), 3,7% der Patient*innen hatten polymikrobielle Blutkulturen [55]. In einer multizentrischen Studie aus den Niederlanden, die Blutkulturen von Sepsispatient*innen betrachtete, wurde gezeigt, dass auch dort *Escherichia coli* der am

häufigsten isolierte Erreger war. Darauf folgten *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* [56]. In der Arbeit von Savage et al. wurden ebenfalls *E. coli* und *Staphylococcus aureus* als die am häufigsten isolierten Erreger genannt [57].

Positivitätsrate

In der hier durchgeführten Studie waren 44% der abgenommenen Blutkulturen (n = 64 Patient*innen) positiv. Damit ist die in dieser Studie berechnete Rate höher als in anderen Arbeiten. Eine Studie über das protokollbasierte Sepsismanagement in der Notaufnahme von Seymour et al. zeigte eine Positivitätsrate von 29,5%. In dieser Studie wurden allerdings nicht die Sepsis-3-Definition der Sepsis verwendet, sondern die Sepsis-2-Definitionen [6,58]. Die Arbeit der SepNet Critical Care Trials Group über die Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks auf deutschen Intensivstationen ergab eine ähnlich hohe Blutkultur-Positivitätsrate von 29,9% [10]. Im Rahmen einer retrospektiven multizentrischen Studie aus Kliniken aus den Niederlanden waren 20,3% der abgenommenen Blutkulturen positiv. Auch in dieser Studie wurde die Sepsis-2-Definition verwendet [56]. Phua et al. gaben in ihrer Arbeit eine Positivitätsrate von 20,3% an. Sie betrachteten hierbei Patient*innen auf einer Intensivstation mit einer nach den 1992 ACCP/SCCM Konsensus Konferenz Kriterien definierten schweren Sepsis [6,43]. Eine Single-Center-Studie aus den USA gab eine Blutkultur-Positivitätsrate von 33 % an. In dieser Studie wurden Patient*innen mit einer Sepsis (nach Sepsis-2-Definition [6]) auf einer Intensivstation betrachtet [59]. Warum die Positivitätsrate der Blutkulturen in dieser Studie deutlich höher liegt als in anderen Arbeiten ist unklar. Eine mögliche Erklärung wäre das spezielle Patient*innenkollektiv. Weiterhin wäre ein möglicher Zusammenhang zwischen Beginn der Antibiotikatherapie und Blutkultur-Positivitätsrate denkbar. In dieser Studie erfolgte bei 36 Patient*innen die Blutkulturentnahme vor Beginn der antiinfektiven Therapie. Bei 12 Patient*innen wurden Blutkulturen nach der Gabe von Antibiotika abgenommen. Bei 56 Patient*innen wurden Blutkulturen abgenommen, jedoch keine antiinfektive Therapie eingeleitet. Aufgrund fehlender Dokumentation konnte bei 21 Patient*innen die zeitliche Abfolge von Blutkulturentnahme und Beginn der antiinfektiven Therapie retrospektiv nicht nachvollzogen werden. Zu einem möglichen Einfluss der antiinfektiven Therapie auf die Positivitätsrate von Blutkulturen gibt es in der Literatur wenig Arbeiten. Untersucht wurde diese Fragestellung in einer Single-Center-Studie aus Deutschland bei Patient*innen mit einer Sepsis auf einer Intensivstation. Insgesamt waren 34% der abgenommenen Blutkulturen positiv. Betrachtete man nur die Blutkulturen, die vor einer Antibiotikagabe asserviert wurden, betrug die Positivitätsrate 50,6%, im Falle einer Blutkulturabnahme während einer antiinfektiven Therapie betrug sie 27,7% [60]. Eine weitere

Studie verglich die Blutkulturergebnisse vor und bis zu 240 Minuten nach Einleitung einer antimikrobiellen Therapie. Betrachtet wurden Patient*innen mit Anzeichen einer schweren Sepsis in 7 Notaufnahmen in Kanada und den USA. Vor einer Antibiotikagabe wiesen 31,4% der Patient*innen eine positive Blutkultur auf. Nach dem Start einer antiinfektiven Therapie waren 19,4% der Blutkulturen positiv [55].

Wenn davon ausgegangen wird, dass bei der Berechnung der in der Literatur angegebenen Positivitätsraten Blutkulturen, deren Abnahme sowohl vor als auch während der antiinfektiven Therapie zu verorten ist, einbezogen sind und Arbeiten eine höhere Positivitätsrate von Blutkulturen ohne antiinfektive Therapie angeben, wäre ein geringerer Anteil an Fällen mit Antibiotikagabe vor Blutkulturentnahme neben des speziellen Patient*innenkollektivs eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil an positiven Blutkulturen in dieser Studie. Diese Hypothesen bedürfen jedoch weiterer Untersuchungen.

Um den Einfluss der Antibiotikatherapie auf die Erregerdiagnostik möglichst zu vermeiden, wird im Rahmen des Hour-1 Bundles der Surviving Sepsis Campaign die Blutkulturentnahme vor Beginn der antiinfektiven Therapie gefordert. Dennoch sollte die Abnahme von Blutkulturen die Antibiotikagabe nicht verzögern [2].

5.5 Antibiotikatherapie

Bei 54,3% der Patient*innen wurde mit einer Antibiotikatherapie begonnen. Die mediane Dauer bis zur ersten Antibiotikagabe betrug in dieser Studie 235 Minuten. Vergleicht man diese Dauer mit den Ergebnissen in der Literatur, so fällt auf, dass die Zeitspannen in der Literatur deutlich kürzer ausfallen. Dabei wurde in keiner Arbeit eine Population untersucht, die über die neurologische Notaufnahme aufgenommen wurde. Band et al. verglichen in ihrer Arbeit Patient*innen mit schwerer Sepsis oder septischem Schock, die mit dem Rettungsdienst in die Notaufnahme eingeliefert worden waren mit Patient*innen, die nicht über den Rettungsdienst aufgenommen wurden. Die mediane Zeit bis zur Einleitung der antiinfektiven Therapie betrug dabei in der Rettungsdienst-Gruppe 116 Minuten (Interquartilbereich 66-199 Minuten), in der Nicht-Rettungsdienstgruppe 152 Minuten (Interquartilbereich 92-252 Minuten) [61]. In einer weiteren retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie aus den USA wurde bei Sepsispatient*innen ebenfalls die Zeit von der Aufnahme in die Notaufnahme bis zur Antibiotikagabe nach Sepsis-3-Kriterien betrachtet. Die mediane Dauer bis zur Antibiotikagabe betrug 166 Minuten (Interquartilbereich 115-230 Minuten) [62].

Die vorliegende Studie zeigte, dass bei 5,5% aller Patient*innen innerhalb einer Stunde mit der antiinfektiven Therapie begonnen wurde, in 15,7% der Fälle innerhalb der ersten 3 Stunden

(siehe Tabelle 11). Im Vergleich dazu wurden Patient*innen mit einer schweren Sepsis, die über die Notaufnahme aufgenommen und im Rahmen einer retrospektiven Single-Center-Studie aus Kansas untersucht wurden, in 46,1% der Fälle innerhalb der ersten 3 Stunden mit einer antiinfektiven Therapie versorgt [63]. In einer multinationalen Beobachtungsstudie wurden Patient*innen mit einer schweren Sepsis oder septischem Schock betrachtet. Hierbei wurde untersucht, inwieweit die Maßnahmen des Surviving Sepsis Campaign 3- und 6-Hour Bundles durchgeführt wurden. Dabei konnte die intravenöse Gabe von Breitspektrum-Antibiotika innerhalb der ersten 3 Stunden in 64,4% der Fälle festgestellt werden. Bei getrennter Betrachtung nach geografischer Lage wurde in Westeuropa bei 65,7% der Patient*innen innerhalb der ersten 3 Stunden mit der antiinfektiven Therapie begonnen [50]. Folglich ist in der vorliegenden Studie der Anteil der Patient*innen, bei denen innerhalb der ersten drei Stunden eine Antibiotikatherapie eingeleitet wurde, mit insgesamt 15,7 % erheblich geringer als in anderen Arbeiten beschrieben.

Damit lässt sich beim untersuchten Studienkollektiv eine deutlich zu lange Dauer bis zur Antibiotikagabe, der Abnahme von Blutkulturen und der Messung des Laktatspiegels feststellen. Eine Hypothese für die Erklärung dieser Ergebnisse ist, dass eine neurologische Symptomatik möglicherweise oft nicht im Zusammenhang mit einer Sepsis gesehen wird und dadurch die Differenzialdiagnose „Sepsis“ nicht in den gedanklichen Prozess zur Diagnosestellung miteinbezogen wird. Fehlt dieser Schritt, die Verdachtsdiagnose „Sepsis“ zu stellen, verzögern sich zum einen weitere diagnostische Schritte und gleichzeitig auch die Einleitung der Therapie.

Verabreichte Antibiotika

In 51,5% der Fälle und damit am häufigsten wurde eine antiinfektive Therapie mit Ampicillin/Sulbactam begonnen. Darauf folgte mit 13,2% Ampicillin zusammen mit Ceftriaxon, in absteigender Häufigkeit wurde Ceftriaxon allein (8,8%), Levofloxacin (4,4%), Piperacillin/Tazobactam (4,4%) und Meropenem (4,4%) verabreicht (siehe Tabelle 10).

Bei der Auswahl einer empirischen antiinfektiven Therapie müssen eine Vielzahl von Aspekten berücksichtigt werden. Neben dem vermuteten anatomischen Infektionsfokus, der Prävalenz von Pathogenen im lokalen Umfeld und der lokalen Resistenzlage, spielen auch Faktoren der betroffenen Patient*innen wie Komorbiditäten, spezifische Immundefekte und vorhandene Fremdkörper wie zum Beispiel zentralvenöse Katheter eine Rolle. Vor diesem Hintergrund wurde durch die Surviving Sepsis Campaign keine Empfehlung eines expliziten Regimes gegeben, sondern allgemeine Therapieprinzipien vorgeschlagen. Die kalkulierte Therapie sollte

breit genug sein, um die meisten Krankheitserreger zu erfassen, die bei Infektionen im Zusammenhang mit der Gesundheitsversorgung vorkommen. Zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten zählen Breitband-Carbapeneme wie Meropenem und Imipenem oder eine Penicillin/Betalaktamase-Hemmer-Kombination mit erweitertem Spektrum (z.B. Piperacillin/Tazobactam oder Ticarcillin/Clavulanat). Darüber hinaus können auch Cephalosporine der dritten oder höheren Generationen genutzt werden, insbesondere im Rahmen einer Kombination mehrerer antimikrobieller Substanzen [17]. Ob eine kombinierte antiinfektive Therapie eingesetzt werden sollte, wurde von Coopersmith et al. im Rahmen der Surviving Sepsis Campaign diskutiert. Sie empfehlen die Verwendung einer Antibiotikakombination bei der initialen Behandlung von Patient*innen im septischen Schock. Dagegen wird eine Kombinationstherapie bei Sepsispatient*innen ohne Schock oder Patient*innen mit einer Bakteriämie nicht empfohlen, wobei der Mangel an randomisierten kontrollierten Studien mit adäquater Power angemerkt wurde [64]. Ähnliche Empfehlungen lassen sich auch in der „S3-Leitlinie Sepsis- Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ der Deutschen Sepsis Gesellschaft finden [65]. Die 2021 veröffentlichte Richtlinie der Surviving Sepsis Campaign empfiehlt nur bei Sepsispatient*innen und hohem Risiko für eine MRSA-Infektion die Verwendung eines Antibiotikums mit MRSA-Abdeckung für die empirische Therapie. Für Erwachsene mit Sepsis oder septischem Schock und hohem Risiko einer Infektion mit multiresistenten Organismen sollen zwei antimikrobiellen Substanzen mit Abdeckung gramnegativer Bakterien für die empirische Behandlung gewählt werden. Für Patient*innen mit geringem Risiko für multiresistente Erreger wird die Verwendung eines Antibiotikums mit Abdeckung gramnegativer Bakterien empfohlen. Diese Empfehlungen werden in der Leitlinie allerdings als schwache Empfehlungen gekennzeichnet [16].

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft befasst sich in ihrer S2K-Leitlinie Kalkulierte Parenterale Antibiotikatherapie unter anderem mit der empirischen antiinfektiven Therapie von Patient*innen mit Sepsis bei unbekanntem Fokus. Im Falle einer ambulant erworbenen Infektion wird die Gabe von Cefuroxim oder Cefotaxim oder Ceftriaxon empfohlen. Alternativen dazu stellen Ampicillin/Sulbactam oder Piperacillin/Tazobactam dar. Liegt ein septischer Schock vor oder wird eine Erweiterung des Spektrums angestrebt, empfiehlt die Paul-Ehrlich-Gesellschaft eine zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin oder Levofloxacin [66].

Für die neurologische Notaufnahme/Stroke Unit gibt es in der internen Standard Operating Procedure (SOP) Ärztliches Manual der Schlaganfallversorgung auf der Stroke Unit der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald folgende Empfehlung zur

antiinfektiven Therapie: Bei unklarem Infektfokus sollte laut Standard Operating Procedure als Mittel der ersten Wahl bei fehlenden Kontraindikation Ampicillin/Sulbactam intravenös verabreicht werden. Daneben gelten die Vorgaben der aktuellen internen Antibiotikaleitlinie der Universitätsmedizin Greifswald [67]. Diese empfehlen bei unbekanntem Erreger und unbekanntem Infektionsherd die Gabe von Piperacillin/Tazobactam oder als Alternative Meropenem [68].

Betrachtet man im Hinblick der aufgeführten Empfehlungen die verabreichten Antibiotika aus dieser Studie, so lässt sich feststellen, dass in der Mehrzahl der Fälle diese Empfehlungen eingehalten wurden [66,67]. Die in dieser Studie am zweithäufigsten verabreichte Kombination Ampicillin und Ceftriaxon hingegen lässt sich in den genannten Handlungsempfehlungen so nicht genau wiederfinden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns bleiben die Hintergründe dieses Therapieregimes unbekannt [64–67].

In der Arbeit von Cheng et al. über Patient*innen, welche mit schwerer Manifestation einer Sepsis in eine Notaufnahme aufgenommen wurden, unterschied sich das initiale antiinfektive Regime von dem in dieser Studie. Mit 33,8% wurde am häufigsten Piperacillin/Tazobactam gegeben. Am zweithäufigsten (14,2%) bestand die kalkulierte antiinfektive Therapie aus Piperacillin/Tazobactam und Vancomycin. Ein Cephalosporin der dritten Generation allein wurde in 11,4% der Fälle verabreicht, ein Carbapenem mit oder ohne Vancomycin in 4,6% der Fälle. Diese Studie betrachtet jedoch das Management von Patient*innen in Nordamerika, sodass ein Vergleich nicht ohne weiteres möglich ist [55].

Adäquate kalkulierte antiinfektive Therapie

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass in 16 Fällen (57,1%) der Erreger oder die Erreger sensibel auf das gegebene Antibiotikum oder die gegebene Antibiotikakombination reagierten. In 4 Fällen (14,3%) konnte von einer Resistenz ausgegangen werden. Die übrigen Fälle wurden entweder als „intermediär“ eingestuft (2 Fälle) oder das gegebene Antibiotikum wurde im Rahmen der Erstellung des Antibiogramms nicht getestet (siehe Abbildung 7). Diese Ergebnisse beruhen jedoch mit $n = 28$ auf einer deutlich geringen Fallzahl und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Vergleicht man den Anteil der adäquat antiinfektiv therapierten Fälle mit denen in der Literatur, so fällt auf, dass diese insgesamt höher liegen als in der vorliegenden Studie. Ein Vergleich stellt sich jedoch als schwierig dar, da die adäquate antimikrobielle Therapie unterschiedlich definiert wurde. Zudem unterschieden sich die Studien in der Studienpopulation und dem Setting. Kumar et al. betrachteten die antimikrobielle Therapie von Patient*innen im septischen

Schock. Als adäquate Therapie wurde ein antimikrobielles Medikament bezeichnet, das in vitro Aktivität gegen den oder die nachgewiesenen Erreger aufwies. War kein Erregernachweis möglich, so wurde ein Antibiotikum als adäquat angesehen, wenn es gemäß internationaler Normen als empirische Therapie akzeptiert und den lokalen Umständen angepasst wurde. Kumar et al. konnten zeigen, dass in insgesamt 80,1% der Fälle eine adäquate empirische antimikrobielle Therapie eingeleitet wurde [69]. In einer monozentrischen Studie aus Israel wurde der Anteil adäquat antiinfektiv therapierter Patient*innen mit einer Blutstrominfektion mit 63% angegeben. Hierbei wurde eine empirische Therapie als adäquat definiert, wenn sie innerhalb von 48 Stunden nach der ersten positiven Blutkultur begonnen wurde. Der nachgewiesene Mikroorganismus musste in vitro sensibel auf das gegebene Antibiotikum reagieren, außerdem wurde eine intravenöse Applikation gefordert [70]. Garnacho-Montero et al. zeigten in ihrer monozentrischen Studie eine adäquat antimikrobielle Therapie in 83% der Fälle. Das Labor der Mikrobiologie bestimmte die Sensibilität der nachgewiesenen Erreger auf die antimikrobiellen Substanzen. Wurde innerhalb von 24 Stunden seit der Aufnahme auf die Intensivstation ein wirksames Medikament verabreicht, wurde eine Therapie als adäquat bezeichnet [59].

Ob der Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie einen Einfluss auf die Letalität von Patient*innen mit einer Sepsis hat, wurde in vielen Arbeiten beleuchtet. Verschiedene Studien kommen dabei auf unterschiedliche Ergebnisse unter Verwendung unterschiedlicher Definitionen der „adäquaten antimikrobiellen Therapie“. Kumar et al. zeigten in ihrer Studie eine Reduktion der Überlebensrate bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus von 52,0% auf 10,3% im Falle einer inadäquaten empirischen Therapie von Patient*innen mit septischen Schock (Odds Ratio: 9,45; 95% Konfidenzintervall: 3,11-15,52; $p < 0,0001$). Dieser Einfluss blieb auch nach Adjustierung auf mutmaßliche Risikofaktoren bestehen. Auch bei getrennter Betrachtung nach Kultur-positiver und Kultur-negativer Sepsis zeigte sich dieser Effekt [69]. Garnacho-Montero et al. zeigten in ihrer monozentrischen Studie, dass eine inadäquate antiinfektive Therapie mit einer höheren Letalität nach 28 und 60 Tagen sowie einer höheren Krankenhausletalität assoziiert war [59]. Die bereits erwähnte monozentrische Studie aus Israel zeigte eine Assoziation einer adäquaten antimikrobiellen Therapie mit einem besseren Überleben von Patient*innen mit einer Blutstrominfektion [70]. Vallés et al. untersuchten in ihrer Studie Patient*innen mit ambulant erworbener Blutstrominfektion auf Intensivstationen. Eine inadäquate antiinfektive Therapie wurde als unabhängige Variable, die den Tod zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation vorhersagte, identifiziert [71]. Eine Studie, die Patient*innen mit schwerer gramnegativer Sepsis und septischem Schock

betrachtete, zeigte eine Assoziation zwischen inadäquater antiinfektiver Therapie und verlängertem Krankenhausaufenthalt um etwa zwei Tage [72].

Daneben lassen sich in der Literatur Arbeiten finden, die keinen Einfluss einer inadäquaten antiinfektiven Therapie auf die Sterblichkeit zeigen konnten. Savage et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie Patient*innen mit einer Blutstrominfektion auf 13 Intensivstationen in Kanada. Sie definierten eine Therapie als inadäquat, wenn nach einer Blutkulturabnahme nicht innerhalb eines Tages mindestens eine Dosis eines Antibiotikums gegeben wurde. Zudem musste der zugrundeliegende Erreger sensibel auf das Antibiotikum reagieren. Die Studie ergab, dass bei 22,4% der Patient*innen eine inadäquate antiinfektive Therapie begonnen wurde. Eine Assoziation zwischen inadäquater antiinfektiver Therapie und Letalität konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung für einen fehlenden Zusammenhang sehen Savage et al. im zeitlichen Aspekt ihrer Definition einer inadäquaten antimikrobiellen Therapie. Bei getrennter Betrachtung von Patient*innen mit einer Candidämie konnte eine gesteigerte Letalität bei inadäquater antiinfektiver Therapie gezeigt werden [57]. Eine prospektive monozentrische Studie aus Spanien untersuchte ebenfalls den Effekt einer inadäquaten antimikrobiellen Therapie auf die Letalität von Patient*innen mit einer Blutstrominfektion auf Intensivstationen. Dabei wurde in 23,5% der Fälle eine inadäquate Therapie festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen inadäquater antimikrobieller Therapie und erhöhter Letalität konnte auch in dieser Studie nicht gezeigt werden [73].

Darüber hinaus spielt der unangemessene Einsatz von Antibiotika eine Rolle bei der Resistenzbildung von Bakterien, indem die Verwendung einen Selektionsdruck auf diese ausübt [74,75]. Ein Weg, um eine zeitnahe, gezielte Antibiotikatherapie einzuleiten, stellt eine schnelle Diagnostik dar [76]. Nach Marston et al. kann auch die Optimierung der antiinfektiven Therapie zur Vermeidung von Resistenzbildungen beitragen [74,75]. Ob und welche diagnostischen Schnelltests in Zukunft in der klinischen Praxis angewandt werden, bedarf weiterer Untersuchungen. Ebenso sollten die Einflüsse einer schnelleren Diagnostik auf das Outcome der Patient*innen analysiert werden [64].

5.6 Weiterführende Diagnostik im Rahmen der Fokussuche

Ein wichtiger Baustein des Sepsismanagements ist die Identifikation des Infektionsherdes [17,65]. Um eine mögliche Fokussuche retrospektiv nachzuvollziehen, wurde in dieser Studie die Durchführung von drei Maßnahmen innerhalb der ersten 48 Stunden seit der Aufnahme exemplarisch untersucht. Die Studie hat gezeigt, dass in 103 Fällen (81,1%) die Anfertigung eines Röntgenbildes oder CT-Aufnahme des Thorax erfolgte. Bei 15 Patient*innen (11,8%)

wurde eine CT-Aufnahme des Abdomens angefertigt. In 86 Fällen (67,7%) wurden Urinkulturen abgenommen. Diese drei Maßnahmen wurden für die Studie ausgewählt, da es sich bei dem Respirationstrakt, dem Abdomen und dem Urogenitaltrakt um die häufigsten Infektlokalisationen handelt. Eine multizentrische prospektive Studie aus Deutschland zeigte, dass der Respirationstrakt der häufigste Infektfokus bei Patient*innen mit schwerer Sepsis war (62,9%), gefolgt vom Abdomen (25,3%). Haut- und Weichteile (8,7%), der Gastrointestinaltrakt (8,4%) und der Urogenitaltrakt (6,5%) stellten mit abnehmender Häufigkeit den Ort der Infektion dar [77]. Die Untersuchung der SepNet Critical Care Trials Group ergab ebenfalls den unteren Respirationstrakt (46,6%) als häufigsten Infektfokus, darauf folgten das Abdomen inklusive Gastrointestinaltrakt (28,%) und der Urogenitaltrakt (12,6%) [10]. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass im Falle eines primär unklaren Infektfokus, die am häufigsten auftretende Infektlokalisation untersucht wird. Aus diesem Grund wurden die Bildgebung des Thorax und des Abdomens sowie die Untersuchung des Urins als Maßnahmen der weiterführenden Diagnostik ausgewählt.

5.7 Methodendiskussion

5.7.1 Sepsis Verschlüsselung

Ziel der Studie war es, Patient*innen mit einer Sepsis, die über die neurologische Notaufnahme aufgenommen wurden, zu untersuchen. Aufgrund der Annahme, dass diese Patient*innen nur einen geringen Teil der gesamten über die neurologische Notaufnahme aufgenommenen Patient*innen ausmachte, musste eine Möglichkeit gefunden werden, diese aus dem gesamten Kollektiv zu selektieren. Dazu wurden Patient*innen in die weitere Betrachtung eingeschlossen, bei denen mittels ICD-10 Codes eine Sepsis verschlüsselt wurde. Dadurch sollte die Wahrscheinlichkeit, dass die zu untersuchenden Patient*innen tatsächlich an einer Sepsis erkrankt waren, erhöht werden. Gleichzeitig hatte das zur Folge, dass Patient*innen, die an einer Sepsis erkrankt waren, bei denen aber keine Sepsis verschlüsselt wurde, nicht in die Studie miteinbezogen wurden.

5.7.2 Vermutete Infektion

Eine weitere Konsequenz der retrospektiven Analyse war die Schwierigkeit, Patient*innen mit einer vermuteten Infektion zu identifizieren. Hierfür wurden neben einer erhöhten Körpertemperatur die von den laborinternen Normwerten der Universitätsmedizin Greifswald abweichenden Entzündungsparameter verwendet. Nachteil dieser Methode ist, dass auch artifiziell abweichende Entzündungsparameter zur Annahme einer Infektion geführt haben könnten. Gleichzeitig wurde im Falle eines Fehlens von abweichenden Parametern und erhöhter Körpertemperatur eine mögliche Infektion ausgeschlossen. Beispielsweise ist bei geriatrischen

Patient*innen ein Auftreten von Infektionen auch ohne veränderte Leukozytenzahl und ohne eine erhöhte Körpertemperatur möglich [78–81]. Compté et al. bezeichneten in ihrer Arbeit deshalb eine Erhöhung des CRPs als geeigneteren Marker für eine Infektion bei geriatrischen Patient*innen [82].

Trotz der genannten Nachteile erfolgte in dieser Arbeit eine Festlegung auf die Verwendung von Laborwerten und der Körpertemperatur. Dadurch, dass nur die Fälle in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen mittels ICD-10 Codes eine Sepsis verschlüsselt wurde, konnte die Anzahl an falsch positiven Fällen, also Patient*innen mit akzidentiell erhöhten Laborwerten oder verfälschten Messungen der Körpertemperatur, verringert werden. Darüber hinaus wurden die Patient*innen, die die Kriterien der vermuteten Infektion erfüllten, in den darauffolgenden Schritten nach den Handlungsempfehlungen der Sepsis-3-Definitionen selektiert [4]. Durch diese Schritte konnte die Population der Patient*innen mit einer vermuteten Infektion auf Patient*innen mit einer Sepsis eingegrenzt werden, auch wenn die Definition der Patient*innen mit einer vermuteten Infektion möglicherweise als zu breit gefasst erscheint.

In der Literatur lassen sich verschiedene Kriterien für einen Infektionsverdacht finden [83,84]. Eine Methode ist das Nutzen von Codes der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD Codes), die eine Infektion anzeigen. Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass Patient*innen, die zwar an einer Sepsis erkrankt waren, aber mit anderen als die verwendeten ICD Codes versehen wurden, aus der Betrachtung ausgeschlossen werden [83]. Seymour et al. verwendeten in ihrer Arbeit zur Einschätzung der klinischen Kriterien für eine Sepsis eine Kombination aus Antibiotikagabe und Abnahme von Kulturen aus Körperflüssigkeiten als Kriterium für einen Infektionsverdacht. Die Antibiotikagabe konnte dabei sowohl oral als auch parenteral erfolgen. Zu Körperflüssigkeiten zählten unter anderem Blutkulturen, Urinkulturen und zerebrospinale Flüssigkeit. Erfolgte die Antibiotikagabe zuerst, musste eine Abnahme von Kulturen innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Im Falle einer Abnahme von Kulturen vor einer Antibiotikagabe, mussten Antibiotika innerhalb von 72 Stunden angeordnet werden [85]. Churpek et al. wählten ein ähnliches Verfahren, sie verwendeten allerdings nur die Kombination aus jeglicher Kultur und einer intravenösen Antibiotikagabe [86]. Vorteil dieser Methoden ist die Möglichkeit, einen genauen Startzeitpunkt für die Berechnung von Zeitspannen beispielsweise bis zum Erfüllen bestimmter Kriterien zu diskriminieren [84]. Gleichzeitig werden aber Patient*innen, die zwar eine

Infektion haben, bei denen aber die Abnahme von Kulturen und die Antibiotikagabe nicht, oder nicht innerhalb dieser festgelegten Zeitspanne erfolgte, nicht berücksichtigt.

Die große Heterogenität an verwendeten Kriterien für einen Infektionsverdacht in den verschiedenen Studien lassen vermuten, dass keine Einigkeit darüber besteht, ab wann bei Patient*innen eine mögliche Infektion besteht. Laut Churpek et al. sind diese verwendeten Kriterien einerseits subjektiv und spiegeln nicht den tatsächlichen objektiven Nachweis einer Infektion wider. Unterschiedliche Kriterien wiederum können Unterschiede in den Ergebnissen von Studien zur Folge haben [84].

5.7.3 Verwendung des qSOFA- und SOFA-Scores

Weiterhin wurde zur Identifikation von Patient*innen mit einer Sepsis nach den Handlungsempfehlungen der Sepsis-3-Guidelines vorgegangen. Dabei wurden der qSOFA-Score und der SOFA-Score verwendet. Gerade der qSOFA-Score wird in seiner Rolle als Screening-Instrument für eine Sepsis und einen möglichen schweren Krankheitsverlauf in der Literatur kontrovers diskutiert. Freund et al. untersuchten in einer prospektiven Multicenter-Studie die Vorhersagekraft des qSOFA-Scores in Bezug auf Letalität, Aufnahme auf die Intensivstation und Liegedauer auf der Intensivstation (ITS). Verglichen mit den vorherigen Sepsiskriterien (SIRS und schwere Sepsis) zeigte sich für den qSOFA-Score dabei ein besserer Unterscheidungswert und eine bessere Hazard Ratio für die Vorhersage von Letalität, Einweisung auf die Intensivstation sowie einen Aufenthalt auf der Intensivstation von mehr als 48 Stunden [87]. Askim et al. verglichen in ihrer Arbeit den qSOFA-Score mit den SIRS-Kriterien sowie einem krankenhauseigenen Triage-System in Bezug auf die Eignung als Risikostratifizierungs-Instrument von Patient*innen mit einer vermuteten Infektion in der Notaufnahme. Ihre Studie zeigte, dass der qSOFA-Score eine Sensitivität von 32% für die Identifizierung von Patient*innen mit einer schweren Sepsis zum Zeitpunkt der Ankunft in der Notaufnahme aufwies. Auch in der Detektion von Patient*innen mit einer hohen 7-sowie 30-Tage-Letalität stellte sich der qSOFA-Score als wenig sensitiv heraus [88]. Tugul et al. zeigten in ihrer Studie, dass der qSOFA-Score bei der Triage in der Notaufnahme von Patient*innen mit einer vermuteten Infektion eine Sensitivität von 31,2% für die ITS-Aufnahme, 30,5% für einen ITS-Aufenthalt von 3 Tagen und mehr, sowie von 60% für die 48-Stunden-Letalität besaß. Sie schlussfolgerten daher, dass der qSOFA-Score für die Früherkennung von Patient*innen mit einer Infektion und einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf in der Notaufnahme und im präklinischen Setting unzureichend sei [89]. Dorsett et al. berichteten ebenfalls über eine geringe Sensitivität des qSOFA-Scores für Patient*innen mit einer schweren

Sepsis oder einem septischen Schock in der Notaufnahme, gepaart mit einer hohen Spezifität. Sie merkten abschließend an, dass die Früherkennung von zeitkritischen Erkrankungen eher eine hohe Sensitivität als eine hohe Spezifität benötige. Daher sei aus ihrer Sicht der qSOFA-Score nicht das geeignete Instrument zur frühen Identifizierung von Sepsispatient*innen [83]. Anand et al. untersuchten in einer Studie die Epidemiologie des qSOFA-Scores bei undifferenzierten Patient*innen, die in 85 Krankenhäuser in den Vereinigten Staaten eingewiesen wurden. Demnach lag bei 2 oder mehr Punkten im qSOFA-Score nur in einem von drei Fällen eine vermutete Infektion vor und lediglich einer aus 6 Fällen wies klinische Anzeichen einer Sepsis nach den Sepsis-3-Kriterien auf. Gleichzeitig erfüllten mehr als ein Drittel der Patient*innen mit einer Sepsis nicht die Kriterien des qSOFA-Scores. Die Letalität war dabei sowohl bei Patient*innen, die im qSOFA-Score 2 oder mehr Punkte und eine vermutete Infektion hatten, als auch bei Patient*innen, die den qSOFA-Score erfüllten, aber keine Infektion vermutet wurde, erhöht. Anand et al. zogen aus ihrer Studie das Fazit, dass der qSOFA-Score nicht als Sepsis-spezifisches Risikostratifizierungstool, sondern eher als allgemeiner Marker für Patient*innen mit einem hohen Risiko für einen schweren Verlauf der zugrundeliegenden Erkrankung verwendet werden sollte [90]. Churpek et al. verglichen in ihrer Studie den qSOFA-Score und die SIRS-Kriterien mit verbreiteten Frühwarnscores wie z. B. dem NEWS und dem MEWS. Sie fokussierten sich dabei auf die Vorhersagekraft für Letalität und intensivmedizinische Behandlung bei Patient*innen mit vermuteter Infektion. Ihre Studie zeigte, dass diese Frühwarnscores genauer seien als der qSOFA-Score und die SIRS-Kriterien [86]. Bei der vorliegenden Arbeit wurden 113 Patient*innen aufgrund eines qSOFA-Scores von weniger als zwei Punkten von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Aufgrund der geringen Sensitivität des qSOFA-Scores ist zu berücksichtigen, dass darunter vermutlich Patient*innen mit einer Sepsis waren, welche übersehen wurden. Um die Einflussnahme der genutzten Scores auf die Ergebnisse zu erörtern, wäre eine Folgearbeit mit Verwendung weiterer Scores, wie zum Beispiel des NEWS zur Identifizierung von Sepsispatient*innen hilfreich. Die im Jahr 2021 veröffentlichten „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021“ empfehlen die alleinige Verwendung des qSOFA-Scores im Vergleich zu SIRS, NEWS oder MEWS als Screening-Tool nicht mehr. Weder die SIRS-Kriterien noch der qSOFA-Score seien ideale Screening-Instrumente für eine Sepsis und es sei wichtig, die Grenzen dieser beiden Tools zu kennen. Auch wenn ein positiver qSOFA-Score auf eine mögliche Sepsis hinweisen könne, wird aufgrund der geringen Sensitivität eine starke Empfehlung gegen die alleinige Verwendung des qSOFA-Scores ausgesprochen [16]. Die Australian Commission on Safety and Quality in Health Care beabsichtigt daher in Anbetracht

des Reviews, welches verschiedene Trigger- und Screening-Tools auf eine mögliche Sepsis untersuchte, die Etablierung des LqSOFA-Scores zu diskutieren. Die Ergänzung des qSOFA-Scores um die Messung des Laktatspiegels erhöhe die Sensitivität des qSOFA-Scores bei der Erkennung von Patient*innen mit erhöhtem Risiko für ein ungünstiges Outcome. Die Möglichkeit der Point-of-Care-Laktatmessung erleichtere es, den Laktatwert in Trigger- und Screeningtools zu nutzen [54].

Bei der rückwirkenden Bestimmung des qSOFA- und des SOFA-Scores im Rahmen dieser Studie war vor allem die Erfassung des mentalen Status‘ herausfordernd. Hier kann eine standardisierte, objektivierete Dokumentation beispielsweise anhand von Scores hilfreich sein. Darüber hinaus war die Unterscheidung von schon vorher bestehenden von neu aufgetretenen Veränderungen des mentalen Status‘ aus der retrospektiven Betrachtung schwierig. Auch in anderen Arbeiten stellte sich die Erfassung des mentalen Status‘ oft als problematisch dar. Seymour et al. beschrieben eine unterschiedliche Bewertung des mentalen Status‘ in unterschiedlichen Settings, was sich nach ihren Angaben wiederum auf die Leistung des qSOFA-Scores auswirken kann. Gleichzeitig wird nur bewertet, ob der mentalen Status abnormal ist und nicht, ob sich der mentalen Status im Vergleich zum Ausgangswert verändert hat. Dies lässt sich jedoch im Rahmen von Studien schwer operationalisieren und validieren [85]. Auch Haydar et al. gaben in ihrer Arbeit an, dass die Erfassung des mentalen Status‘ vor allem in der geriatrischen Bevölkerung bei zugrunde liegenden Erkrankungen wie einer Demenz problematisch ist [91]. So hat beispielsweise ein/e Patient*in mit einer Demenz und einer abnormen GCS-Punktzahl zu Beobachtungsbeginn immer einen Punkt im qSOFA-Score, was möglicherweise nicht mit einer Sepsis assoziiert ist [85].

Bei der Bestimmung des SOFA-Scores im Rahmen dieser Studie wurde nicht zwischen einer akuten und einer chronischen Organfunktionsstörung unterschieden. Es konnte rückblickend nicht beurteilt werden, ob eine Organfunktionsstörung aufgrund einer Infektion oder aus anderen Gründen vorlag. In anderen Arbeiten wird dieser Umstand ebenfalls diskutiert [85].

5.7.4 Schlaganfall und Sepsis

Bei der Herausbildung des Studienkollektivs wurden Patient*innen mit nach ICD-10 Code verschlüsseltem ischämischen Schlaganfall aus der Studie ausgeschlossen. Hierbei war der Zeitpunkt des Schlaganfalls unklar. Daher wurden im Falle einer Aufnahme mit einer Sepsis und anschließendem im Klinikaufenthalt erworbenem Schlaganfall auch diese Patient*innen aus der Betrachtung ausgeschlossen. Gleichzeitig erscheint aufgrund der gegenseitigen Beeinflussung von Immun- und Gerinnungssystem im Rahmen einer Sepsis eine Konstellation

von Sepsis mit anschließendem Schlaganfall pathophysiologisch denkbar [20,23]. Boehme et al. untersuchten in einer retrospektiven Cross-over-Studie in Kalifornien, inwieweit sich das Risiko für einen Schlaganfall nach einer Sepsis verändert. Sie stellten fest, dass eine Sepsis mit einem erhöhten Risiko für sowohl einen ischämischen als auch einen hämorrhagischen Schlaganfall in den ersten 15 Tagen nach der Sepsis assoziiert war. Diese Risikoerhöhung persistierte über die Beobachtungszeit von 365 Tagen [92]. Ob sich das Risiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis nach ambulant erworbener Bakteriämie ändert, wurde in einer retrospektiven Arbeit von Dalager-Pedersen et al. betrachtet. Auch sie stellten eine mehr als zweifache Erhöhung des Risikos für einen akuten Myokardinfarkt sowie für einen ischämischen Schlaganfall bei Patient*innen fest, die akut mit einer Bakteriämie aufgenommen wurden verglichen mit Patient*innen, die aus anderen Gründen als einer Bakteriämie oder kardiovaskulären Erkrankungen aufgenommen wurden [93]. Eine große populationsbasierte longitudinale Studie aus Taiwan zeigte, dass eine Septikämie mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls assoziiert war, vor allem mit einem höheren Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall [94]. Durch eine prospektive Studie oder eine retrospektive Studie ohne Ausschluss von Patient*innen mithilfe von ICD-10 codierten Schlaganfällen könnten die Fälle, bei denen ein Schlaganfall zeitlich auf eine Sepsis folgt, gezielt betrachtet und untersucht werden.

5.8 Limitationen

Als Limitationen der vorliegenden Studie können folgende Faktoren betrachtet werden. Zum einen beruhen die Erkenntnisse auf einer retrospektiven Single-Center-Studie und daraus folgend auf einer limitierten Kohortengröße. Die Übertragbarkeit der Aussagen auf andere Einrichtungen in anderen Regionen ist daher möglicherweise begrenzt. Um die Ergebnisse weiter zu untersuchen, wäre die Durchführung einer prospektiven Studie unter Einschluss mehrerer Zentren anzustreben. Des Weiteren führten fehlende Daten infolge unzureichender Dokumentation zum Ausschluss von Patient*innen. In einer prospektiv durchgeführten Studie ließe sich dieser Anteil wahrscheinlich verringern. Auch die Patient*innen, die mit einer Sepsis in die neurologische Notaufnahme aufgenommen wurden und anschließend einen Schlaganfall erlitten, könnten im Rahmen einer prospektiven Studie gezielt betrachtet werden. Darüber hinaus wurden in dieser Studie mit den Sepsis-3-Definitionen gearbeitet, die jedoch teilweise zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenerfassung noch nicht veröffentlicht waren.

Trotz dieser Limitationen gibt die Studie einen Einblick in die Versorgung von Sepsispatient*innen mit vorwiegend neurologischer Symptomatik und verdeutlicht, dass

neurologische Symptome, die nicht anders zu erklären sind, immer auch eine Sepsis als mögliche Differentialdiagnose triggern sollten. Dabei sollte eine entsprechende Diagnostik sofort eingeleitet werden. Um dieser Problematik systematisch Rechnung zu tragen, sollten auch bei neurologischen Patient*innen, insbesondere wenn kein neurologischer Notfall zu diagnostizieren ist, an eine Sepsis gedacht werden und alle Patient*innen systematisch gescreent werden (Abb. 8). Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die dieses spezielle Patient*innenkollektiv analysiert hat. Weitere Untersuchungen sowie Studien zu Möglichkeiten zur Verbesserung der Erkennung und Versorgung dieser Patient*innengruppe wären für die Zukunft erstrebenswert.



Könnte es Sepsis sein? – Sepsis erkennen

18+

Mindestens 2 der folgenden objektiven Kriterien?

J
A

- Atemfrequenz ≥ 22 /min
oder $\text{paCO}_2 \leq 33$ mmHg
- SpO₂ <95%
- Temperatur $\leq 36,0^\circ\text{C}$ oder $\geq 38,0^\circ\text{C}$
- Leukozytenzahl <4,0 Gpt/l, >12,0 Gpt/l
oder >10% unreife Neutrophile
- Herzfrequenz ≥ 90 /min
- Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg
- Bewusstseinsbeeinträchtigung
oder neu aufgetretene Verwirrtheit
- Haut: marmoriert | aschgrau |
zyanotisch



Kritische*r Patient*in

Nachgewiesene oder vermutete Infektion?

J
A

- Lunge Husten, Kurzatmigkeit, Rasselgeräusche
- Abdomen Schmerz, Peritonismus
- Urogenital schmerzhaftes u/o häufiges Wasserlassen, Geruch, Ausfluss
- Knochen & Weichteile Schmerzen, Rötung, Schwellung, Implantat
- Haut infizierte Wunden, Phlegmone, Eiter, nicht wegdrückbarer Ausschlag (Petechien)
- Katheter-assoziiert Verweilkanülen, Dauerkatheter, invasive Medizinprodukte
- ZNS Delirium, Somnolenz, Unruhe, Desorientiertheit, Nackensteife, Kopfschmerzen
- Ja, aber Fokus unbekannt



Sepsisverdacht

Mindestens 1 Zeichen von Organversagen?

J
A

- Kreislauf systolischer Blutdruck < 90 mmHg
oder mittlerer arterieller Blutdruck <65 mmHg über mind. eine Stunde
oder Notwendigkeit von Vasopressoren trotz adäquater Volumenzufuhr (septischer Schock)
- ZNS neuer veränderter Mentalstatus
- Lunge SpO₂ <90% (<88% bei COPD) unter Raumluft
oder $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33$ kPa (≤ 250 mmHg) unter O₂-Gabe
- Niere Diurese $\leq 0,5$ ml/kg/h für ≥ 2 h (trotz adäquatem Volumenstatus)
oder Anstieg Serumkreatinin >2 × oberhalb des lokalen Referenzbereiches
- Gerinnung Thrombozytenabfall >30% in 24 h
oder Thrombozytenzahl ≤ 100 Gpt/l
- Leberversagen Anstieg Bilirubin >2 × oberhalb des lokalen Referenzbereiches
- Metabolische Azidose Base Excess ≤ -5 mmol/l oder Laktat ≥ 2 mmol/l



SEPSIS!



**NOTFALL! SOFORTMAßNAHMEN BEGINNEN!
INTENSIVMEDIZINER*IN HINZUZIEHEN!**

Abbildung 8: Screeningtool des SepsisDialog der Universitätsmedizin Greifswald (mit freundlicher Genehmigung des SepsisDialogs)

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Wie der akute Myokardinfarkt, das Polytrauma oder der Schlaganfall zählt auch die Sepsis zu den zeitkritischen Notfällen in der Medizin [3]. Ein zügiger Therapiebeginn mit Antibiotika ist notwendig, da eine Verzögerung einen negativen Einfluss auf das Überleben hat [13,14]. Durch die vielfältige klinische Symptomatik einer Sepsis ist die Diagnosestellung selbst für erfahrenes Personal erschwert [4]. Das Gehirn ist häufig von einer Organdysfunktion bei einer Sepsis betroffen [10,20]. Das Spektrum der klinischen Ausprägung ist facettenreich: Einschränkungen der Kognition, Desorientiertheit, Somnolenz, Koma, aber auch motorische Symptome und Krampfanfälle können auftreten [29,30,49].

Fragestellung: Wie ist das Management von Patient*innen mit einer Sepsis, die über die neurologische Notaufnahme und damit einer vermutlich vordergründig neurologischen Symptomatik aufgenommen wurden?

Patient*innen und Methoden: Aus allen Patient*innen, die vom 01.01.2009 bis 31.12.2017 in der neurologischen Notaufnahme/Stroke Unit der Universitätsmedizin Greifswald vorstellig wurden, wurde retrospektiv schrittweise eine Studienpopulation selektiert und untersucht. Verwendet wurden hierfür ICD-10 Codes, sowie Kriterien für eine vermutete Infektion, der qSOFA- und SOFA-Score. Schließlich entstand ein Studienkollektiv, das innerhalb der ersten 48 Stunden bei retrospektiver Betrachtung Kriterien einer Sepsis erfüllte. Bei diesen Patient*innen wurde unter anderem die zur Aufnahme führende Symptomatik erhoben, die Abnahme von Blutkulturen, Messung des Laktatspiegels, sowie der Beginn einer antiinfektiven Therapie als Maßnahmen des Surviving Sepsis Campaign Bundles erfasst [2].

Ergebnisse: Die Studie zeigt, dass eine Bewusstseinsstörung die am häufigsten zur Aufnahme führende Symptomatik darstellt. Darauf folgt eine allgemeine Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Dauer bis zur Abnahme von Blutkulturen, Beginn einer antiinfektiven Therapie und Messung des Laktatspiegels ist deutlich länger als in der zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Handlungsempfehlung der Surviving Sepsis Campaign vorgegeben [2,17].

Diskussion und Fazit: Warum die Dauer bis zur Durchführung der zum Untersuchungszeitpunkt leitliniengerechten Maßnahmen in dieser Studie deutlich länger ist als vorgegeben, lässt sich nur vermuten. Mögliche Ursachen können in der fehlenden Identifizierung, an unzureichender Therapiekenntnis oder Problemen bei der Kommunikation in der Behandlung liegen [95]. Gerade wenn eine neurologische Symptomatik im Vordergrund

steht, besteht die Gefahr, eine Sepsis in der prä- oder frühen innerklinischen Versorgung zu übersehen [5]. Insgesamt sind Schulungen zum Thema Sepsis und speziell der verschiedenen neurologischen Ausprägungen für das gesamte Behandlungsteam neurologischer Notaufnahmen und Stroke Units notwendig. Ebenso sollte sowohl im Rettungsdienst als auch in neurologischen Notaufnahmesituationen sofort bei Symptomen wie einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Bewusstseinsstörung aber auch Krampfanfällen, die Differentialdiagnose „Sepsis“ in Betracht gezogen und die betroffenen Patient*innen systematisch auf das Vorliegen einer Sepsis gescreent werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al.: Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Deutsches Arzteblatt international* 2016;113(10):159–166.
- [2] Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive care medicine* 2018;44(6):925–928.
- [3] Chaudhary T, Hohenstein C, Bayer O: Die goldene Stunde der Sepsis Frühzeitiger präklinischer Therapiebeginn. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2014;109(2):104–108.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801.
- [5] Metelmann C, Metelmann B, Scheer C, et al.: Sepsis erkennen im Rettungsdienst. *Anaesthesist* 2018;25(1):56.
- [6] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.: 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):1644–1655.
- [7] Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, et al.: Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2015;372(17):1629–1638.
- [8] Lambden S, Laterre PF, Levy MM, et al.: The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical care (London, England)* 2019;23(1):374.
- [9] Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2013;369(9):840–851.
- [10] SepNet Critical Care Trials Group: Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive care medicine* 2016;42(12):1980–1989.
- [11] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al.: Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;193(3):259–272.
- [12] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al.: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020;395(10219):200–211.
- [13] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 2006;34(6):1589–1596.
- [14] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al.: Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Critical care medicine* 2014;42(8):1749–1755.
- [15] Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al.: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Critical care (London, England)* 2014;18(2):R42.
- [16] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical care medicine* 2021;49(11):e1063-e1143.

- [17] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine* 2017;43(3):304–377.
- [18] Gründling M: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021: Was ist NEU- was bleibt für die Praxis?, 28.07.2022.
- [19] Yuki K, Murakami N: Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets* 2015;15(1):57–69.
- [20] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al.: Sepsis and septic shock. *Nature reviews. Disease primers* 2016;2:16045.
- [21] Uhle F, Lichtenstern C, Brenner T, et al.: Sepsis und Multiorganversagen - Pathophysiologie der Sepsis. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie AINS* 2015;50(2):114–122.
- [22] Miranda M, Balarini M, Caixeta D, et al.: Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2016;311(1):H24-35.
- [23] Pool R, Gomez H, Kellum JA: Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Critical care clinics* 2018;34(1):63–80.
- [24] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al.: Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *Journal of leukocyte biology* 2008;83(3):536–545.
- [25] Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, et al.: Understanding brain dysfunction in sepsis. *Annals of intensive care* 2013;3(1):15.
- [26] Feng Q, Ai Y-H, Gong H, et al.: Characterization of Sepsis and Sepsis-Associated Encephalopathy. *Journal of intensive care medicine* 2017;885066617719750.
- [27] Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D: Sepsis-associated delirium. *Intensive care medicine* 2007;33(6):941–950.
- [28] Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, et al.: Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review. *Neurotherapeutics the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2020;17(2):392–403.
- [29] Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al.: Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Critical care medicine* 2009;37(10 Suppl):S331-6.
- [30] Bozza FA, Garteiser P, Oliveira MF, et al.: Sepsis-associated encephalopathy: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2010;30(2):440–448.
- [31] Polito A, Eischwald F, Maho A-L, et al.: Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Critical care (London, England)* 2013;17(5):R204.
- [32] Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, et al.: Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PloS one* 2015;10(10):e0139969.
- [33] Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, et al.: Acute brain failure in severe sepsis: a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring. *Intensive care medicine* 2015;41(4):686–694.
- [34] Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, et al.: Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocritical care* 2010;12(1):35–42.
- [35] Davies NWS, Sharief MK, Howard RS: Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. *Journal of neurology* 2006;253(7):833–845.

- [36] Chung H-Y, Wickel J, Brunkhorst FM, et al.: Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? *Journal of clinical medicine* 2020;9(3).
- [37] Adam N, Kandelman S, Mantz J, et al.: Sepsis-induced brain dysfunction. Expert review of anti-infective therapy 2013;11(2):211–221.
- [38] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al.: Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med* 2017;377(5):414–417.
- [39] Strukturierter Qualitätsbericht gemäß §137 Abs. S Satz 1 Nr. 4 SGB V Universitätsmedizin Greifswald 2017.
- [40] DIMDI: ICD-10-GM Version 2018 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision -German Modification- 2017.
- [41] Weinstein MP: Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *Journal of clinical microbiology* 2003;41(6):2275–2278.
- [42] Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, et al.: Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clinical microbiology reviews* 2019;33(1).
- [43] Phua J, Ngerng W, See K, et al.: Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Critical care (London, England)* 2013;17(5):R202.
- [44] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Redefining Susceptibility Testing Categories S, I and R. 2019.
- [45] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine* 2013;39(2):165–228.
- [46] Gofton TE, Young GB: Sepsis-associated encephalopathy. *Nature reviews. Neurology* 2012;8(10):557–566.
- [47] Siami S, Annane D, Sharshar T: The encephalopathy in sepsis. *Critical care clinics* 2008;24(1):67-82, viii.
- [48] Chaudhry N, Duggal AK: Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in medicine* 2014;2014:762320.
- [49] Sonnevile R, Montmollin E de, Poujade J, et al.: Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive care medicine* 2017;43(8):1075–1084.
- [50] Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al.: The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive care medicine* 2015;41(9):1620–1628.
- [51] Shah T, Sterk E, Rech MA: Emergency department sepsis screening tool decreases time to antibiotics in patients with sepsis. *The American journal of emergency medicine* 2018;36(10):1745–1748.
- [52] Shetty A, MacDonald SP, Williams JM, et al.: Lactate ≥ 2 mmol/L plus qSOFA improves utility over qSOFA alone in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emergency medicine Australasia EMA* 2017;29(6):626–634.
- [53] Baumann BM, Greenwood JC, Lewis K, et al.: Combining qSOFA criteria with initial lactate levels: Improved screening of septic patients for critical illness. *The American journal of emergency medicine* 2020;38(5):883–889.
- [54] Australian Commission on Safety and Quality in Health Care Settings: Review of trigger tools to support the early identification of sepsis in healthcare settings 2021.

- [55] Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al.: Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Annals of internal medicine* 2019;171(8):547–554.
- [56] Nannan Panday RS, Lammers EMJ, Alam N, et al.: An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: a sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. *Critical care (London, England)* 2019;23(1):182.
- [57] Savage RD, Fowler RA, Rishu AH, et al.: The Effect of Inadequate Initial Empiric Antimicrobial Treatment on Mortality in Critically Ill Patients with Bloodstream Infections: A Multi-Centre Retrospective Cohort Study. *PloS one* 2016;11(5):e0154944.
- [58] Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al.: Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *The New England journal of medicine* 2017;376(23):2235–2244.
- [59] Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al.: Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Critical care medicine* 2003;31(12):2742–2751.
- [60] Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, et al.: Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2019;25(3):326–331.
- [61] Band RA, Gaieski DF, Hylton JH, et al.: Arriving by emergency medical services improves time to treatment endpoints for patients with severe sepsis or septic shock. *Academic emergency medicine official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2011;18(9):934–940.
- [62] Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, et al.: ED Door-to-Antibiotic Time and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest* 2019;155(5):938–946.
- [63] Deis AS, Whiles BB, Brown AR, et al.: Three-Hour Bundle Compliance and Outcomes in Patients With Undiagnosed Severe Sepsis. *Chest* 2018;153(1):39–45.
- [64] Coopersmith CM, Backer D de, Deutschman CS, et al.: Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive care medicine* 2018;44(9):1400–1426.
- [65] Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V.: S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge 2018.
- [66] Paul- Ehrlich- Gesellschaft: S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018 2019.
- [67] Klinik für Neurologie Universitätsmedizin Greifswald: Ärztliches Manual zur Schlaganfallversorgung auf der Stroke Unit 2019:1–189.
- [68] Universitätsmedizin Greifswald: Empfehlungen zur antibiotischen Therapie bei häufigen infektiösen Erkrankungen bei Erwachsenen: Antibiotikatherapie- Empfehlungen der Universitätsmedizin Greifswald 2019.
- [69] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al.: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136(5):1237–1248.
- [70] Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al.: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998.
- [71] Vallés J, Rello J, Ochagavía A, et al.: Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123(5):1615–1624.

- [72] Shorr AF, Micek ST, Welch EC, et al.: Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Critical care medicine* 2011;39(1):46–51.
- [73] Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, et al.: The influence of inadequate empirical antimicrobial Treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003(5).
- [74] Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, et al.: Antimicrobial Resistance. *JAMA* 2016;316(11):1193–1204.
- [75] Decousser J-W, Poirel L, Nordmann P: Recent advances in biochemical and molecular diagnostics for the rapid detection of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae: a focus on β -lactam resistance. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2017.
- [76] Waele JJ de, Dhaese S: Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient. *Expert review of anti-infective therapy* 2019;17(2):89–97.
- [77] Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, et al.: Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 2007;33(4):606–618.
- [78] Singler K, Bertsch T, Heppner HJ, et al.: Diagnostic accuracy of three different methods of temperature measurement in acutely ill geriatric patients. *Age and ageing* 2013;42(6):740–746.
- [79] Roghmann MC, Warner J, Mackowiak PA: The relationship between age and fever magnitude. *The American journal of the medical sciences* 2001;322(2):68–70.
- [80] Wasserman M, Levinstein M, Keller Eugene, et al.: Utility of Fever, White Blood Cells, and Differential Count in Predicting Bacterial Infections in the Elderly. *Journal of the American Geriatrics Society* 1989.
- [81] Norman DC: Clinical Features of Infection in Older Adults. *Clinics in geriatric medicine* 2016;32(3):433–441.
- [82] Compté N, Dumont L, Bron D, et al.: White blood cell counts in a geriatric hospitalized population: A poor diagnostic marker of infection. *Experimental gerontology* 2018;114:87–92.
- [83] Dorsett M, Kroll M, Smith CS, et al.: qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehospital emergency care official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors* 2017;21(4):489–497.
- [84] Churpek MM, Snyder A, Sokol S, et al.: Investigating the Impact of Different Suspicion of Infection Criteria on the Accuracy of Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores. *Critical care medicine* 2017;45(11):1805–1812.
- [85] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al.: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):762–774.
- [86] Churpek MM, Snyder A, Han X, et al.: Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195(7):906–911.
- [87] Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al.: Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017;317(3):301–308.

- [88] Askim Å, Moser F, Gustad LT, et al.: Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2017;25(1):56.
- [89] Tugul S, Carron P-N, Yersin B, et al.: Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2017;25(1):108.
- [90] Anand V, Zhang Z, Kadri SS, et al.: Epidemiology of Quick Sequential Organ Failure Assessment Criteria in Undifferentiated Patients and Association With Suspected Infection and Sepsis. *Chest* 2019;156(2):289–297.
- [91] Haydar S, Spanier M, Weems P, et al.: Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *The American journal of emergency medicine* 2017;35(11):1730–1733.
- [92] Boehme AK, Ranawat P, Luna J, et al.: Risk of Acute Stroke After Hospitalization for Sepsis: A Case-Crossover Study. *Stroke* 2017;48(3):574–580.
- [93] Dalager-Pedersen M, Søgaaard M, Schønheyder HC, et al.: Risk for Myocardial Infarction and Stroke After Community-Acquired Bacteremia. *Circulation* 2014;129(13):1387–1396.
- [94] Lee J-T, Chung WT, Lin J-D, et al.: Increased Risk of Stroke after Septicaemia: A Population-Based Longitudinal Study in Taiwan. *PloS one* 2014;9(2):e89386.
- [95] Matthaeus-Kraemer CT, Thomas-Rueddel DO, Schwarzkopf D, et al.: Crossing the handover chasm: Clinicians' perceptions of barriers to the early detection and timely management of severe sepsis and septic shock. *Journal of critical care* 2016;36:85–91.

Anhang

Kasuistiken

Kasuistik 1

Die Vorstellung der 52-jährigen Patientin erfolgte am 07.01. um 10:14 Uhr durch den/die Notärzt*in in der neurologischen Notaufnahme der Universitätsmedizin Greifswald. Laut Ehemann trat am Abend zuvor erstmalig eine Sprachstörung mit verwaschener Sprache auf, die am Morgen beim Aufwachen ebenfalls bestand. Bei Eintreffen des Rettungsdienstes und der/des Notärzt*in hatte sich die Sprache wieder gebessert, es konnte kein fokales neurologisches Defizit festgestellt werden, die Patientin wirkte insgesamt verlangsamt. Der/die Notärzt*in erhob laut Protokoll um 09:30 Uhr folgende Befunde: Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von 90 min^{-1} , unauffällige Atmung mit einer Atemfrequenz von 24 Atemzügen pro Minuten, Blutzucker $17,3 \text{ mmol/L}$, Sauerstoffsättigung von 93% und Blutdruck von 91/44 mmHg. Als Diagnose wurde „1) Verdacht auf Schlaganfall 2) Hyperglykämie“ vermerkt. Die Körpertemperatur wurde nicht gemessen. Die Patientin erhielt 500ml Flüssigkeit intravenös und wurde dann in die neurologische Notaufnahme eingeliefert. Dort war neben der Dysarthrie, Fieber und Schüttelfrost, eine deutliche Einschränkung des Allgemeinzustandes sowie eine Schwellung in der Leistenregion auffällig. Um 10:36 Uhr wurden in der Notaufnahme folgende Vitalparameter erhoben: Blutdruck: 117/67 mmHg, Herzfrequenz: 81 min^{-1} , Atemfrequenz: 25 min^{-1} , periphere pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung: 92%. Die Leukozytenzahl in der um 10:51 Uhr durchgeführten Blutentnahme betrug $15,7 \text{ Gp/L}$. Am 07.01. um 16:30 Uhr (ca. 6 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme) wurde mit einer antiinfektiven Therapie mit Ampicillin/Sulbactam begonnen. Die Blutkulturentnahme erfolgte ebenfalls am Aufnahmetag, die Entnahmezeit ließ sich retrospektiv aufgrund fehlender Dokumentation nicht nachvollziehen. Eine um 20:30 Uhr (ca. 10 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme) durchgeführte Computertomographie des Abdomens zeigte eine nekrotisierende Faszitis. Daraufhin wurde die Patientin in die chirurgische Klinik verlegt und ein Debridement um 22:41 Uhr durchgeführt (ca. 12,5 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme). Um 00:14 Uhr wurde die erste Laktatmessung (ca. 14 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme) dokumentiert. Postoperativ wurde die Patientin am 08.01. um 00:40 Uhr auf die Intensivstation aufgenommen. Die Patientin wies weiterhin ein therapierefraktäres Fieber auf. Im Verlauf bestand die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, das Anlegen einer Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie sowie einer Tracheotomie. Die systemische antiinfektive Therapie konnte am 19.01. beendet werden. Nach erfolgreichem Weaning wurde die Patientin am 10.02. dekanüliert und konnte schließlich wieder auf die Normalstation verlegt werden. Sie wurde am 23.02.

entlassen. Als Diagnose wurde „Septischer Schock bei nekrotisierender Fasziiitis“ dokumentiert.

Notarzt/-ärztin-Einsatz	07.01. 09:30 Uhr Erhebung der Vitalparameter
Eintreffen in Notaufnahme	07.01. 10:14 Uhr
Erste Laktatmessung	08.01. 00:14 Uhr
Erste Blutkulturentnahme	07.01. Uhrzeit unbekannt
Erste Antibiotikagabe	07.01. 16:30 Uhr
Herdsanierung	07.01. 22:41 Uhr
Aufnahme auf die Intensivstation	08.01. 00:40 Uhr

Kasuistik 2

Die Einweisung der 61-jährigen Patientin erfolgte am 28.10. durch den/die Notarzt*in. Zuvor wurde die Patientin vom Pflegedienst um 07:06 Uhr vorgefunden, sie sei primär aphasisch gewesen und habe anschließend „Wortsalat“ von sich gegeben. Es erfolgte die Alarmierung des Rettungsdienstes. Die Gesichtsmimik der Patientin war starr, insgesamt wirkte sie deutlich verlangsamt. Anamnestisch war eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes Mellitus Typ 2, eine Einnierigkeit sowie eine Nekrose der linken Ferse bekannt. Der/die Notarzt*in erhob um 07:30 Uhr folgende Befunde: GCS von 14, Blutdruck von 185/110, Herzfrequenz 70 min⁻¹, eine Körpertemperatur von 37,3 °C, eine periphere pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von 91%, eine Absolute Arrhythmie, sowie eine Dyspnoe. Die Patientin wurde daraufhin mit dem Verdacht auf einen Schlaganfall um 09:38 Uhr den Ärzt*innen in der neurologischen Notaufnahme übergeben. Sie präsentierte sich in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Es konnte kein Anhalt für ein fokalneurologisches Defizit festgestellt werden. Um 10 Uhr wurden folgende Vitalparameter erhoben: Blutdruck: 74/56 mmHg, Herzfrequenz: 90 min⁻¹, Atemfrequenz von 28 min⁻¹ und eine periphere pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von 98%. Auffällig war zudem eine feuchte Gangrän am Fuß. In der um 10:13 Uhr durchgeführten Labordiagnostik zeigten sich massiv erhöhte Leukozyten (26,4 GP/L), sowie ein stark erhöhtes CRP (418 mg/L). Zudem konnten eine schwere metabolische Azidose und erhöhte Retentionsparameter im Sinne eines akuten Nierenversagens festgestellt werden. Blutkulturen wurden um 13 Uhr abgenommen (ca. 3,5 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme). Um 13:01 Uhr wurde die Patientin auf die internistische Intensivstation aufgenommen. Auf der Intensivstation erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters, eines Dialysekatheters und eines arteriellen Brachialkatheters. Ein Nierenersatzverfahren, eine antiinfektiven Therapie und eine Bikarbonatsubstitution wurden begonnen. Der Zeitpunkt

der Antibiotikagabe wurde nicht dokumentiert. Da die feuchte Gangrän als Infektfokus vermutet wurde, ist um 13:30 Uhr (ca. 4 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme) eine Unterschenkelamputation mit Wundrevision erfolgt, eine erste Laktatmessung erfolgte um 13:39 Uhr (ca. 4 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme). Postoperativ erlitt die Patientin auf der Intensivstation Herzrhythmusstörungen, der Katecholaminbedarf bestand weiterhin. Nach insgesamt dreimonatiger Intensivtherapie mit persistierendem schwerem Schock und anhaltender Respiratorabhängigkeit wurde die Entscheidung zur Therapiebegrenzung getroffen. Bei Auftreten von Kammerflimmern wurde auf Wunsch von einer Reanimation abgesehen. Daraufhin verstarb die Patientin. Als Diagnose wurde „septischer Schock bei Gangrän linker Fuß“ dokumentiert.

Notarzt/-ärztin-Einsatz	28.10. 07:30 Uhr Erhebung der Vitalparameter
Eintreffen in Notaufnahme	28.10. 09:38 Uhr
Erste Laktatmessung	28.10. 13:39 Uhr
Erste Blutkulturentnahme	28.10. 13:00 Uhr
Erste Antibiotikagabe	nicht dokumentiert
Herdsanierung	29.10. 13:30 Uhr
Aufnahme auf die Intensivstation	28.10. 13:01 Uhr

Kasuistik 3

Die Vorstellung der 72-jährigen Patientin erfolgte am 04.01. um 13:29 Uhr in der neurologischen Notaufnahme aufgrund von Wesensveränderungen und rezidivierenden Muskelkontraktionen bei bekannter frühkindlicher Hirnschädigung und symptomatischer fokaler Epilepsie. Die Einweisung erfolgte über den betreuenden Neurologen. In der Aufnahmesituation zeigte die Patientin zwei kurze fokale Anfälle. In der Notaufnahme wurden um 14 Uhr folgende Vitalparameter dokumentiert: Blutdruck: 165/105 mmHg, Herzfrequenz: 105 min⁻¹, periphere pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung: 96%, eine Atemfrequenz wurde nicht gemessen. Eine Analyse der um 13:55 Uhr durchgeführten Blutentnahme zeigte eine Leukozytenzahl von 10 Gp/L und ein erhöhtes CRP von 56,2 mg/L. Es erfolgte die Eskalation der antikonvulsiven Therapie und die Verlegung auf die neurologische Normalstation. Aufgrund eines am 04.01. um 17:19 Uhr mit Urineststreifen nachgewiesenen Harnwegsinfektes wurde dort mit einer kalkulierten antiinfektiven Therapie mit Ciprofloxacin begonnen. Der genaue Zeitpunkt der ersten Antibiotikagabe konnte retrospektiv nicht nachvollzogen werden. Die Patientin erbrach und wurde zunehmend vigilanzgemindert bis hin zum Sopor. Um 19 Uhr erfolgte daher die Verlegung auf die Stroke Unit zur weiteren Überwachung. Sie hatte Fieber bis 38,9°C, der Blutdruck sank auf 90/41 mmHg bei einer

Herzfrequenz von 113 min^{-1} . Die periphere Sauerstoffsättigung betrug zeitweise 80%. Es erfolgte die einmalige Gabe von Piperacillin/Tazobactam, sowie die Gabe von Paracetamol und Theodrenalin/Cafedrin. Am 05.01. um 11:53 Uhr wurde der Eingang einer Urinkultur in der Mikrobiologie erfasst. Eine Laktatmessung erfolgte am 07.01. um 20:31 Uhr (ca. 75 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme). Die Patientin wurde mit der Diagnose eines septischen Schocks um 22:00 Uhr auf die internistische Intensivstation verlegt. Die Blutkulturentnahme erfolgte am 08.01. um 00:30 Uhr (ca. 79 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme). Aufgrund eines erhöhten Laktatspiegels und mangelnder Schutzreflexe erfolgte die Intubation. Es bestand die Notwendigkeit einer Volumensubstitution und Noradrenalingabe. Nach Erhalt der Blut- und Urinkulturergebnisse mit dem Nachweis von *E. coli* und *Proteus mirabilis* wurde die antiinfektive Therapie am 10.01. auf Cefotaxim deeskaliert. Das erweiterte Monitoring zeigte einen erniedrigten Herzindex bei bestehendem Flüssigkeitsmangel. Der hämodynamische Zustand der Patientin besserte sich trotz Flüssigkeitssubstitution nicht, es erfolgte die Gabe von Dobutamin. Darunter konnte eine hämodynamische Stabilisierung erreicht werden. Die Katecholamine wurden ausgeschlichen. Bei einem Weaningversuch kam es zu Tachypnoe und Tachykardie, es wurde die Entscheidung zur Tracheotomie getroffen. Die Patientin konnte am 11.02. in Heimbeatmung entlassen werden. Als Diagnose wurde ein „septischer Schock bei Harnwegsinfekt“ dokumentiert.

Notarzt/-ärztin-Einsatz	-
Eintreffen in Notaufnahme	04.01. 13:29 Uhr
Erste Laktatmessung	07.01. 20:31 Uhr
Erste Blutkulturentnahme	08.01. 00:30 Uhr
Erste Antibiotikagabe	nicht dokumentiert
Herdsanierung	-
Aufnahme auf die Intensivstation	07.01. 22:00 Uhr

Kasuistik 4

Die Aufnahme des 54-jährigen Patienten erfolgte am 20.05. um 06:17 in die neurologische Notaufnahme aufgrund von Verwirrtheit, verwaschener Sprache und Fallneigung. Der Patient hatte eingenässt, Schaum vor dem Mund und war zwischenzeitlich nicht ansprechbar. Insgesamt präsentierte er sich in einem reduzierten Allgemeinzustand und wies Fieber bis 39°C auf. Um 7:00 Uhr wurden in der neurologischen Notaufnahme folgende Vitalparameter erhoben: Blutdruck: 137/109 mmHg, Herzfrequenz: 130 min^{-1} , Atemfrequenz: 36 min^{-1} , periphere pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung: 91%. Vorbekannt war eine

paranoide Schizophrenie und Alkoholabusus. Es wurde der Verdacht auf eine beginnende Sepsis gestellt und Blutkulturen sowie Urinkulturen abgenommen, der genaue Zeitpunkt ließ sich aufgrund fehlender Dokumentation nicht nachvollziehen. Eine Durchführung der Laktatmessung wurde nicht dokumentiert. Die kraniale Computertomografie und Lumbalpunktion waren unauffällig. Die Analyse der um 7:42 Uhr durchgeführten Blutentnahme zeigte eine Leukozytose von 22,7 Gp/L und ein CRP von 18,3 mg/L. Um 10:20 Uhr wurde eine antiinfektive Therapie mit Piperacillin/Tazobactam begonnen (ca. 4 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme). Der delirante Patient wurde um 14:00 Uhr auf die Intensivstation verlegt. Aufgrund eitrigem Auswurf wurde ein bronchialer Infektfokus vermutet. Die am selben Tag durchgeführte Röntgenaufnahme des Thorax zeigte kein Infiltrat. Die abgenommenen Blutkulturen stellten sich mit großer Wahrscheinlichkeit als kontaminiert heraus. Die antiinfektive Therapie wurde auf Ampicillin/Sulbactam umgestellt. Darunter waren die erhöhten Entzündungsparameter rückläufig. Zwischenzeitlich bestanden aufgrund des Delirs ein hoher Medikamentenbedarf und die Notwendigkeit der Fixierung. Schließlich besserte sich der Allgemeinzustand des Patienten. Zum Datum der Entlassung am 28.05. war der Patient unter oraler Haldoltherapie adäquat. Als Diagnose wurde eine „Sepsis bei schwerer eitrigem Bronchitis“ vermerkt.

Notarzt/-ärztin-Einsatz	-
Eintreffen in Notaufnahme	20.05. 06:17 Uhr
Erste Laktatmessung	nicht dokumentiert
Erste Blutkulturentnahme	nicht dokumentiert
Erste Antibiotikagabe	20.05. 10:20 Uhr
Herdsanierung	-
Aufnahme auf die Intensivstation	20.05. 14:00 Uhr

Kasuistik 5

Die Einlieferung des 72-jährigen Patienten erfolgte am 20.01. um 10:00 Uhr in die neurologische Notaufnahme durch die Luftrettung. Laut des notärztlichen Protokolls bestand bei dem Patienten seit 08:15 Uhr ein Schwindelgefühl, Somnolenz, eine linksseitige motorische Schwäche und Schwäche der linken Gesichtsmuskulatur sowie ein Taubheitsgefühl. Um 09:30 Uhr erfolgte die Untersuchung durch den/die Notärzt*in. Folgende Befunde wurden erhoben: eine Körpertemperatur von 38,2°C, ein Blutdruck von 121/70 mmHg, eine Herzfrequenz von 88 min⁻¹ sowie eine Sauerstoffsättigung von 97%. Die Atemfrequenz wurde nicht dokumentiert. Als Verdachtsdiagnose wurde ein Apoplex, als Nebendiagnose ein fieberhafter

Infekt, sowie ein Morbus Parkinson und eine Demenz aufgeführt. Es erfolgte die Gabe von 500ml Flüssigkeit und Paracetamol intravenös, sowie der Transport in die neurologische Notaufnahme. Die Laboranalyse der dort um 10:49 Uhr durchgeführten Blutentnahme ergab eine Leukozytenzahl von 10,1 Gp/L und ein CRP von 20,8 mg/L. Um 11:00 Uhr wurden folgende Vitalparameter erhoben: Blutdruck: 94/72 mmHg, Herzfrequenz 73 min⁻¹, Atemfrequenz: 23 min⁻¹, periphere pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung: 98%. Die durchgeführte kraniale Computertomographie zeigte keinen pathologischen Befund. Die erste Laktatmessung erfolgte um 13:48 Uhr (ca. 4 Stunden nach Eintreffen in der neurologischen Notaufnahme). Aufgrund eines erhöhten Kreatininwertes wurde der Verdacht auf eine Urosepsis gestellt und der Patient noch am Aufnahmetag in die urologische Klinik verlegt. Um 16:20 Uhr wurde die antiinfektive Therapie mit Ceftriaxon begonnen (ca. 6,5 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme), um 16:55 Uhr erfolgte die Blutkulturentnahme (ca. 7 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme), welche im Verlauf den Nachweis von *Proteus mirabilis* ergab. Die antiinfektive Therapie wurde um Ampicillin/Sulbactam ergänzt. Aufgrund von abdomineller Symptomatik und Erhöhung des Serumlaktats wurde der Patient am 21.01. um 01:05 Uhr mit dem Verdacht auf eine Mesenterialischämie in die Klinik für Viszeralchirurgie verlegt. Dort erfolgte der Ausschluss einer Mesenterialischämie. Der Patient wurde am 21.01. mit nun angestiegenen Entzündungsparametern zurück in die urologische Klinik verlegt. Die antiinfektive Therapie wurde auf Imipenem umgestellt. Die am selben Tag durchgeführte Computertomographie des Abdomens zeigte ein Ureterkonkrement. Bei der anschließenden Einlage eines Ureterstents um 10:22 Uhr (ca. 24,5 Stunden nach Eintreffen in der Notaufnahme) entleerte sich putrider Urin aus dem Nierenbecken. Am 22.01. entwickelte der Patient eine zunehmende Tachykardie und Hypotonie im Sinne eines septischen Schocks, er wurde zunehmend somnolent. Es erfolgte um 08:09 Uhr die Übernahme auf die Intensivstation. Der Patient wurde intubiert. Die Tachykardie konnte nach Gabe von Adenosin als supraventrikulär demaskiert werden. Aufgrund der Hypotonie war die kontinuierliche Gabe von niedrigdosiertem Noradrenalin notwendig. Eine Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern wurde nach medikamentöser Aufsättigung in einen Sinusrhythmus konvertiert. Der Patient wurde extubiert. Nach kalkulierter Antibiotika- und Volumengabe besserte sich die hämodynamische Situation sowie der Allgemeinzustand. Die Diurese setzte ein, die Entzündungsparameter waren rückläufig. Am 26.01. erfolgte die Deeskalation der antiinfektiven Therapie von Imipenem auf Ampicillin/Sulbactam. Am 27.01. konnte der Patient zurück in die urologische Klinik verlegt und anschließend in die Häuslichkeit entlassen werden. Als Diagnose wurde „septischer Schock bei Urosepsis“ dokumentiert.

Notarzt/-ärztin-Einsatz	20.01. 09:30 Uhr Erhebung Vitalparameter
Eintreffen in Notaufnahme	20.01. 10:00 Uhr
Erste Laktatmessung	20.01. 13:48 Uhr
Erste Blutkulturentnahme	20.01. 16:55 Uhr
Erste Antibiotikagabe	20.01. 16:20 Uhr
Herdsanierung	21.01. 10:22 Uhr
Aufnahme auf die Intensivstation	22.01. 08:09 Uhr

Danksagung

An erster Stelle danke ich PD Dr. med. Matthias Gründling für das Überlassen des Themas sowie die tatkräftige Unterstützung bei Fragen und Herausforderungen. Ebenfalls gilt mein großer Dank an Manuela Gerber, die stets hilfsbereit und mir gerade in organisatorischen Fragen eine wichtige Ansprechpartnerin war. Imma Fischer danke ich für Ihre wertvollen Ratschläge und Unterstützung bei der Aufarbeitung und statistischen Auswertung der Daten. Für die Hilfe bei Fragestellungen bezüglich der neurologischen Notaufnahme danke ich Frau Dr. med. Gaida.