

KLINIK & POLIKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVTHERAPIE UNIVERSITÄTSMEDIZIN
ROSTOCK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. DANIEL A. REUTER

**„Diagnostisches Vorgehen bei Sepsis-assoziiierter Enzephalopathie auf
den Intensivstationen der Universitätsmedizin Rostock im Vergleich zu
anderen deutschen Intensivstationen“**

INAUGURALDISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES
DOKTOR DER MEDIZIN
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

BETREUER: DR. MED. FELIX KLAWITTER

VERGEBENDER: PD DR. MED. HABIL. JOHANNES EHLE

VORGELEGT VON MELISSA KATHARINA JÄGER

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004027

ERSTGUTACHTER: PD DR. MED. HABIL. JOHANNES EHLE

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, INTENSIVMEDIZIN UND SCHMERZTHERAPIE

ZWEITGUTACHTER: PROF. DR. MED. BERTHOLD DREXLER

EINRICHTUNG: UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVMEDIZIN TÜBINGEN

DRITTGUTACHTER: PROF. DR. MED. UWE WALTER

EINRICHTUNG: KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE, UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

JAHR DER EINREICHUNG: 2022

JAHR DER VERTEIDIGUNG: 2022

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	SEPSIS UND SEPSIS-ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE (SAE)	1
1.2	PATHOPHYSIOLOGIE DER SAE	3
1.3	NEUROPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI SAE	9
1.4	KLINISCHE PRÄSENTATION DER SAE	10
1.5	THERAPIE UND PROGNOSE DER SAE.....	11
1.6	DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN BEI SAE	13
2.	ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN.....	18
3.	MATERIAL UND METHODEN.....	20
3.1	STUDIENVORSTELLUNG.....	20
3.2	INHALTLICHE ENTWICKLUNG DES FRAGEBOGENS	21
1.	EINWILLIGUNG ZUR TEILNAHME	23
2.	BASISDATEN	23
3.	DIAGNOSTIK DER SAE	25
4.	WEITERFÜHRENDE MAßNAHMEN	27
3.3	ERSTELLUNG UND DURCHFÜHRUNG DER ONLINEUMFRAGE MIT DER EVALUATIONS- UND UMFRAGESOFTWARE EVASYS.....	29
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	29
4.	ERGEBNISSE.....	30
4.1	ERGEBNISSE DER UNIVERSITÄTSINTERNEN UMFRAGE – UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK	30
4.2	ERGEBNISSE DER DEUTSCHLANDWEITEN UMFRAGE.....	39
4.3	VERGLEICH VON UNIVERSITÄTSINTERNER UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE	49
5.	DISKUSSION.....	56
5.1	ALLGEMEINE BASISDATEN.....	56
5.2	DIAGNOSTIK DER SAE	58
5.3	NEUROMONITORING BEI SAE	67
6.	ZUSAMMENFASSUNG	73

7.	FAZIT UND AUSBLICK	75
8.	ABSTRAKT	76
9.	LITERATURVERZEICHNIS	78
10.	THESEN	94

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ORGANBETEILIGUNG BEI SEPSIS.....	2
ABBILDUNG 2: ÜBERBLICK ÜBER PATHOPHYSIOLOGISCHE PROZESSE BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	3
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ZIRKUMVENTRIKULÄREN ORGANE.....	4
ABBILDUNG 4: ÜBERBLICK ÜBER DAS SYMPTOMSPEKTRUM BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE	10
ABBILDUNG 5: ÜBERBLICK VON ENTWICKLUNG BIS AUSWERTUNG DES STUDIENPROZESSES.....	22
ABBILDUNG 6: GRAPHISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SAE.....	33
ABBILDUNG 7: ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄUFIGKEIT ANGEWANDTER DELIRSCREENING-VERFAHREN ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE	35
ABBILDUNG 8: ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT EINER EEG-DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	36
ABBILDUNG 9: ÜBERSICHT ÜBER ZEREBRALE BILDGEBUNGSVERFAHREN.....	37
ABBILDUNG 10: BIOMARKER ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE....	37
ABBILDUNG 11: GRAPHISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETEN UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	39
ABBILDUNG 12: ÜBERSICHT ÜBER DEN FRAGEBOGENRÜCKLAUF PRO BUNDESLAND DEUTSCHLAND-WEITE UMFRAGE	40
ABBILDUNG 13: BASISDATEN: ÜBERSICHT ÜBER TEILNEHMER NACH KRANKENHAUSVERSORGUNGSSTUFEN.....	41
ABBILDUNG 14: ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	43
ABBILDUNG 15: ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄUFIGKEIT ANGEWANDTER DELIRSCREENING-VERFAHREN ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE.....	45
ABBILDUNG 16: ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT EEG-DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	46
ABBILDUNG 17: ZEREBRALES BILDGEBUNGSVERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	46
ABBILDUNG 18: HÄUFIGKEITEN DER ANGEWANDTEN BIOMARKER BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	47

ABBILDUNG 19: ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL GEHALTENEN UND TATSÄCHLICH DURCHGEFÜHRTEN APPARATIVEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SAE.....	48
ABBILDUNG 20: VERGLEICH: AUSBILDUNGSSTAND DER BEFRAGTEN ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER -UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE.....	50
ABBILDUNG 21: VERGLEICH INITIALER SAE-DIAGNOSTIK ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE.....	53
ABBILDUNG 22: VERGLEICH EINZELNER NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SAE ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE	55

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1:ZUSAMMENGEFASSTE BASISDATEN AUS DEM FRAGEBOGEN ZUR SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE AN DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK	31
TABELLE 2: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	32
TABELLE 3 ÜBERSICHT ÜBER DIE ANWORTHÄUFIGKEIT VON DIAGNOSTIK DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE	33
TABELLE 4: ÜBERSICHT ÜBER ZUERST DURCHGEFÜHRTE DIAGNOSTIK ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE.....	34
TABELLE 5: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH DURCHGEFÜHRTEN APPARATIVEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	37
TABELLE 6: ALLGEMEINE BASISDATEN ZUR SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE	41
TABELLE 7: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	42
TABELLE 8: ÜBERSICHT ZUR ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE	43
TABELLE 9: ÜBERSICHT ÜBER ZUERST DURCHGEFÜHRTE DIAGNOSTIK ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE	43
TABELLE 10: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETEN UND TATSÄCHLICH DURCHGEFÜHRTEN APPARATIVEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	47
TABELLE 11: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE UNTERSCHIEDE DES NEUROMONITORINGS AN UNIVERSITÄTS -UND NICHT-UNIVERSITÄTSKLINIKEN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE.....	48
TABELLE 12: ÜBERBLICK ÜBER AUSBILDUNGSSTAND UND KLINIKSTATUS DER UNIVERSITÄTSINTERNEN UND DEUTSCHLANDWEITEN UMFRAGE.....	49
TABELLE 13: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DES ANTWORTVERHALTENS IM BEFRAGUNGSTEIL BASISDATEN ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER-UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE.....	50
TABELLE 14: DARSTELLUNG ANGEWANDTER SAE-DIAGNOSTIK IM VERGLEICH ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER – UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE	51
TABELLE 15: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON SCREENING-VERFAHREN BEI SAE ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNEN UMFRAGE UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE	52

TABELLE 16: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON EEG-DIAGNOSTIK BEI SAE ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNEN UMFRAGE UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE.....	53
TABELLE 17: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER ANWENDUNG VON ZEREBRALER BILDGEBUNG UND BIOMARKERN ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER–UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE.....	53
TABELLE 18: DARSTELLUNG VON ANGEWANDTEM NEUROMONITORING BEI SAE ZUM ZEITPUNKT DER BEFRAGUNG IM VERGLEICH ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER–UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE.....	54

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

4 AT	Assessment Test for Delirium & Cognitive Impairment
a7nAChR	Alpha-7 nikotinischer Azetylcholin-Rezeptor
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AVP	Arginin-Vasopressin
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
cCT	kranielle Computertomographie
cEEG	kontinuierliche Elektroenzephalographie
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CVO	Zirkumventrikuläre Organe
DDS	Delirium Detection Score
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv-u. Notfallmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
EEG	Elektroenzephalographie
FAK	fokale Adhäsionskinase
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFAP	Glial Fibrillary Acid Protein
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
4-HPA	4-Hydroxyphenyllessigsäure
ICDSC I	Intensive Care Delirium Screening Checklist
IL	Interleukin
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
Mx	moving correlation coefficient
N	Nervus
NCD	Neurokognitive Dysfunktion
NCSE	non-convulsiver Status epilepticus
NF-κB	nuklear factor kappa B
NfL	Neurofilament light chain

NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NO	Stickstoffmonoxid
NSE	Neuronen spezifische Enolase
NT pro CNP	N-terminales C-Typ natriuretisches Peptid
Nu-Desc	Nursing Delirium Screening Scale
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
POMP	Proopiomelanocortin
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAE	Sepsis-assoziierte Enzephalopathie
SAS	Sedation Agitation Scale
SEP	Somatosensibel evoziertes Potenzial
SPECT	Singlephotonen-Emissionstomographie
SOP	Standard Operating Procedure
S-PTD	Stanford Proxy Test for Delirium
S100B	Calcium-bindendes Protein B S-100
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
UMR	Universitätsmedizin Rostock
VMCA	middle cerebral artery blood flow velocity
WAKI	Wissenschaftlicher Arbeitskreis Intensivmedizin
WAKNA	Wissenschaftlicher Arbeitskreis Neuroanästhesie
WMH	White Matter Hyperintensities
ZNS	Zentrales Nervensystem
zvO ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung

1. EINLEITUNG

Die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie (SAE) stellt die häufigste Organdysfunktion bei Intensivpatienten mit Sepsis dar [1–3] und repräsentiert damit eine wesentliche neurologische Komplikation auf der Intensivstation [4, 5]. Die bei SAE zu beobachtenden Symptome können früher als andere Organmanifestationen auftreten [5–8]. Ein rechtzeitiges Diagnostizieren der SAE hat daher einen hohen Stellenwert für die gesamte Sepsis-Therapie. Trotzdem wird die SAE in der Regel spät erkannt. Das Management der Sepsis steht oft notwendigerweise zunächst im Vordergrund. Daher treten Symptome der SAE vorerst in den Hintergrund.

Nach überstandener Sepsis bleiben häufig langanhaltende neurokognitive Funktionsstörungen auch Monate bis Jahre bestehen [9–11]. Diese sind mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität [3] und hohen sozioökonomischen Kosten verbunden [12].

Obwohl die SAE mit großer Häufigkeit im Rahmen einer Sepsis auftritt und gleichzeitig mit hoher Komplikationsrate assoziiert ist, existieren bis heute keine einheitlichen, evidenzbasierten Empfehlungen zur Diagnostik und zum Monitoring der SAE bei septischen Patienten.

In dieser Arbeit soll daher anhand zweier explorativer Umfragen untersucht werden, welche Diagnostik an der Universitätsmedizin Rostock (UMR) und auf anderen deutschen Intensivstationen zur Detektion sowie zum Monitoring der SAE angewandt werden.

1.1 SEPSIS UND SEPSIS-ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE (SAE)

Die Sepsis führt zu lebensbedrohlichen Organdysfunktionen im menschlichen Organismus und entsteht durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion [13, 14], (Abb.1). Die häufigste Organdysfunktion im Rahmen der Sepsis betrifft das Gehirn und wird als SAE bezeichnet [1]. Dabei entwickeln sich die Symptome der Hirnfunktionsstörung durch eine systemische Infektion außerhalb des ZNS, eine direkte Infektion des ZNS findet definitionsgemäß nicht statt [1, 15, 16]. Die SAE stellt eine diffus auftretende zerebrale Dysfunktion dar, die im Rahmen einer Sepsis auftreten kann [6, 10, 16, 17]. Diese relativ unscharfe Definition der SAE verdeutlicht, dass andere Differentialdiagnosen mit ähnlicher Symptomausprägung ausgeschlossen werden müssen [6, 10, 18–20]. Hierzu gehören primäre Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie zerebrovaskuläre Ereignisse, Infektionen, Krampfanfälle, Autoimmunerkrankungen, metabolische Enzephalopathien und Intoxikationen [6, 21, 22].

Nach Ausschluss anderer Enzephalopathien bleibt die Diagnose aufgrund der großen Variabilität klinischer Symptome herausfordernd [10]. Von flacher Somnolenz bis hin zum Koma kann sich die SAE in jeder Form der Bewusstseinsstörung präsentieren [2].

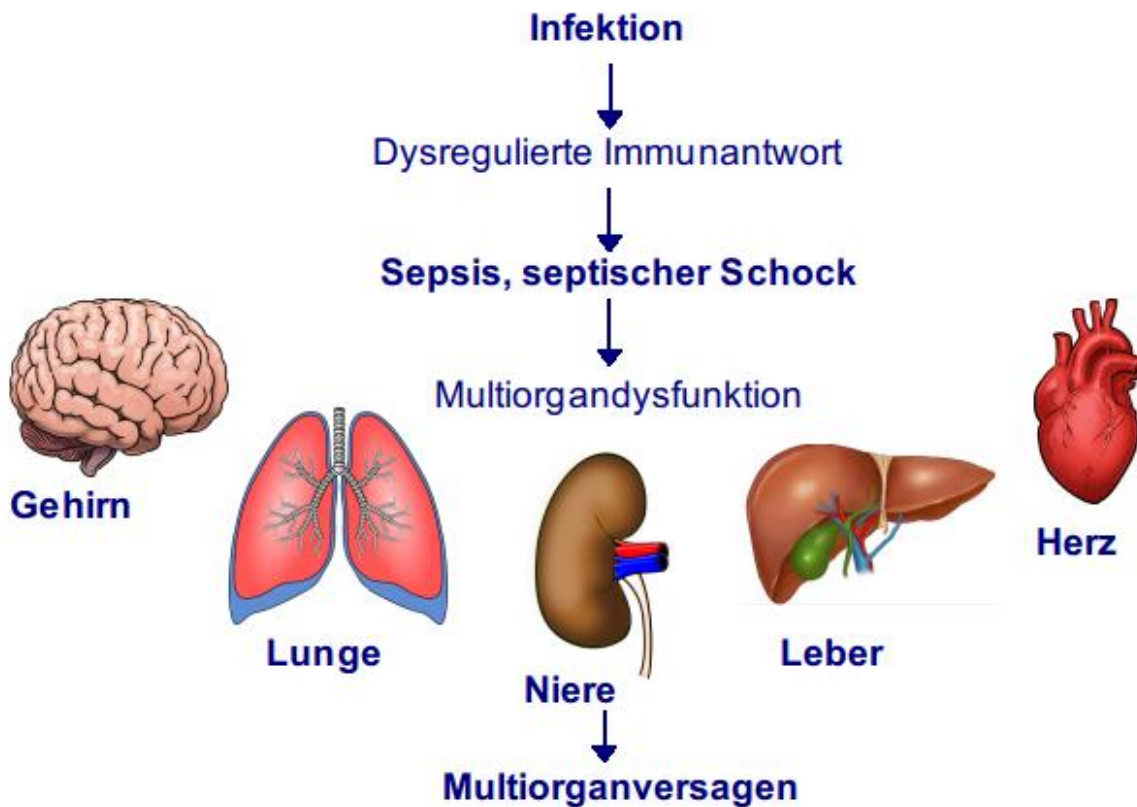


ABBILDUNG 1: ORGANBETEILIGUNG BEI SEPSIS

Je nach Diagnostik und Definition werden Inzidenz und Prävalenz der SAE mit 9%-71% bei Patienten mit Sepsis beschrieben [16, 21, 23–25]. Damit stellt die SAE die häufigste Enzephalopathie bei Intensivpatienten dar [3, 5, 6, 26, 27].

Trotz intensiver Fortschritte in der Intensivmedizin ist die Mortalität der septischen Patienten mit SAE erhöht [10, 26]. Bei schwerer Sepsis mit einer SAE wurden Mortalitätsraten mit bis zu 70% angegeben [5]. Dabei scheinen hohe Mortalitätsraten mit dem Schweregrad der SAE zu korrelieren [2, 10, 28]. Daraus schließen Ziaja et al., dass genau diese Funktionsstörungen im zentralen Nervensystem (ZNS) den ausschlaggebenden letalitätsentscheidenden Faktor einer Sepsis darstellen könnten [2].

1.2 PATHOPHYSIOLOGIE DER SAE

Die Pathophysiologie der SAE ist komplex und zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden [10, 29, 30]. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen (siehe Abb.2) scheinen bei der SAE eine Rolle zu spielen [3, 5, 10].

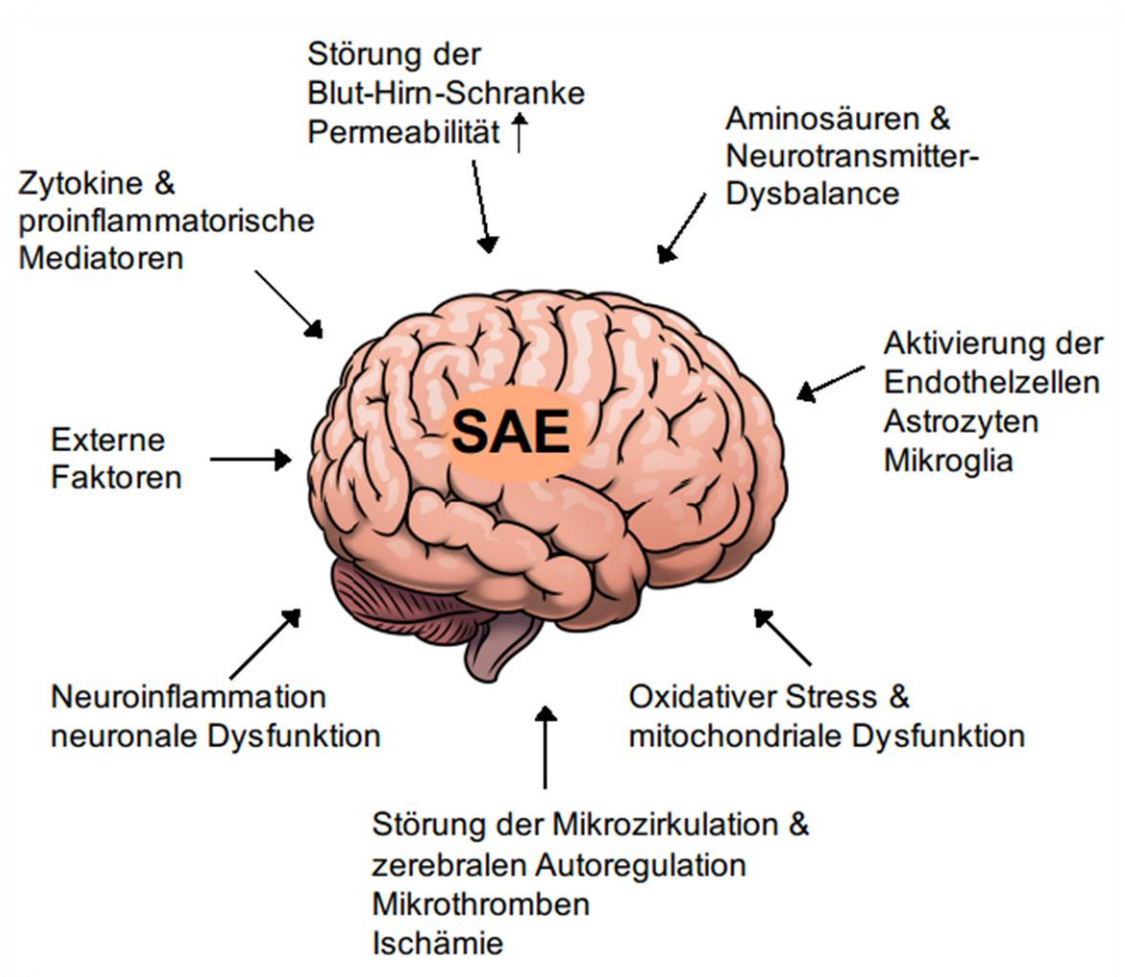


ABBILDUNG 2: ÜBERBLICK ÜBER PATHOPHYSIOLOGISCHE PROZESSE BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE)

Zu Beginn der Sepsis kommt es durch den Eintritt pathogener Erreger (Bakterien, Viren, Pilze) zu einer lokalen Entzündungsreaktion, welche unbehandelt zu einer schweren systemischen Infektion mit fehlregulierter Immunantwort und damit zu einer Sepsis führen kann [31]. Die systemische Infektion breitet sich im Wesentlichen über zwei Schnittstellen ins ZNS aus und setzt eine Kaskade von inflammatorischen Prozessen in Gang, die zur SAE führen [20]. Diese beiden Kontaktstellen zwischen dem Gehirn und dem systemischen Kompartiment bilden die zirkumventrikulären Organe und der Nervus vagus [10, 32], (Abb.3).

ZIRKUMVENTRIKULÄRE ORGANE

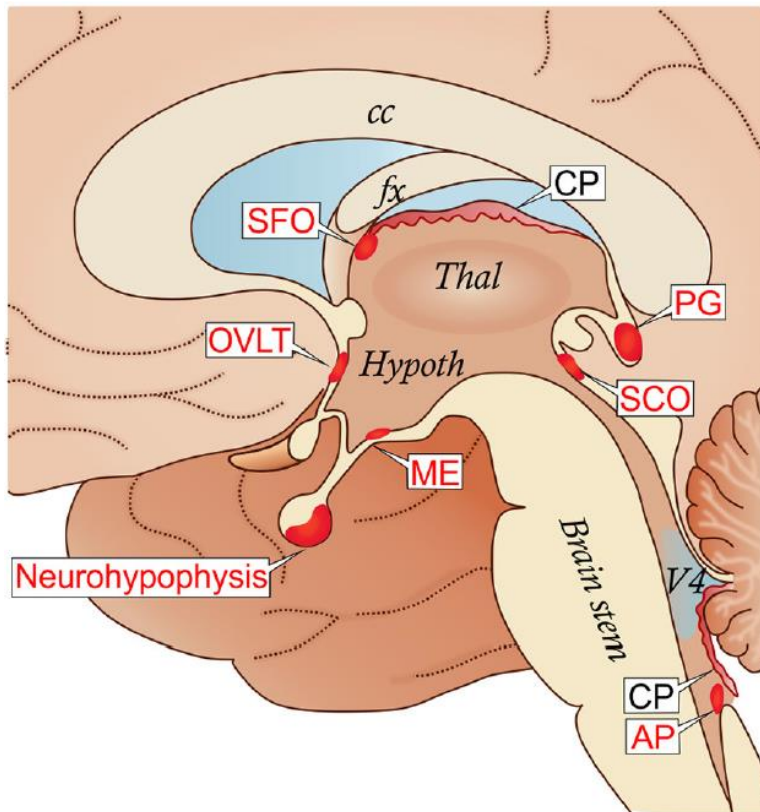


ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ZIRKUMVENTRIKULÄREN ORGANE, *SFO* SUBFORNICAL ORGAN, *CP* CHOROID PLEXUS, *ME* MEDIAN EMINENCE, *OVLT* THE ORGANUM VASCULOSUM OF THE LAMINA TERMINALIS, *SCO* SUBCOMMISSURAL ORGAN, *PG* PINEAL GLAND, *AP* AREA POSTREMA, *V4* FOURTH VENTRICLE, *HYPOTH* HYPOTHALAMUS, *THAL* THALAMUS, *CC* CORPUS CALLOSUM, *FX* FORNIX [169]

Im Bereich der zirkumventrikulären Organe (CVO) besteht keine Blut-Hirn-Schranke, sodass eine direkte Kommunikation zwischen Gehirn und dem Immunsystem des Blutes besteht. Zirkumventrikuläre Organe sind in unmittelbarer Nähe des III. und IV. Ventrikels lokalisiert und setzen sich aus mehreren Strukturen zusammen: Eminentia mediana, Organum subfornicale, Organum vasculosum lamina terminalis, Subkommissuralorgan, Corpus pineale, Area postrema, Plexus choroideus und Neurohypophyse (Abb. 3), [33, 34].

Neben zahlreichen Funktionen stellen die CVO eine Art „Eintrittspforte“ zur Migration von Zellen ins Hirngewebe dar und nehmen auf diese Weise eine zentrale Funktion zur Entstehung der Neuroinflammation ein [35]. Die hohe Rezeptordichte ermöglicht nicht nur die Interaktion von Hormonen, Neurotransmittern und Neuropeptiden, sondern auch die Bindung von speziellen proinflammatorischen Zytokinen wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF α), Interleukin 1 (IL-1) und 6 (IL-6), womit ein direkter Weg dieser Mediatoren ins Gehirn ermöglicht wird [33].

Zirkumventrikuläre Organe befinden sich in enger Nachbarschaft zu endokrinen Strukturen (Neurohypophyse, Corpus pineale) oder dem Hirnstamm (Area postrema). Die Regulationsstörung dieser autonomen und endokrinen Zentren könnte u.a. eine Erklärung für die massive

und oft therapierefraktäre Hypotonie während einer Sepsis sein [10].

NERVUS VAGUS

Der Nervus vagus ermöglicht als parasympathische Leitstruktur des autonomen Nervensystems eine direkte Vernetzung zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und Immunsystem. Die bidirektionale Kommunikation zwischen ZNS und Immunsystem erfolgt über die efferenten und afferenten Bahnen des Nervus vagus und wird als „neuroinflammatorischer Reflex“ bezeichnet [36, 37].

Während afferente Fasern des Nervus vagus die Informationen aus der Peripherie, z. B. dem Gastrointestinaltrakt zum Gehirn weiterleiten, sind efferente Fasern des Nervus vagus wesentlich an der anti-inflammatorischen Immunantwort beteiligt [37].

Im Rahmen des sogenannten „cholinergen antiinflammatorischen Pathways“ aktivieren efferente Fasern des Nervus vagus den Nervus splenicus, welcher wiederum über eine Noradrenalin-Ausschüttung β -adrenerge Rezeptoren auf spezifischen T-Lymphozyten in der Milz (weiße Pulpa) aktiviert [38, 39]. Durch diese T-Zellen freigesetztes Acetylcholin bindet an die α -7-nikotinischen Rezeptoren (α 7nAChR), die sich auf Makrophagen in der roten Pulpa der Milz befinden und die proinflammatorische Zytokinfreisetzung hemmen [37, 40].

Über diesen Mechanismus kann der durch Zytokine bedingte Gewebeschaden und Zelltod vermindert werden. Tierexperimentelle Arbeiten belegen die Funktion des Nervus vagus als Mediator der Inflammation [41-46]. Anhand tierexperimenteller Sepsis-Modelle bestätigen einige Studien die anti-inflammatorische Kontrolle (Reduktion proinflammatorischer Zytokine, Leukozyten-Rekrutment und Endothelzellaktivierung) durch Stimulation des Nervus vagus [41, 42], und zum anderen belegen weitere Modelle den Anstieg proinflammatorischer Zytokine bei zuvor durchgeführter Vagotomie [43-46].

Anti-inflammatorische Effekte erfolgen nicht nur über den Nervus vagus, sondern auch über das sympathische Nervensystem. Eine entscheidende Funktion nehmen die Katecholamine ein. In vitro induzieren beide Katecholamine (Noradrenalin und Adrenalin) eine IL-10 Freisetzung innerhalb von 15 Minuten aus Peripheral blood mononuclear cells (PBMC; aus peripherem Blut gewonnene Zellen, beinhalten dendritische Zellen, Monozyten, Lymphozyten), wobei dieser Effekt v. a. den Monozyten zugeschrieben wird [31]. IL-10 gehört zu den anti-inflammatorischen Zytokinen und wirkt protektiv auf die überschießende Entzündungsreaktion [31]. Die Modulation der Immunantwort durch Katecholamine und adrenerge Agonisten mit Einfluss auf die Zytokinproliferation wurden in weiteren Studien bereits beschrieben [47, 48]. Neben der Freisetzung von IL-10 hemmen Katecholamine auch die TNF- α Produktion durch Monozyten. Daher nimmt nicht nur der Nervus vagus sondern auch das sympathische Nervensystem und somit das gesamte autonome Nervensystem anti-inflammatorische Funktionen wahr [49].

HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSEN-NEBENNIEREN-ACHSE BEI SAE

Proinflammatorische Zytokine besitzen auch die Fähigkeit, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zu aktivieren. Sie induzieren die Expression von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin Vasopressin (AVP) im Hypothalamus sowie das adrenokorticotrope Hormon (ACTH) in der Hypophyse [31]. ACTH regt in einem zweiten Schritt die Nebennierenrinde zur Produktion von Kortisol an, welches dann eine anti-inflammatorische Wirkung zeigt [31]. Die anti-inflammatorischen Effekte des Kortisols sind durch die gesteigerte Synthese der anti-inflammatorischen Zytokine (IL-10, IL-4) und Hemmung des nuklearen factor kappa B (NF- κ B)-Signalweges zu erklären [31]. Sowohl ACTH als auch α MSH werden aus dem Vorläufermolekül Proopiomelanocortin (POMC) synthetisiert. Studien konnten bestätigen, dass die Freisetzung von α MSH auch den NF- κ B-Signalweg supprimieren kann sowie die Synthese anti-inflammatorischer Zytokine aktiviert [31, 50]. Störungen in diesem anti-inflammatorischen System, z. B. durch die eingeschränkte Synthese des alpha-Melanozyten-stimulierenden Hormons (α MSH), gehen mit einer erhöhten Letalität bei Patienten im septischen Schock einher [51].

BLUT-HIRN-SCHRANKE

Neben der Rolle der CVO und des Nervus vagus beim Übertritt der systemischen Infektion ins ZNS finden pathologische Veränderungen auch an der Blut-Hirn-Schranke statt, die die regulatorischen Funktionen stören und schlussendlich die Störung der Blut-Hirn-Schranke im septischen Schock verursachen [42].

Die Blut-Hirnschranke stellt unter physiologischen Bedingungen eine hoch selektive, dynamisch schützende Barriere zwischen Gehirn und systemischem Blutkreislauf dar [33]. Endothelzellen ohne Fenestrierung mit dicht sitzenden Tight junctions, Perizyten, Basallamina und Astrozyten schützen das Gehirn vor dem unkontrollierten Eindringen bestimmter Moleküle und Substanzen [33, 52]. Diese Strukturen tragen zur Aufrechterhaltung der zerebralen Homöostase entscheidend bei, welche von Blutgasen (CO_2), der Verfügbarkeit von Nährstoffen und Ionen maßgeblich mit beeinflusst wird [42, 53]. Des Weiteren stellen aktive Transportmechanismen den selektiven Austausch von Molekülen an der Blut-Hirn-Schranke sicher [42].

Im Rahmen der Sepsis kommt es durch proinflammatorische Zytokine zur Aktivierung der Endothelzellen mit anschließender Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), und dies führt zu einer erhöhten Permeabilität der Endothelzellen [54, 55]. Des Weiteren werden verstärkt Adhäsionsmoleküle synthetisiert, die die Migration von Immunzellen durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn ermöglichen [42]. Als Folge tritt ein Funktionsverlust der Blut-Hirn-Schranke ein. Eingewanderte Immunzellen und Mediatoren aktivieren in der Folge primär im

ZNS lokalisierte Zellen wie Mikroglia und Astrozyten und tragen somit entscheidend zur Entstehung einer zerebralen Immunreaktion bei [32]. Parallel resultiert eine Veränderung der zerebralen Mikrozirkulation mit gestörtem Metabolismus und Gewebehypoxie, welche durch Hypotonie zusätzlich aggraviert wird [56, 57].

Die aktivierten Mikroglia regen nachfolgend ebenfalls zur weiteren Produktion proinflammatorischer Zytokine und ROS an [32]. Dadurch erhöht sich die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zunehmend und ein Circulus vitiosus entsteht, an dessen Ende die neuronale Schädigung oder Apoptose steht [32]. Daher wird zunehmend diskutiert, ob insbesondere die Aktivierung von Mikrogliazellen im Rahmen der Sepsis eine Hauptrolle in der Pathogenese der SAE spielt [58].

Aktivierte Astrozyten üben durch die Freisetzung von Mediatoren einen Einfluss auf den zerebralen Blutfluss aus (NO, Prostaglandine, Arachidonsäure) [20]. Die reaktive Astroglie, ausgelöst durch eine deregulierte Immunantwort bei SAE, wurde in tierexperimentellen Studien beschrieben [59]. Mediatoren wie NO reduzieren dann zum einen durch ihre Eigenschaft als Vasodilatator den Gefäßwiderstand, sodass Hypotension und eine gestörte zerebrale Autoregulation folgen, und zum anderen wirken hohe NO-Konzentrationen direkt neurotoxisch auf das Gehirn [6].

OXIDATIVER STRESS UND MITOCHONDRIEN

Oxidativer Stress von Zellen ist die Grundlage für mitochondriale Dysfunktion, die häufig in Zusammenhang mit Sepsis beschrieben wurde [42, 60–62]. Insbesondere länger anhaltende kognitive Dysfunktionen nach einer Sepsis gehen auf Funktionsveränderungen der Mitochondrien zurück [42]. Dabei wird die Sauerstoffproduktion der Atmungskette behindert [16], ein Energiedefizit entsteht, welches zu pathologischen Funktionen der Nervenzellen und erhöhter neuronaler Apoptose führt [10]. NO, ROS wie Peroxynitrit sind Auslöser der zytoplasmatischen Hypoxie und verursachen mitochondriale Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Brüche sowie Schäden an Proteinen und Lipiden [42, 61].

METABOLISCHE STÖRUNGEN

Metabolische Veränderungen bei SAE führen zu einer Deregulation der Aminosäurespiegel im Gehirn [63]. So wurde eine Erhöhung der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tryptophan im Gehirn schon innerhalb der ersten 12 h nach Beginn der Sepsis sowie eine Abnahme der verzweigtkettigen Aminosäuren (Isoleucin) je nach Schwere der Sepsis beobachtet [63].

Des Weiteren wurden höhere Spiegel aromatischer Aminosäuren bei verstorbenen Patienten im Vergleich zu Überlebenden gemessen [64].

Verschiebungen im Aminosäure-Metabolismus begünstigen Imbalancen auf Neurotransmitterebene, wofür ursächlich die massive Zytokinproduktion diskutiert wird [6]. So bewirken die Metabolite des Tryptophans in einem Experiment an humanen Zellkulturen eine Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren [65, 66]. Andere experimentelle Arbeiten beschreiben niedrige zerebrale Konzentrationen der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin im Vergleich zu Kontrollen ohne Enzephalopathie [67]. Diese gestörte Homöostase der Neurotransmitter verursacht letzten Endes den Symptomkomplex bei SAE und kann damit für neurologische Veränderungen wie Halluzinationen, Agitation oder Wortfindungsstörungen verantwortlich gemacht werden [6]. Vielfach sind jedoch auch Defizite im cholinergen System als Ursache für kognitive Störungen und Delir beschrieben worden [30, 68–70].

Es wird angenommen, dass cholinerge Neurone besonders sensibel auf systemische Inflammation reagieren, sodass mehrere Mechanismen, die für eine intakte Neurotransmission notwendig sind, betroffen sein können [68]. Beispielhaft zu nennen sind eine gestörte Acetylcholin-Synthese und synaptische Übertragung [69]. Auch Ischämien oder das Ungleichgewicht anderer Neurotransmitter können diese empfindlichen Abläufe stören [69]. Gängige anästhesiologische und auch intensivmedizinisch verwendete Medikamente greifen ebenfalls in die empfindlichen synaptischen Übertragungswege ein und können zum cholinergen Defizit beitragen [69].

Die enge Verzahnung cholinerg mit weiteren Transmittersystemen bedingt eine Dysbalance monoaminerger Übertragungsmechanismen [68]. Die Monoamine haben eine wichtige Funktion bei kognitiven Leistungen wie Aufmerksamkeit, Verarbeitung von Sinneseindrücken und Aufrechterhaltung des Schlaf-Wach Rhythmus. Diese Funktionen werden zusätzlich durch cholinerge Signalwege moduliert [69]. Insbesondere der Überschuss an Dopamin und eine Abnahme an Acetylcholin scheinen pathophysiologisch bei der Entstehung einer Enzephalopathie eine wichtige Rolle zu spielen [69].

Die verschiedenen Dopamin-Rezeptoren beeinflussen dabei ganz unterschiedlich die Acetylcholin-Spiegel, was die vielfältigen klinischen neurologischen Symptome des Delirs erklärt [69]. Eine Hypoxie verstärkt dieses Ungleichgewicht [71].

Die Kombination aus hohen Serotonin- und niedrigen Acetylcholinspiegeln zeigten im experimentellen Mausmodell eine verminderte EEG-Aktivität in Gehirnregionen, die für Gedächtnisleistungen zuständig sind, was wiederum eine Erklärung für die neurologischen Symptome liefert [69].

Bei kritisch kranken Patienten mit prolongierter Beatmung wird oft zur notwendigen Sedierung in den GABA-ergen Stoffwechsel eingegriffen. Pandharipande et al. schlussfolgern, dass der Einsatz von GABA-Agonisten ein Risikofaktor für kognitive Defizite ist [72].

Auch Veränderungen in der noradrenergen Neurotransmission werden mit SAE in Zusammenhang gebracht [69]. Hinweise dafür liefern einige Studien, die eine geringere Rate an kognitiven Defiziten durch den Einsatz des selektiven α -2 Agonisten (Dexmedetomedin) beschreiben. So ist die Gabe von Dexmedetomedin im Vergleich zu Midazolam mit verbesserter zerebraler Funktion und besserem Outcome bei septischen Patienten assoziiert [73, 74]. Eine große europäische Multicenter-Studie bestätigte diese Ergebnisse. Beobachtet wurde eine verbesserte Kommunikation der Patienten, die mit Dexmedetomedin im Vergleich zu Midazolam behandelt wurden [75].

Experimentelle Daten deuten auf eine präkonditionierende Wirkung des Dexmedetomedins bei induzierter Ischämie im Hippocampus durch Sauerstoff-Glucose Entzug hin. Dabei steigert der selektive α -Agonist die Phosphorylierung einer fokalen Adhäsionskinase (FAK), die eine zentrale Rolle bei Zellüberleben und Plastizität der Zellen spielt [76].

Postkonditionierende Wirkungen wurden ebenfalls tierexperimentell beschrieben [77]. Andere experimentelle Daten weisen auf den neuroprotektiven Effekt des Dexmedetomedins hin, der aus der Verminderung des Glutamat-induzierten Zelltodes infolge einer gesteigerten Astrozytenexpression resultiert [78]. Darüber hinaus können die im Rahmen der Sepsis auftretenden Funktionsstörungen anderer Organe (z.B. Leberfunktionsstörungen und damit einhergehendem gestörten Glucose-Metabolismus) das Gehirn zusätzlich schädigen [79–81].

1.3 NEUROPATHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN BEI SAE

Neuropathologische Veränderungen im Rahmen der SAE wurden bisher meistens anhand von Autopsie-Studien detektiert. Zerebrale Hämorrhagien, Mikroabszesse, ischämische Läsionen, multifokal nekrotisierende Leukenzephalopathie und Zeichen der Hyperkoagulabilität sind bei Patienten im septischen Schock beschrieben worden [82, 83].

Darüber hinaus werden Hirnstammdysfunktionen als Folge der Neuroinflammation diskutiert [20]. Neuronale Apoptose in autonomen Regionen des Gehirns wurde ebenfalls in Zusammenhang mit SAE beschrieben [20]. Die Einwanderung proinflammatorischer Mediatoren durch die Area postrema beschreibt einen möglichen Mechanismus, welcher zu Dysfunktionen in den autonomen Regionen des Gehirns und damit zur hämodynamischen Instabilität führen kann [1]. Zusätzlich sind eine reduzierte Aufmerksamkeit und eine beeinträchtigte Immunkontrolle Resultate einer Hirnstammdysfunktion [20].

Die Neuroinflammation im Frontalkortex führt zu kognitiven Störungen, die eine Beeinträchtigung im Erinnerungsvermögen und in exekutiven Hirnfunktionen für den Patienten bedeuten können [20, 80]. Pathologische Prozesse im Hippocampus bei Sepsis gehen ebenfalls mit einem gestörten Erinnerungsvermögen einher [20]. Neurokognitive Funktionsstörungen psychi-

scher Art, wie die Entwicklung von Ängsten, Depressionen oder einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) nach überlebter Sepsis deuten auf Schädigungen der Amygdala während der akuten Phase einer Sepsis hin [20]. Sogenannte White Matter Hyperintensities (WMS, Läsionen der weißen Substanz) wurden im Rahmen von Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen bei septischen Patienten mit SAE beschrieben [84, 85].

1.4 KLINISCHE PRÄSENTATION DER SAE

Die klinischen Merkmale der SAE sind mannigfaltig und treten je nach Schwere des Krankheitsbildes unterschiedlich in Erscheinung (siehe Abb. 4). Mögliche Symptome sind eine Störung der Bewusstseinslage, wobei sowohl qualitative als auch quantitative Bewusstseinsstörungen auftreten können [18]. Akute qualitative Bewusstseinsstörungen können örtliche und zeitliche Orientierungsstörungen, verminderte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus und eine verschlechterte Schreibfähigkeit sein [7]. Akute quantitative Bewusstseinsstörungen sind abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und reichen von einer leichten Somnolenz bis zum Koma [7, 9, 86, 87].

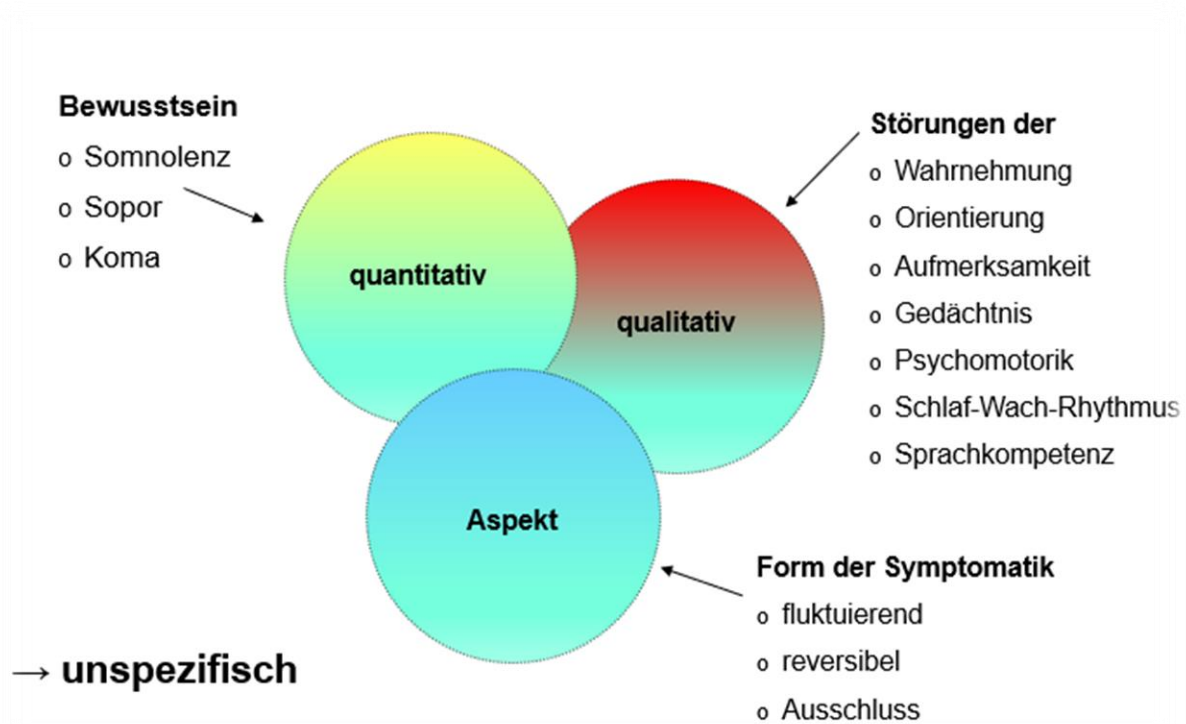


ABBILDUNG 4: ÜBERBLICK ÜBER DAS SYMPTOMSPEKTRUM BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE)

Erste Symptome erscheinen typischerweise sehr früh und noch vor der Manifestation anderer Organdysfunktionen der Sepsis. Sie nehmen daher in Hinblick auf den notwendigen schnellen

Therapiebeginn einer Sepsis eine essentielle Rolle ein [5, 6, 8]. Selten treten andere Symptome wie Myoklonien, fokale oder generalisierte Krampfanfälle in den Vordergrund, diese sind jedoch häufiger mit anderen Enzephalopathien assoziiert [86]. Der non-convulsive Status epilepticus (NCSE) stellt jedoch in seiner Häufigkeit eine Ausnahme dar, da er in bis zu 20% bei septischen Patienten nachweisbar ist [88].

Da die SAE eine Ausschlussdiagnose darstellt, sollten besonders bei Auftreten untypischer Symptome (z. B. Tremor) eine klinische Re-evaluation stattfinden, um einerseits andere Entitäten auszuschließen und andererseits potenziell reversible Faktoren spezifisch therapieren zu können [3, 6, 18].

Zudem wird die Diagnose der SAE durch die enorme Spannweite an klinischen Symptomen sowie das Fehlen eines klassischen Leitsymptoms erschwert [19]. Dem gegenüber steht ein Mangel an Symptombardietung, wenn diese als Folge von Sedierung und Beatmung maskiert wird [22]. Hinzu kommt möglicherweise bei Auftreten erster Symptome die rasche Einordnung der SAE als klassisches postoperatives oder ICU-Delir, da sich die Symptome ähneln. In diesem Fall ist die Sepsis noch nicht erkannt und der zwingend zügige Therapiebeginn gefährdet. Zusätzlich bestimmen weitere Einflussfaktoren, wie die Virulenz des Erregers, die Schwere einer Sepsis, was im weiteren Verlauf das Auftreten neurologischer Symptome und damit das klinische Bild der SAE modulieren kann.

Die Gesamtheit der erwähnten Schwierigkeiten und Herausforderungen legt nahe, dass Patienten mit SAE von einem prädefinierten und strukturierten diagnostischen Vorgehen profitieren würden.

1.5 THERAPIE UND PROGNOSE DER SAE

Eine spezifische Behandlung für SAE existiert zum jetzigen Zeitpunkt nicht [10]. Im Fokus steht die konsequente Behandlung der zugrunde liegenden Infektion und die Kontrolle der Organdysfunktionen [3, 10]. Ergänzt werden diese Maßnahmen mit einer symptomatischen Behandlung [16]. Analog der Delir-Therapie eignen sich pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungsstrategien bei SAE. Eine nicht-pharmakologische Behandlung bedeutet die Etablierung eines Tag-Nacht-Rhythmus, die Unterstützung der Reorientierung des Patienten mithilfe einer Sehhilfe, einer Uhr und eines Hörgerätes, sowie eine frühe Mobilisation und der Einsatz von Alltagsgegenständen wie Zeitungen, Fernseher, Radio und Bildern [16, 89]. Die pharmakologische Behandlung entspricht im Wesentlichen der Therapie eines Delirs [3, 89]. Nach überstandener Sepsis mit SAE persistieren häufig kognitive Veränderungen, die Monate bis Jahre bestehen können [14]. Diese neurokognitiven Dysfunktionen sind Folge einer erworbenen Hirnleistungsstörung und können nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 leicht bis schwer ausfallen [90]. Schwere neurokognitive Dysfunktionen

bedeuten erhebliche Einschränkungen der kognitiven Leistung für die Betroffenen im Alltag, welche nicht mehr kompensiert werden können und der Patient somit von externer Hilfe abhängig ist [89]. Sie schränken nicht nur die Lebensqualität der Patienten erheblich ein, sondern erschweren zudem die Wiedereingliederung in den Arbeitsalltag und sind daher mit hohen ökonomische Folgekosten für die Gesellschaft verbunden [12, 91]. Insbesondere bei älteren Patienten, die überwiegend das Patientenkontingent darstellen, wird das Risiko unter schweren kognitiven Beeinträchtigungen nach schwerer Sepsis zu leiden als dreimal so hoch beschrieben [92].

Unter leichten kognitiven Dysfunktionen werden solche Hirnleistungsstörungen verstanden, die im Alltag durch die Betroffenen noch kompensiert werden können. Solche Symptome betreffen zum Beispiel die Psychomotorik, visuelle und funktionelle Gedächtnisleistungen und die verbale Sprachkompetenz [2]. Bisweilen werden diese neurokognitiven Dysfunktionen auch als chronische SAE in der Literatur bezeichnet [3, 89, 93]. Zusätzlich besteht nach langem Intensivaufenthalt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von depressiven Symptomen und Angststörungen [94].

Sowohl die kognitiven Defizite als auch die depressiven Symptome stellen eine Herausforderung für Familie und Angehörige dar [2]. Dabei besteht nicht nur eine Korrelation zwischen SAE und langanhaltenden kognitiven Defiziten nach Krankenhausentlassung, sondern auch die Dauer der SAE beeinflusst maßgeblich die Entstehung kognitiver Einschränkungen nach dem Klinikaufenthalt [73, 92, 95, 96].

Durch die richtige Auswahl von Rehabilitationseinrichtungen können neurologische Dysfunktionen und damit auch die Lebensqualität dieser Patienten verbessert werden. Hierzu empfiehlt die aktuelle S3-Sepsis-Leitlinie eine möglichst schnelle Erfassung der Sepsisfolgen bereits in der Akutmedizin auf der Intensivstation und daran anschließend eine Weitergabe der Informationen an die behandelnden Ärzte der Rehabilitationseinrichtungen [14].

1.6 DIAGNOSTISCHE MÖGLICHKEITEN BEI SAE

Die Diagnostik der SAE stellt in der klinischen Routine aufgrund der Variabilität der klinischen Symptome und der möglichen Differentialdiagnosen eine Herausforderung dar [10].

Ein rechtzeitiger Beginn der Diagnostik ermöglicht einen frühen Therapiebeginn der Sepsis. Dies ist insbesondere wichtig, da ein veränderter mentaler Status häufig das erste Symptom einer Sepsis ist [5, 97, 98]. Des Weiteren ist ein multimodaler diagnostischer Ansatz erforderlich, da bis heute kein alleiniges, valides und daher geeignetes Tool zur Erfassung des gesamten Spektrums der SAE existiert (siehe Abb. 5), [10]. Zur Erkennung möglicher Zustandsveränderungen eignen sich daher die klinisch-neurologische Untersuchung und auch Delirscreening-Verfahren.

KLINISCH-NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG UND DELIRSCREENING-VERFAHREN

Die Durchführung der klinisch-neurologischen Untersuchung liefert nicht nur Erkenntnisse zur SAE, sondern ist auch im Hinblick auf den Ausschluss von Differentialdiagnosen entscheidend [16]. Zur Detektion, Lokalisation und Abschätzung neurologischer Funktionsveränderungen bildet sie die Basisuntersuchung für jeden Patienten. Zusätzlich ist sie die Grundlage für weiterführende Diagnostik, Monitoring und therapeutische Interventionen [16]. Ferner ist sie zur Prognoseabschätzung und zur Festlegung der geeigneten Rehabilitationseinrichtung hilfreich [99].

Dabei sollte die klinisch-neurologische Untersuchung an den klinischen Zustand des Patienten angepasst werden und kann mit geeigneten Screening-Verfahren zur Detektion neurologischer Veränderungen ergänzt werden. Hierzu eignen sich Screening-Tools des Delirs, die auch bei SAE Anwendung finden [10]. Obwohl diese nicht spezifisch für die Diagnose der SAE entwickelt worden sind, können mithilfe dieser Testverfahren enzephalopathische Veränderungen detektiert werden [10, 100, 101].

Etablierte und am häufigsten angewandte Delirscreening-Verfahren, die sich auch zur Diagnostik der SAE eignen, sind u.a. die Confusion Assessment Method for the Intensive-Care Unit (CAM-ICU) und die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [102].

Checklisten-artig werden bei der ICDSC Punkte auf einer Liste abgehakt und addiert. Einfache und rasche Durchführbarkeit, besonders auch durch das pflegende Personal sind weitere Vorteile. Der CAM-ICU unterscheidet sich durch einen festgelegten Fragenkatalog. Die vier Merkmale des CAM-ICU (plötzliche Veränderung, Aufmerksamkeitsstörung, Bewusstseinsveränderung und unorganisiertes Denken) gelten als praktikabel und gut verständlich für den Anwender [103]. Der CAM-ICU ist speziell zur Detektion des Delirs auch für beatmete Patienten entwickelt worden [104–106].

Als weitere schnelle Screeningverfahren sind die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-Desc) und Assessment test for delirium & cognitive impairment (4 AT) zu erwähnen [107, 108]. Sedation Agitation Scale (SAS), Delirium Detection Score und Stanford Proxy Test for Delirium (S-PTD) gehören ebenfalls zu Testverfahren zur Detektion eines Delirs, wurden bisher bei der SAE aber seltener angewandt [109–111].

ZEREBRALE BILDGEBUNGSVERFAHREN

Sowohl der klinisch-neurologischen Untersuchung als auch den Screening-Verfahren sind insbesondere bei schwer erkrankten Patienten oftmals Grenzen gesetzt, z. B. aufgrund einer notwendigen Sedierung und Beatmung, was den Einsatz weiterer apparativer diagnostischer Verfahren erforderlich macht [3]. Außerdem verlangen neu aufgetretene neurologische Defizite (z.B. fokale-neurologische Ausfälle) bei septischen Patienten eine weiterführende bildgebende Diagnostik, um die Ursache zu identifizieren. Dazu eignen sich zerebrale Bildgebungsverfahren, wie z. B. eine kraniale Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Häufig im MRT beschriebene strukturelle Hirnläsionen bei SAE sind zerebrale Infarkte oder eine Leukenzephalopathie, die mit einer erhöhten Mortalität und schlechtem Outcome assoziiert sind [98, 99]. Diese Läsionen lassen sich mittels MRT sehr präzise beschreiben und lokalisieren, was einen Vorteil des MRT darstellt [114].

CT-Untersuchungen eignen sich vor allem in der frühen Phase zum Ausschluss ischämischer oder hämorrhagischer Läsionen [3, 114], sind aber für den Nachweis kleinerer Läsionen und Veränderungen im Hirnstammbereich nicht spezifisch genug [89]. Weitere bildgebende Verfahren wie Singlephotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und Positronen-Emissionstomographie (PET) wurden bisher an tierexperimentellen Modellen in der Forschung angewandt [115].

ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE

Pathologische Veränderungen der Hirnaktivität im Rahmen der SAE können mittels EEG-Diagnostik detektiert werden, auch wenn es keine spezifischen Graphoelemente im EEG für eine SAE gibt [114]. Die EEG-Diagnostik stellt eine hoch sensitive Methode bei septischen Patienten dar und eignet sich auch bei sedierten und komatösen Patienten, wenn andere diagnostische Verfahren oder die klinische Untersuchung nicht anwendbar sind [10].

Je nach Schweregrad der SAE zeigen sich unterschiedliche EEG-Veränderungen, die typischerweise mit dem Grad der Enzephalopathie korrelieren [6]. Triphasische Wellen oder Burst Suppression Muster sind Kennzeichen eines schweren SAE-Verlaufs und deuten auf zerebrale Schädigungen hin [15]. Young et al. beschreiben einen direkten Zusammenhang zwischen der

Schwere der EEG-Abnormalitäten und der Mortalität septischer Patienten (Mortalität: 0% bei normalem EEG, 19% bei Theta-Aktivität, 36% bei Delta, 50% bei Triphasischen Wellen, 67% bei Suppression-Muster) [116].

Des Weiteren können epileptische non-convulsive Anfälle mittels EEG diagnostiziert werden, die in bis zu 20 % der septischen Patienten auftreten [8, 117]. Das Auftreten dieser Krampfanfälle ist mit einem schlechten Outcome assoziiert [8]. Nach Reznik et al. haben septische Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle, was auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Folgeschäden bei SAE hinweist [118].

LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN UND LIQUOR-DIAGNOSTIK

Die laborchemische Basisdiagnostik in der Klinikroutine bei Sepsis, zu der die Bestimmung der Blutgase, Blutbild, Gerinnungsparameter, Leber- und Nierenwerte zählen, dient im Hinblick auf SAE überwiegend zum Ausschluss anderer reversibler Ursachen einer Enzephalopathie [3, 22]. In einer retrospektiven Studie von Sonnevile et al. (2017) wurden das akute Nierenversagen, die Hyper- und Hypoglykämie, Hyperkapnie und Hybernatriämie als klinisch relevante und potenziell reversible Faktoren einer SAE beschrieben [27]. Durch Akkumulation neurotoxischer Substanzen infolge reduzierter Ausscheidungsfunktionen, z. B. bei akutem Nierenversagen (Azidose oder Urämie), ist eine Verschlechterung zerebraler Funktionen bei bereits bestehender SAE denkbar. Bisher konnte jedoch nicht bewiesen werden, ob eine Korrektur des Nierenversagens die Dauer der SAE oder Schwere der Erkrankung beeinflusst [27]. Die Aggravation einer neurologischen Dysfunktion durch neuronalen Zelltod im Zusammenhang mit Hyperglykämien ist mit post-mortem-Analysen und an experimentellen Modellen belegt worden [80, 81].

Die Liquor-Analytik obliegt im Rahmen einer schweren Infektion oder Sepsis größtenteils dem Ausschluss anderer Ursachen von Enzephalopathien, z.B. einer Meningoenzephalitis [3]. Leicht erhöhte Proteinkonzentrationen, jedoch ohne spezifischen Nachweis intrathekalen Immunglobuline, wurden in Zusammenhang mit SAE beschrieben [3, 22]. Diese deuten auf eine gestörte Funktion der Blut-Hirn-Schranke infolge der Sepsis hin [3, 6, 22]. Zellzahl und Glucose-Konzentrationen zeigen in der Regel keine Veränderungen [16]. Somit existieren keine spezifischen Befunde im Liquor bei SAE [6].

Zur Diagnostik und zum Monitoring der SAE werden zunehmend häufiger Biomarker eingesetzt. Als Marker für eine zerebrale Schädigung bei septischen Patienten mit SAE wurden bisher am häufigsten die neuronenspezifische Enolase (NSE) und das S100B-Protein untersucht [70, 119–122].

NSE ist ein zytoplasmatisches Enzym und in zentralen und peripheren Neuronen sowie in neuroendokrinen Zellen lokalisiert [119, 123]. Im Rahmen neuronaler Zellschädigung steigt die

Konzentration im Blut oder Liquor an, sodass erhöhte NSE-Konzentrationen als Hinweis für eine neuronale Zellschädigung herangezogen werden können [119].

Erhöhte S100B-Konzentrationen im Blut weisen auf gliale Zellschädigung und Störung der Blut-Hirn-Schranken-Funktion hin [5]. Sowohl NSE als auch S100B können bei SAE erhöht sein [124, 125]. Die Studienlage ist jedoch nicht eindeutig und auch die klinische Bedeutung erhöhter Konzentrationen sowie die Assoziation mit der Schwere einer SAE ist bis dato noch offen [5]. Gründe dafür sind, dass erhöhte Konzentrationen dieser Biomarker zwar pathologische Prozesse im Gehirn widerspiegeln können, jedoch nicht spezifisch und sensitiv genug zur Differenzierung einer SAE von anderen Enzephalopathien sind [16].

Neuere Studien konzentrieren sich daher auf andere Biomarker, wie z.B. die Neurofilamente und das NT-proCNP (N-terminales pro C-Typ natriuretisches Peptid) [126, 127]. Als wichtiger struktureller Bestandteil des axonalen Zytoskeletts von Neuronen sind unter den Neurofilamenten insbesondere erhöhte Liquor- und Plasmaspiegel der Neurofilament light chains (NfL) in einer ersten Pilotstudie beschrieben worden [84, 128].

NT-proCNP nimmt verschiedene Funktionen im ZNS wahr (Beteiligung an Gedächtnisstörungen, synaptische Plastizität und Veränderung der endothelialen Permeabilität) [127]. Signifikant erhöhte Konzentrationen zeigten sich in der Sepsis-Gruppe mit klinischen Zeichen der SAE im Vergleich zur Kontrollgruppe [127]. Biomarker-Panel aus mehreren validierten Biomarkern könnten möglicherweise zukünftig zur Differenzierung zwischen Hirndysfunktionen und strukturellen Hirnschädigungen genutzt werden [129].

Eine weitere kürzlich veröffentlichte Studie von Zhu et al. (2019) untersuchte potenzielle Biomarker, welche auf Grundlage der metabolischen Veränderungen einen potenziellen Marker für neuronale Dysfunktion darstellen könnten [130]. Die Autoren beschreiben eine Korrelation zwischen 4-Hydroxyphenyllessigsäure (4-HPA) und der Schwere der Bewusstseinsveränderungen bei SAE. Ferner gehen sie davon aus, dass Veränderungen dieses Markers zukünftig als Indikator zur Beurteilung des dynamischen Verlaufs bei SAE eingesetzt werden können [130]. Biomarkerdiagnostik gilt als wenig invasiv. Spezifische Biomarker-Panel könnten zukünftig nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur Prognoseabschätzung genutzt werden [129].

MONITORING DER SAE

Der gezielte Einsatz adäquater Monitoring-Verfahren kann sowohl zum Management als auch zur Prognoseabschätzung der SAE hilfreich sein [114]. Dabei ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht nur ein einzelnes geeignetes Monitoring-Verfahren zu favorisieren, sondern es wird ein multimodaler Ansatz mit Verwendung unterschiedlicher apparativer Messinstrumente empfohlen,

die unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes des Patienten (wach oder sediert/komatos) eingesetzt werden [10]. Mithilfe dieser apparativen Neuromonitoring-Verfahren können Informationen über die zerebrale Perfusion, zerebrale Autoregulation, zerebrale Vasoreaktivität und Sauerstoffversorgung gewonnen werden, sowie Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität mittels kontinuierlicher EEG-Verfahren detektiert werden [10].

Nach jetzigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass eine gestörte zerebrale Autoregulation maßgeblich an der Herausbildung der SAE-Symptome beteiligt ist [131]. Veränderungen der zerebralen Autoregulation wurden überwiegend im Zusammenhang mit neurologischen Symptomen gemessen [70]. Des Weiteren scheint die Aufrechterhaltung der zerebralen Autoregulation durch Hyperkapnie noch zusätzlich beeinträchtigt zu werden [132].

Die transkranielle Dopplersonographie (TCD) stellt eine Untersuchungsmethode dar, mit der über die Kalkulation des moving correlation coefficient (sog. Mx index, Korrelation zwischen MAP und middle cerebral artery blood flow velocity (VMCA)) Aussagen über die zerebrale Autoregulation und die zerebrovaskuläre Reaktivität durch CO₂ getroffen werden können [114, 133].

Auch die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ermöglicht indirekt die Einschätzung der zerebralen Durchblutung durch die Bestimmung der regionalen Sauerstoffversorgung im Gehirn [134].

Die NIRS-Technologie basiert auf der unterschiedlichen Lichtabsorption des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins, womit sich aus dem Verhältnis von sauerstoffhaltigem Hämoglobin und Gesamt-Hämoglobin unter Nutzung der optischen Spektroskopie die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rScO₂) abschätzen lässt. Aufgrund inter-individueller Messunterschiede sind weniger die Absolutwerte der rScO₂, sondern eher die Veränderungen über die Zeit beim Patienten zu bewerten [134].

Zum Monitoring sedierter und beatmeter Patienten eignen sich auch kontinuierliche EEG-Verfahren (cEEG), mit deren Hilfe Veränderungen der Hirnaktivität detektiert werden, um die Schwere der SAE abschätzen zu können oder aber non-convulsive Anfallsaktivität zu diagnostizieren [135]. Mehr noch können mithilfe des cEEG non-convulsive Krampfanfälle detektiert werden, welche bei einem nur intermittierend angewandten EEG-Verfahren unentdeckt bleiben [136]. CEEG-Verfahren eignen sich daher besonders zur Klärung unklarer Bewusstseinszustände auf der Intensivstation [136].

Neurologische Zustandsverschlechterungen können sich auch durch die Einnahme von Medikamenten entwickeln, welche infolge der veränderten Stoffwechsellage in der Sepsis teilweise verändert metabolisiert werden. Eine Korrelation zwischen hohen Konzentrationen der β -Lactam-Antibiotika und verschlechtertem neurologischen Status wurde bereits beschrieben [137], sodass sich ein Therapeutische Drug Monitoring (TDM) empfiehlt. Zusammengefasst existieren verschiedene diagnostische Möglichkeiten zur Detektion und Verlaufskontrolle der SAE. Eine Leitlinie für ein standardisiertes Vorgehen bei SAE fehlt jedoch weiterhin.

2. ZIELSETZUNG UND HYPOTHESEN

Im Rahmen einer Sepsis stellt das Gehirn dasjenige Organ dar, welches sehr früh und oftmals vor anderen Organen durch seine Dysfunktion auffällt [2, 7, 8, 24, 30]. Nach überlebter Sepsis stellen sich nicht selten langanhaltende neurokognitive Defizite ein, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Insbesondere bei älteren Patienten treten diese kognitiven Einschränkungen auf und können persistieren [2, 92]. Aus diesem Grund ist sowohl die rechtzeitige Detektion der SAE essenziell, als auch die Aufklärung des Patienten und der Angehörigen über die möglicherweise zu erwartenden neurokognitiven Einschränkungen nach dem Krankenhausaufenthalt. Bis auf einige Übersichtsarbeiten gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine einheitlichen Empfehlungen oder eine evidenzbasierte Leitlinie zur Detektion und Verlaufsbeurteilung für die SAE, was jedoch sinnvoll und hilfreich wäre, um daraus geeignete diagnostische und therapeutischen Konsequenzen ableiten zu können. Eine systematische Erfassung mittels Fragebogen zur Thematik des Krankheitsbildes existiert bisher weder national noch international. Ebenso liegen keine Studien vor, die die SAE-Diagnostik im klinischen Alltag bereits erfassen.

Ziel dieser Studie ist es daher, den gegenwärtigen Stand der Diagnostik und des Monitorings bei Patienten mit SAE in der klinischen Praxis darzustellen. Anhand dieser Querschnittsstudie wird erfasst, welche Form der SAE-Diagnostik auf deutschen Intensivstationen stattfindet und welche Differenzen möglicherweise im praktischen Vorgehen an einzelnen Standorten in Deutschland existieren. Gesondert wird in dieser Arbeit das aktuelle Vorgehen im Bereich der Intensivmedizin der UMR (universitätsinterne Umfrage) erfasst und diese einem nationalen Vergleich mit anderen intensivmedizinischen Einrichtungen in Deutschland (deutschlandweite Umfrage) unterzogen.

Es wurden folgende Hypothesen formuliert, die strukturiert beantwortet werden sollen:

- (1) Ein standardisiertes und strukturiertes Vorgehen sowohl im Rahmen der Diagnostik als auch beim Monitoring der SAE existiert auf den Intensivstationen bisher nicht.
- (2) Es existiert eine Differenz zwischen verfügbaren und tatsächlich eingesetzten diagnostischen Verfahren.
- (3) Die diagnostischen Möglichkeiten bei SAE werden trotz des Einsatzes als unterschiedlich sinnvoll eingeschätzt.
- (4) Es existieren bei der Diagnostik und beim Monitoring keine Differenzen zwischen der UMR (universitätsinterne Umfrage) und anderen intensivmedizinischen Einrichtungen (deutschlandweite Umfrage).

(5) Der Einsatz der verfügbaren Verfahren zur diagnostischen Verlaufskontrolle der SAE hängt von der Versorgungsstufe der betreffenden Klinik ab.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 STUDIENVORSTELLUNG

Es handelte sich um eine prospektive empirisch-methodische Datenerhebung mithilfe von Online-Fragebögen, um den aktuellen Stand der SAE-Diagnostik und das derzeit angewandte Monitoring zur Überwachung der SAE auf deutschen Intensivstationen zu erfassen. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von Februar bis Mai 2019 statt. Als Studienteilnehmer wurden ärztliche Kolleginnen und Kollegen des intensivmedizinischen Bereichs ausgewählt. Es wurden zwei identische Umfragen für eine lokale und deutschlandweite Befragung mit dem jeweils gleichen Fragenkatalog generiert, welche im Rahmen dieser Promotionsarbeit miteinander verglichen werden. Die erste, universitätsinterne Umfrage, richtete sich hierbei an Intensivmediziner/-innen der Intensivtherapiestationen der UMR. Für die zweite, deutschlandweite Umfrage wurden ärztliche Mitglieder des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Intensivmedizin (WAKI) sowie des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie (WAKNA) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie (DGA) befragt. Eine doppelte Befragung von Mitgliedern in beiden Wissenschaftlichen Arbeitskreisen wurde ausgeschlossen. Eine nachträgliche Zuordnung der abgegebenen Antworten oder Rückverfolgung der Studienteilnehmer war nicht möglich, die Datenschutzrichtlinien wurden eingehalten. Sowohl bei der universitätsinternen, als auch bei der deutschlandweiten Umfrage erhielten alle bereits zuvor angeschriebenen Kolleginnen und Kollegen eine einmalige Erinnerungsmail mit der Bitte um Beantwortung des Fragebogens (siehe Abb.5). Nach Fertigstellung des Fragebogens wurde die Ethikkommission der Universität Rostock zur Studie befragt und ein positives Ethikvotum vor Beginn der Befragung eingeholt (Ethikvotum: Registriernummer: A 2019-0001).

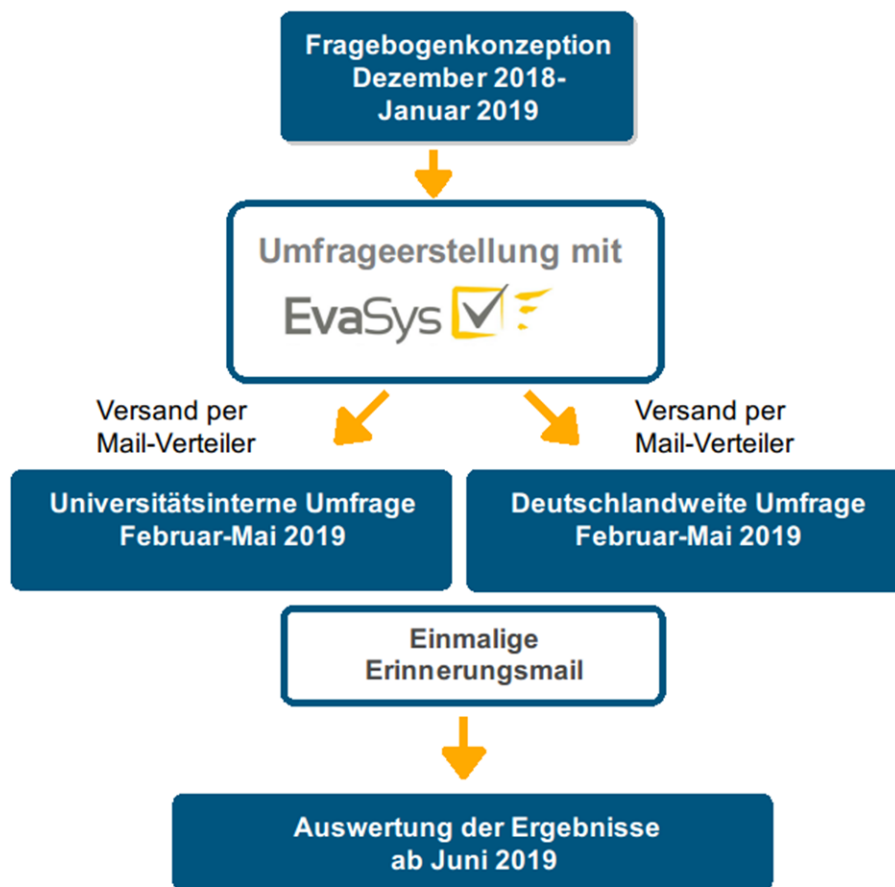


ABBILDUNG 5: ÜBERBLICK VON ENTWICKLUNG BIS AUSWERTUNG DES STUDIENPROZESSES

3.2 INHALTLICHE ENTWICKLUNG DES FRAGEBOGENS

Da zum Zeitpunkt der Entwicklung des Fragebogens keine vergleichbaren Umfragen existierten, erfolgte die Konzeptionierung auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zum Thema SAE. Dabei orientierte sich die Fragenformulierung an für medizinisches Fachpersonal gebräuchlichen Termini.

Der Fragebogen enthielt in der Endversion 26 Items und gliederte sich in vier Teilabschnitte: 1. Einholung der Einwilligung, 2. Erfassung der Basisdaten, 3. Diagnostik der SAE und 4. weiterführende Maßnahmen. Im Rahmen der Einwilligung wurden die Studienteilnehmer auf die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme sowie auf die anonyme Verarbeitung der Daten hingewiesen.

Im Abschnitt „Basisdaten“ wurden grundlegende demografische sowie organisationsstrukturelle Informationen erfasst. Konkret wurde die Lokalisation der Intensivstation des Befragten (Bundesland), die Versorgungsstufe des Krankenhauses, in dem sich die Intensivstation befindet (Grund -und Regelversorgung, Maximalversorgung, Maximalversorgung universitär) so-

wie die berufliche Position und somit klinische Erfahrung des Studienteilnehmers im Krankenhaus (Klinikdirektor/in, Oberarzt/in, Facharzt/in und Assistenzarzt/in) erhoben. Nachfolgend wurde erfasst, ob Diagnostik bei SAE auf der Intensivstation des Befragten überhaupt durchgeführt wird. Weiterführend wurde die Thematisierung der SAE als relevante intensivmedizinische Komplikation in hausinternen Fortbildungen, die Erfassung der SAE als eigenständige Komplikation im Rahmen einer Sepsis, das Vorliegen klinikinterner Standards zum diagnostischen Vorgehen bei SAE sowie die führende fachliche Disziplin bei der Diagnosestellung der SAE erhoben.

Im nachfolgenden Abschnitt der Umfrage wurden die Teilnehmer gebeten, detailliertere Angaben zu den eingesetzten diagnostischen Methoden zur Detektion der SAE mit Angabe von Häufigkeit und Priorität der Einzelmaßnahmen zu machen. Von besonderem Interesse war, welche diagnostischen Maßnahmen von den Teilnehmern im Literaturkontext als sinnvoll erachtet und welche Maßnahmen auf der Intensivstation tatsächlich durchgeführt werden. Des Weiteren wurde konkret nach Anwendungshäufigkeit und bevorzugten Screening-Verfahren bei SAE gefragt. Der Stellenwert von Bildgebung, EEG und Biomarkern zur Diagnostik der SAE gehörte ebenfalls in diesen Teilabschnitt.

Der vierte Abschnitt beinhaltete den Themenkomplex Neuromonitoring sowie weiterführende Fragen zum Umgang mit SAE-Patienten und deren Angehörigen. Zusätzlich wurde nach Forschungstätigkeit zur Thematik SAE, sowie der Dringlichkeit der Erstellung einer Leitlinie zur Diagnosesicherung der SAE gefragt. Die Umfrage schloss mit einem Freifeld für Kommentare und Anregungen des einzelnen Befragten. Der Fragebogen ist im Folgenden einzusehen.

Präzise Einfach-Antwortmöglichkeiten überwogen im Fragebogen, um ein möglichst hohes Maß an Standardisierung und Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Möglichkeit von Mehrfachantworten wurde visuell und nochmals durch separaten schriftlichen Hinweis gekennzeichnet.

Durch das Kommentarfeld wurde die Möglichkeit für offene Fragen und Kommentare gegeben, mit dem Ziel zukünftige Fragebögen weiter zu verbessern.

Fragebogen zur Erfassung des diagnostischen Vorgehens bei Sepsis-assoziiierter Enzephalopathie

UMR Survey Umfrage SAE 2019 Uni Rostock

1. EINWILLIGUNG ZUR TEILNAHME

1.1 Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Ihre Daten werden anonym behandelt, so dass nach der Auswertung kein individueller Rückschluss möglich ist. Die Datenerhebung wird voraussichtlich bis Juni 2019 abgeschlossen sein.

☐ Ja, ich bin einverstanden und möchte an dieser Umfrage teilnehmen.

2. BASISDATEN

2.1 In welchem Bundesland befindet sich Ihre Klinik?

- | | | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Baden-Württemberg | <input type="checkbox"/> Bayern | <input type="checkbox"/> Schleswig-Holstein |
| <input type="checkbox"/> Brandenburg | <input type="checkbox"/> Bremen | <input type="checkbox"/> Niedersachsen |
| <input type="checkbox"/> Hessen | <input type="checkbox"/> Berlin | <input type="checkbox"/> Saarland |
| <input type="checkbox"/> Nordrhein-Westfalen | <input type="checkbox"/> Rheinland-Pfalz | <input type="checkbox"/> Hamburg |
| <input type="checkbox"/> Sachsen | <input type="checkbox"/> Sachsen-Anhalt | |
| <input type="checkbox"/> Thüringen | <input type="checkbox"/> Mecklenburg-Vorpommern | |

2.2 Bitte ordnen Sie Ihre Klinik in eine der folgenden Versorgungsstufen ein:

- ☐ Grundversorgung
- ☐ Schwerpunktversorgung
- ☐ Maximalversorgung
- ☐ Maximalversorgung (Universitätsklinik)

2.3 Welche Position haben Sie in Ihrem Klinikum?

- ☐ Klinikdirektor / Chefarzt
- ☐ Oberarzt
- ☐ Facharzt
- ☐ Weiterbildungsassistent

2.4 Halten Sie die SAE für eine relevante Komplikation beim Intensivpatienten?

- ☐ Ja ☐ Nein

2.5 Gab es bei Ihnen im vergangenen Jahr eine Fortbildung zum Thema SAE?

- ☐ Ja ☐ Nein

2.6 Wird auf Ihrer Intensivstation Diagnostik zur Erfassung der SAE durchgeführt?

- ☐ Ja ☐ Nein

2.7 Gibt es zum jetzigen Zeitpunkt auf Ihrer Intensivstation ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen bei SAE (z.B. eine SOP)?

- ☐ Ja ☐ Nein

2.8 Wer stellt auf Ihrer Intensivstation in der Regel die Verdachtsdiagnose SAE?

- ☐ Anästhesist ☐ Neurologe ☐ Chirurg
- ☐ Internist

3. DIAGNOSTIK DER SAE

3.1 Welche Methoden würden Sie für die Diagnostik der SAE als sinnvoll erachten?

Bitte wählen Sie **alle zutreffenden** Antwortmöglichkeiten aus:

- ☐ Screeningverfahren (z.B. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), Intensive Care Delirium Screening Checkliste (ICDSC))
- ☐ Klinisch-intensivmedizinische Untersuchung
- ☐ Elektroenzephalographie (EEG)
- ☐ Zerebrale Bildgebung (z.B. Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT))
- ☐ Neurologisches Konsil
- ☐ Labordiagnostik und/oder Biomarkerbestimmung im Serum
- ☐ Liquordiagnostik

3.2 Wie häufig würden Sie die von Ihnen angegebenen Methoden zur Detektion der SAE einsetzen?

- ☐ Routinemäßig, bei jedem Patienten
- ☐ Gelegentlich, wenn der Verdacht besteht
- ☐ Selten, nur zur Ausschlussdiagnostik

3.3 Welche Methoden werden auf Ihrer Intensivstation zur Detektion der SAE eingesetzt?

Bitte wählen Sie **alle zutreffenden** Antwortmöglichkeiten aus:

- ☐ Screeningverfahren (z.B. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), Intensive Care Delirium Screening Checkliste (ICDSC))
- ☐ Klinisch-intensivmedizinische Untersuchung
- ☐ Elektroenzephalographie (EEG)
- ☐ Zerebrale Bildgebung (z.B. Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie(MRT))
- ☐ Neurologisches Konsil
- ☐ Labordiagnostik und/oder Biomarkerbestimmung im Serum
- ☐ Liquordiagnostik
- ☐ Keine

3.4 Wie häufig setzen Sie (die von Ihnen angegebenen) Methoden zur Detektion der SAE ein?

- ☐ Routinemäßig, bei jedem Patienten
- ☐ Gelegentlich, wenn der Verdacht besteht
- ☐ Selten, nur zur Ausschlussdiagnostik
- ☐ Gar nicht

3.5 Welches diagnostische Verfahren würden Sie zur Detektion einer SAE zuerst einsetzen?

- ☐ Screeningverfahren (z.B. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), Intensive Care Delirium Screening Checkliste (ICDSC))
- ☐ Klinisch-intensivmedizinische Untersuchung
- ☐ Elektroenzephalographie (EEG)
- ☐ Zerebrale Bildgebung (z.B. Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie(MRT))
- ☐ Neurologisches Konsil
- ☐ Labordiagnostik und/oder Biomarkerbestimmung im Serum
- ☐ Liquordiagnostik

3.6 Wenn Sie ein Screeningverfahren zur Detektion der SAE verwenden würden, um welches würde es sich handeln?

- ☐ Richmond Agitation- Sedation Scale (RASS)
- ☐ Sedation-Agitation Scale (SAS)
- ☐ CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)
- ☐ ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist)
- ☐ Nursing Delirium Screening Scale (Nu-Desc)
- ☐ Delirium Detection Score (DDS)
- ☐ Stanford Proxy Test for Delirium (S-PTD)
- ☐ Assessment test for delirium & cognitive impairment (4AT)

3.7 Wer sollte aus Ihrer Sicht ein Screeningverfahren zur Detektion der SAE vorrangig durchführen?

- ☐ Pflege
- ☐ Arzt

3.8 In welchen zeitlichen Abständen würden Sie ein Screeningverfahren zur Erfassung einer SAE durchführen?

- ☐ Einmal pro Aufenthalt des Patienten
- ☐ Einmal täglich
- ☐ Einmal pro Schicht

3.9 Wenn Sie EEG-Diagnostik bei SAE durchführen würden, wie häufig wäre dies?

- ☐ Einmaliges Ruhe-EEG
- ☐ Mehrfaches Ruhe-EEG in zeitlichen Abständen
- ☐ Kontinuierliches EEG-Verfahren

3.10 Wenn Sie eine zerebrale Bildgebung zur Diagnostik der SAE durchführen würden, welche würden Sie am ehesten zuerst durchführen?

- ☐ Kranielles CT
- ☐ Kranielles MRT

3.11 Wenn Sie Biomarker zur Detektion der SAE verwenden würden, welche wären dies in der Regel?

- ☐ Neuronen-spezifische Enolase (NSE)
- ☐ S100B
- ☐ Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP)
- ☐ Andere

4. WEITERFÜHRENDE MAßNAHMEN

4.1 Welche Konsequenzen bzw. Maßnahmen würden Sie aus den erhobenen diagnostischen Befunden für die weitere Intensivtherapie ableiten?

- ☐ Beginn eines Neuromonitorings (z.B. EEG-Überwachung, Transkranielle Dopplersonographie (TCD), Nahinfrarotspektroskopie (NIRS))
- ☐ Engmaschigere klinisch neurologische Verlaufskontrolle
- ☐ Keine Änderung

4.2 Welche Neuromonitoringverfahren würden Sie bei SAE als sinnvoll erachten?

Bitte wählen Sie **alle zutreffenden** Antwortmöglichkeiten aus:

- ☐ Kontinuierliche EEG-Überwachung
- ☐ Transkranielle Dopplersonographie (TCD)
- ☐ Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)
- ☐ Keine

4.3 Welche Neuromonitoringverfahren werden bei Ihnen auf der Intensivstation durchgeführt?

Bitte wählen Sie **alle zutreffenden** Antwortmöglichkeiten aus:

- ☐ Kontinuierliche EEG-Überwachung
- ☐ Transkranielle Dopplersonographie (TCD)
- ☐ Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)
- ☐ Keine

4.4 Beschäftigen Sie sich an Ihrer Klinik forschungsmäßig mit dem Thema SAE?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

4.5 Erfassen Sie die SAE neben der Sepsis als eigenständige Diagnose des Patienten?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

4.6 Werden Angehörige des Patienten bei Detektion einer SAE über mögliche, auch langfristige neurokognitive Defizite aufgeklärt?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

4.7 Würden Sie eine Leitlinie zur Diagnosesicherung der SAE sinnvoll finden?

- ☐ Ja
- ☐ Nein

4.8 Haben Sie noch Anmerkungen?

3.3 ERSTELLUNG UND DURCHFÜHRUNG DER ONLINEUMFRAGE MIT DER EVALUATIONS- UND UMFRAGESOFTWARE EVASYS

Nach Komplettierung der einzelnen Items erfolgte die Erstellung des Online-Fragebogens mithilfe der an der Universität Rostock verfügbaren und fest etablierten Evaluations- und Umfragesoftware EvaSys® (Version 7.0 Electric Paper Evaluationssysteme GmbH, 21337 Lüneburg, Deutschland). Hierbei handelt es sich um eine anwendungsorientierte Software mit einer intuitiven Benutzeroberfläche. Überschriften und Fragestellungen können einfach in dafür vorgesehenen Textfeldern eingetragen und in entsprechenden Fragegruppen organisiert werden, welche dann im Verlauf der Beantwortung nacheinander vom Umfrageteilnehmer beantwortet werden können. Der Textkörper kann hierbei durch die vielseitigen Optionen eines eigenen Navigationsbereichs editiert werden. Je nach vorgesehener Fragestellung, können die jeweiligen Fragenkomplexe beispielsweise als Single Choice, Multiple Choice oder offene Fragen angelegt werden.

Nach Fertigstellung des Fragenkatalogs bietet das Programm die Möglichkeit, die Umfrage als Papierumfrage, Onlineumfrage oder Hybridumfrage auszugeben. Für die vorliegende Studie wurde das Format der ausschließlich onlinebasierten Umfrage gewählt, da diese Art der Umfragedurchführung zeitgemäß ist und darüber hinaus eine anonymisierte Datenerfassung problemlos ermöglicht. Die ärztlichen Kolleginnen und Kollegen sowohl der universitätsinternen als auch der deutschlandweiten Umfrage wurden via E-Mail nach einer kurzen Studienbeschreibung und Erläuterung der Studienziele zur Teilnahme eingeladen. Über einen angefügten Onlinelink wurden die Studienteilnehmer anschließend direkt zur Umfrage weitergeleitet.

Die Befragung erfolgte anonymisiert, sodass kein Rückschluss auf die Identität des Teilnehmers möglich war. Nach abgeschlossener Datenerfassung konnten die Ergebnisse der Befragung als Excel- oder Statistical Package for the Social Science (SPSS)-Datei ausgegeben werden.

3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (Version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Mittels deskriptiver Statistik wurde ein Großteil der Ergebnisse beschrieben. Unterschiede zwischen kategorialen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat Test bzw. dem Exakten Test nach Fisher berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Ergebnisse unter $p < 0,05$ werden als statistisch signifikant (*) gewertet, $p < 0,01$ als statistisch sehr signifikant (**) und $p < 0,001$ als statistisch hoch signifikant (***). Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte überwiegend mit Histogrammen oder Kreisdiagrammen.

4. ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt 87 ärztliche Kolleginnen und Kollegen der Intensivstationen der UMR (Perioperative Intensivstation, Neurologische Intensivstation, Internistische Intensivstation) im Rahmen der universitätsinternen Umfrage um Studienteilnahme gebeten, wovon 52 den Fragebogen beantworteten. Dies entsprach einer Rücklaufquote von 59,8%. Von den insgesamt 438 zur Teilnahme eingeladenen Kolleginnen und Kollegen des WAKI und des WAKNA im Rahmen der deutschlandweiten Umfrage beantworteten 55 den Fragebogen, was einer Rücklaufquote von 12,6% entspricht. Alle 52 Fragebögen der universitätsinternen Umfrage und alle 55 Fragebögen der deutschlandweiten Umfrage wurden in die Auswertung mit einbezogen und bilden jeweils die Grundgesamtheit der statistischen Auswertung (prozentual jeweils 100% entsprechend).

Nachfolgend werden die Ergebnisse der universitätsinternen und der deutschlandweiten Umfrage zunächst jeweils separat dargestellt und anschließend wird eine vergleichende Auswertung vorgenommen.

4.1 ERGEBNISSE DER UNIVERSITÄTSINTERNEN UMFRAGE – UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

BASISDATEN-UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

Von den 52 Intensivmedizinern/innen waren 21,2% (11/52) Oberärzte/innen, 42,2% (22/52) Fachärzte/innen und 36,5% (19/52) Weiterbildungsassistenten/innen. Alle Teilnehmer halten die SAE für eine relevante Komplikation beim Intensivpatienten. Ein Fünftel (20%, 10/50) der Befragten nahm im letzten Jahr vor Befragung an einer Fortbildung zum Thema SAE teil. 72,5% (37/51) der Befragten an der UMR gaben an, dass auf ihrer Intensivstation keine Diagnostik zur Erfassung der SAE durchgeführt wird und auch kein strukturiertes diagnostisches Vorgehen im Sinne einer Standard Operating Procedure (SOP) bei SAE (94,2%, 49/52) existiert (Tabelle 1).

TABELLE 1: ZUSAMMENGEFASSTE BASISDATEN AUS DEM FRAGEBOGEN ZUR SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE) AN DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK (UMR)

SAE				
	Ja		Nein	
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)
Halten Sie die SAE für eine relevante Komplikation beim Intensivpatienten?	52/52	100	0/52	0
Gab es eine Fortbildung im letzten Jahr zum Thema SAE?	10/50	20	40/50	80
Wird Diagnostik im Allgemeinen zur SAE durchgeführt?	14/51	27,5	37/51	72,5
Gibt es ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen?	3/52	5,8	49/52	94,2

DIAGNOSTIK DER SAE – UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

Tabelle 2 präsentiert die Häufigkeiten der eingesetzten Methoden zur Diagnostik der SAE, wobei mehrere Antwortmöglichkeiten ausgewählt werden konnten. Dabei wurde in einer Frage nach der als sinnvoll erachteten diagnostischen Methode und in einer weiteren nach der tatsächlich praktizierten diagnostischen Methode auf der Intensivstation gefragt. Unter allen diagnostischen Methoden bei SAE erachteten die meisten Befragten (80,8%, 42/52) Delirscreening-Verfahren (z. B. CAM-ICU oder ICDSC) und die klinisch-neurologische Untersuchung (92,3%, 48/52) im Rahmen der SAE-Diagnostik als sinnvoll. Etwa die Hälfte der Teilnehmer (44,2%, 23/52) hielten die zerebrale Bildgebung in Form eines CTs oder MRTs für sinnvoll, 57,7% ein neurologisches Konsil (30/52). Zwanzig von 52 Befragten werteten ein EEG zur SAE-Diagnostik als sinnvoll (38,5%, 20/52).

Laborchemische Untersuchungen und Liquordiagnostik werden von 23,1% (12/52) der Befragten, Biomarkerbestimmung werden von 21,1% (11/52) als sinnvolle diagnostische Mittel bei SAE angesehen. Bezüglich der Häufigkeit würden o.g. diagnostische Methoden von den Befragten nicht routinemäßig, sondern nur bei klinischem Verdacht auf eine SAE durchgeführt werden (80,8%, 42/52).

Die Befragung nach tatsächlich angewandten diagnostischen Verfahren brachte folgende Ergebnisse. Die klinisch-neurologische Untersuchung wird am häufigsten zur Diagnostik der SAE herangezogen (82,7%, 43/52), gefolgt von zerebralen Bildgebungsverfahren (48,1%, 25/52), neurologischem Konsil (48,1%, 25/52) und EEG (30,8%, 16/52). Liquordiagnostik wird selten realisiert (17,3%, 9/52). Sechs von 52 Befragten (11,5%) gaben an, im klinischen Alltag

keine SAE Diagnostik durchzuführen (11,5%, 6/52).

Der statistische Vergleich zwischen als sinnvoll erachteten Verfahren und tatsächlich eingesetzten diagnostischen Methoden zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich der Screening-Verfahren 42/52 vs. 19/52, $p < 0,001$, Abb. 6). Für die anderen Verfahren ergab sich kein relevanter Unterschied (Tab. 2).

TABELLE 2: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE); EEG ELEKTROENZEPHALOGRAMM

Unterschiede zwischen sinnvoll gehaltener und tatsächlich praktizierter SAE Diagnostik					
SAE Diagnostik:	als sinnvoll erachtet		tatsächlich praktiziert		p-Wert
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)	
Screeningverfahren	42/52	80,8	19/52	36,5	<0,001
klinische Untersuchung	48/52	92,3	43/52	82,7	0,14
EEG	20/52	38,5	16/52	30,8	0,41
zerebrale Bildgebung	23/52	44,2	25/52	48,1	0,7
Neurologisches Konsil	30/52	57,7	25/52	48,1	0,33
Labordiagnostik u. Biomarker	12/52	23,1	7/52	13,5	0,2
Liquordiagnostik	11/52	21,2	9/52	17,3	0,62
Keine			6/52	11,5	

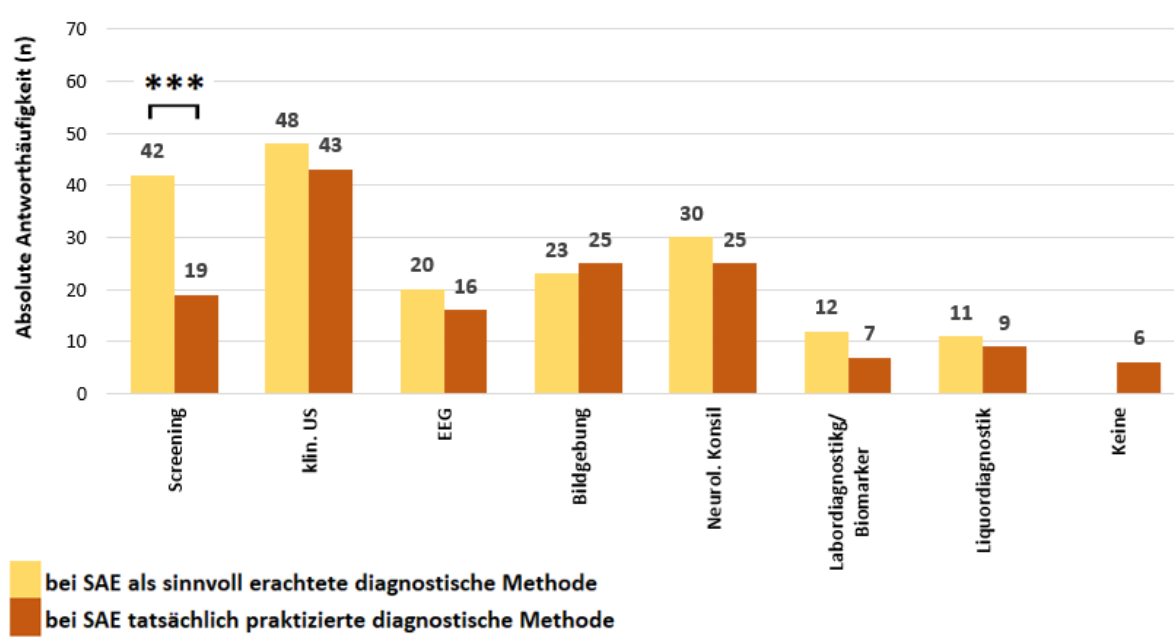


ABBILDUNG 6: GRAPHISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SAE. EEG ELEKTROENZEPHALOGRAMM, KLIN.US KLINISCHE UNTERSUCHUNG, NEUROL. KONSIL NEUROLOGISCHES KONSIL *** $p < 0,001$

Mit welcher Häufigkeit diagnostische Methoden in Bezug auf SAE im Allgemeinen zum einen angewandt und zum anderen für sinnvoll gehalten wurden, wird in Tabelle 3 dargestellt. Hierbei wird ersichtlich, dass Diagnostiken überwiegend bei Verdacht durchgeführt (69,2%, 36/52) und auch für sinnvoll erachtet werden (80,8%, 42/52). Die routinemäßige Anwendung aller diagnostischer Methoden findet kaum statt (3,8%, 2/52). Ein Viertel der Befragten nutzt diagnostische Methoden zum Ausschluss der SAE (17,3%, 9/52) oder gar nicht (9,6%, 5/52).

TABELLE 3 ÜBERSICHT ÜBER DIE ANTWORTHÄUFIGKEIT VON DIAGNOSTIK DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE)

Anwendungshäufigkeit von Diagnostik bei SAE		
Wie häufig erachten Sie es als sinnvoll, verschiedene Methoden zur Detektion der SAE einzusetzen?		
	Absolut (n)	Relativ (%)
Routinemäßig, bei jedem Patienten	6/52	11,5
Gelegentlich, wenn der Verdacht besteht	42/52	80,8
Selten, nur zur Ausschlussdiagnostik	4/52	7,7
Wie häufig setzten Sie die Diagnostik zur SAE ein?		
	Absolut (n)	Relativ (%)
Routinemäßig, bei jedem Patienten	2/52	3,8
Gelegentlich, wenn der Verdacht besteht	36/52	69,2
Selten, nur zur Ausschlussdiagnostik	9/52	17,3
Gar nicht	5/52	9,6

Die diagnostischen Methoden initial bei SAE-Verdacht werden in Tabelle 4 dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass der Großteil der Befragten (68,6% 35/51) mit einer klinisch-neurologischen Untersuchung beginnt.

Ein Fünftel bevorzugt Screening-Verfahren als erste diagnostische Methode (21,6% 11/51). Weitere diagnostische Maßnahmen, wie das zu Rate ziehen eines neurologischen Konsiliarius (5,9%, 3/51), die zerebrale Bildgebung (2%, 1/51) oder das EEG (2%, 1/51) werden selten bei SAE-Verdacht durchgeführt.

TABELLE 4: ÜBERSICHT ÜBER ZUERST DURCHFÜHRTE DIAGNOSTIK ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE); EEG ELEKTROENZEPHALOGRAMM

Initiale Diagnostik bei SAE		
<u>Erstes diagnostisches Verfahren zur Detektion der SAE ?</u>		
	Absolut (n)	Relativ (%)
Screeningverfahren	11/51	21,6
klinische Untersuchung	35/51	68,6
EEG	1/51	2
zerebrale Bildgebung	1/51	2
Neurologisches Konsil	3/51	5,9
Labordiagnostik u. Biomarker	0/51	0
Liquordiagnostik	0/51	0

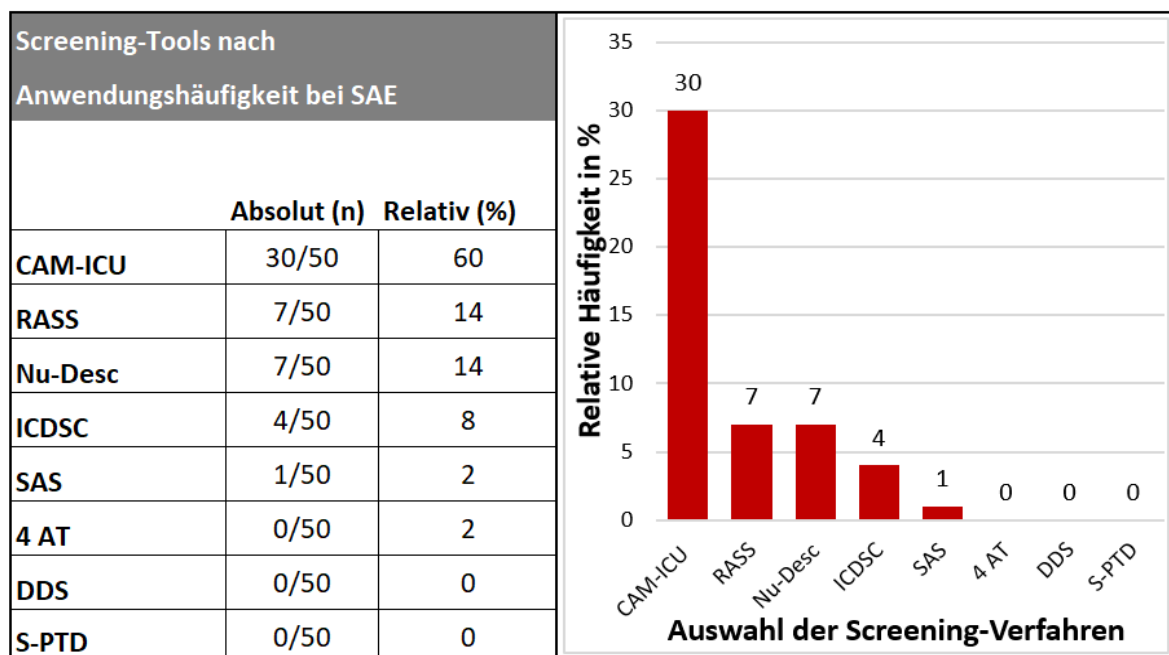


ABBILDUNG 7: ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄUFIGKEIT ANGEWANDTER DELIRSCREENING-VERFAHREN ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE), CAM-ICU CONFUSION ASSESSMENT METHOD FOR INTENSIVE CARE UNIT, RASS RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE, Nu-Desc NURSING DELIRIUM SCREENING SCALE, ICDSC INTENSIVE CARE DELIRIUM SCREENING CHECKLIST, SAS SEDATION AGITATION SCALE, 4 AT 4 AT SCORE, DDS DELIRIUM DETECTION SCORE, S-PTD STANDFORD PROXY TEST FOR DELIRIUM

Eine weitere Frage bezog sich auf die Auswahl der Screening-Verfahren im Einzelnen. Unter den aufgeführten Delirscreening-Verfahren wurde von 30/50 (60%) Befragten der CAM-ICU ausgesucht. RASS und Nu-Desc wurden vereinzelt ausgewählt (je 14%, 7/50), gefolgt von ICDSC (8%, 4/50). SAS und 4 AT kommen sehr selten zum Einsatz (je 2%, 1/50), DDS und S-PTD werden nicht genutzt (Abb.7).

Die Durchführung von Screening-Maßnahmen sollten laut den Befragten überwiegend vom ärztlichen Personal ausgeführt werden (53,8% 28/52), laut 24/52 (46,2%) der Befragten vom Pflegepersonal. Screening-Verfahren werden in der Regel bei 61,5% (32/52) einmal am Tag angewandt (24 h), ca. ein Drittel (34,6% 18/52) screent einmal pro Schicht (alle 8 Stunden). Ein einmaliges Screening pro Aufenthalt des Patienten wird von 2/50 (3,8%) der Befragten an der UMR als angemessen angesehen.

Besteht die Indikation eines EEGs zur weiterführenden SAE-Diagnostik, erfolgen bei 54,9% der Befragten (28/51) mehrfache Ruhe-EEGs in zeitlichen Abständen. Das einmalige Ruhe-EEG bevorzugen 43,1% der Befragten (22/51) und 2% (1/51) würden ein kontinuierliches EEG anwenden (Abb. 8).

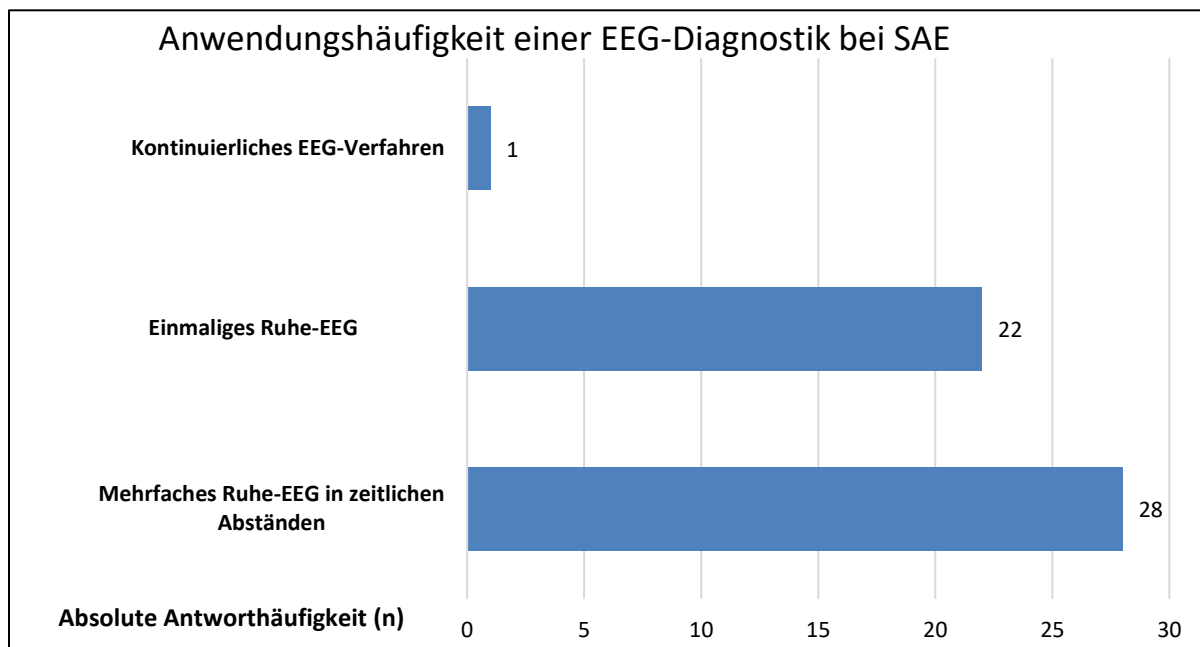


ABBILDUNG 8: ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT EINER EEG-DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE), EEG ELEKTROENZEPHALOGRAMM

Bei einer Indikation zur zerebralen Bildgebung bevorzugen 53,8% (28/52) eine kranielle Magnetresonanztomographie (cMRT) gegenüber 46,2% (24/52), die sich für eine kranielle Computertomographie (cCT) entscheiden (Abb. 9).

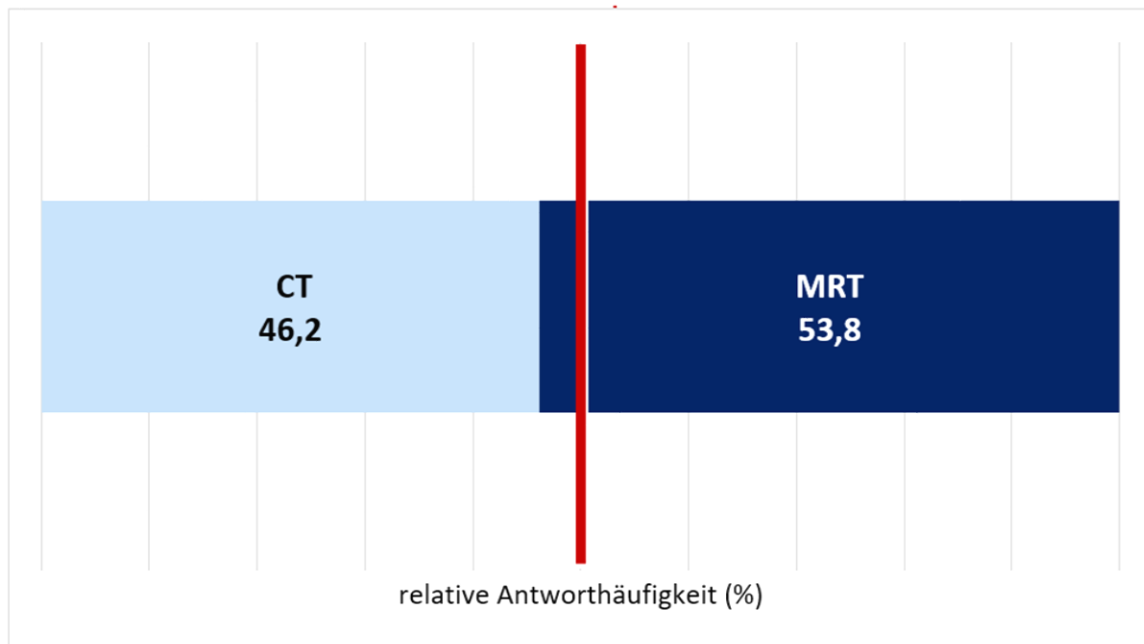


ABBILDUNG 9: ÜBERSICHT ÜBER DIE ENTSCHEIDUNG ZEREBRALER BILDGEBUNGSVERFAHREN BEI SAE, DARGESTELLT IN EINEM BALKEN, *CT* COMPUTERTOMOGRAPHIE; *MRT* MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE, ROTE LINIE MARKIERT 50 PROZENT

Bezüglich der Biomarkerdiagnostik bei SAE wählten 35,6% (16/45) der Teilnehmer die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) aus. Das Kalzium-bindende Protein B aus der Proteinfamilie S100 (S100B) wird von 11/45 (24,4%) bestimmt. Wenige Kollegen (6,7% 3/45) bestimmen das Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP). Andere, nicht näher spezifizierte Biomarker, würden von 15/45 (33,3%) der Befragten bestimmt werden (Abb. 10).

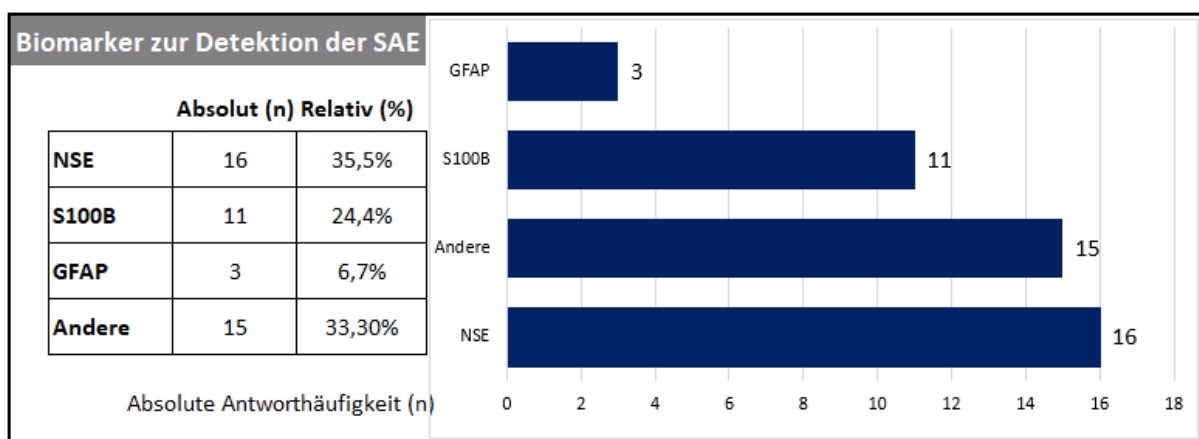


ABBILDUNG 10: BIOMARKER ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE); *NSE* NEURONEN SPEZIFISCHE ENOLASE; *S100B* PROTEIN B AUS DER PROTEINFAMILIE S100; *GFAP* GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN

NEUROMONITORING BEI SAE-UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

Apparative Neuromonitoring-Verfahren können zur Überwachung neurologischer Zustandsveränderungen bei einer bereits diagnostizierten SAE eingesetzt werden. Ein weiterführendes

apparatives Neuromonitoring würden 21,2% (11/52) der Befragten beginnen. Dagegen würden 40/52 (79,9%) der Befragten eine engmaschige klinische Untersuchung zur weiteren Verlaufskontrolle durchführen.

Entsprechend der Verfügbarkeit diagnostischer Monitoring-Verfahren bei SAE wurde erfragt, ob im Rahmen des apparativen Neuromonitorings Diskrepanzen zwischen tatsächlich durchgeführtem Neuromonitoring und für sinnvoll erachteten Verfahren bestehen würden.

Auf den Intensivstationen der UMR gaben 44,2% (23/52) an, eine Transkranielle Dopplersonographie (TCD), 36,5% (19/52) ein kontinuierliches EEG (cEEG) und 32,7% (17/52) eine Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) als Neuromonitoring bei Patienten mit SAE anzuwenden. Ein etwa gleich großer Anteil der Befragten (36,5%, 19/52) gab an, kein apparatives Neuromonitoring auf ihrer Intensivstation bei SAE anzuwenden (Tab.5 & Abb. 11). Im Vergleich dazu halten deutlich weniger Befragte TCD und NIRS für ein sinnvolles Neuromonitoring bei SAE (TCD 1,5%, 7/52 $p=0,005$, NIRS 7,7%, 4/52 $p=0,002$). Hier ist ein signifikanter Unterschied erkennbar. Kontinuierliche EEG-Verfahren werden hingegen ebenso häufig im klinisch-intensivmedizinischen Alltag angewandt (36,5%, 19/52) wie von den Befragten für sinnvoll gehalten (36,5%, 19/52, $p=1$). In Tabelle 5 und Abbildung 11 sind die Ergebnisse im Überblick dargestellt.

TABELLE 5: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH DURCHFÜHRTEN APPARATIVEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE) cEEG KONTINUIERLICHES ELEKTROENZEPHALOGRAMM, TCD TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE, NIRS NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE *** $p<0,001$

Neuromonitoring bei SAE: Unterschiede zwischen sinnvoll erachtetem und tatsächlich praktiziertem Neuromonitoring					
	Für sinnvoll gehalten		Tatsächlich durchgeführt		
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)	p-Wert
cEEG	19/52	36,5	19/52	36,5	1
TCD	7/52	13,5	23/52	44,2	0,005
NIRS	4/52	7,7	17/52	32,7	0,002
kein	26/52	50	19/52	36,5	0,17

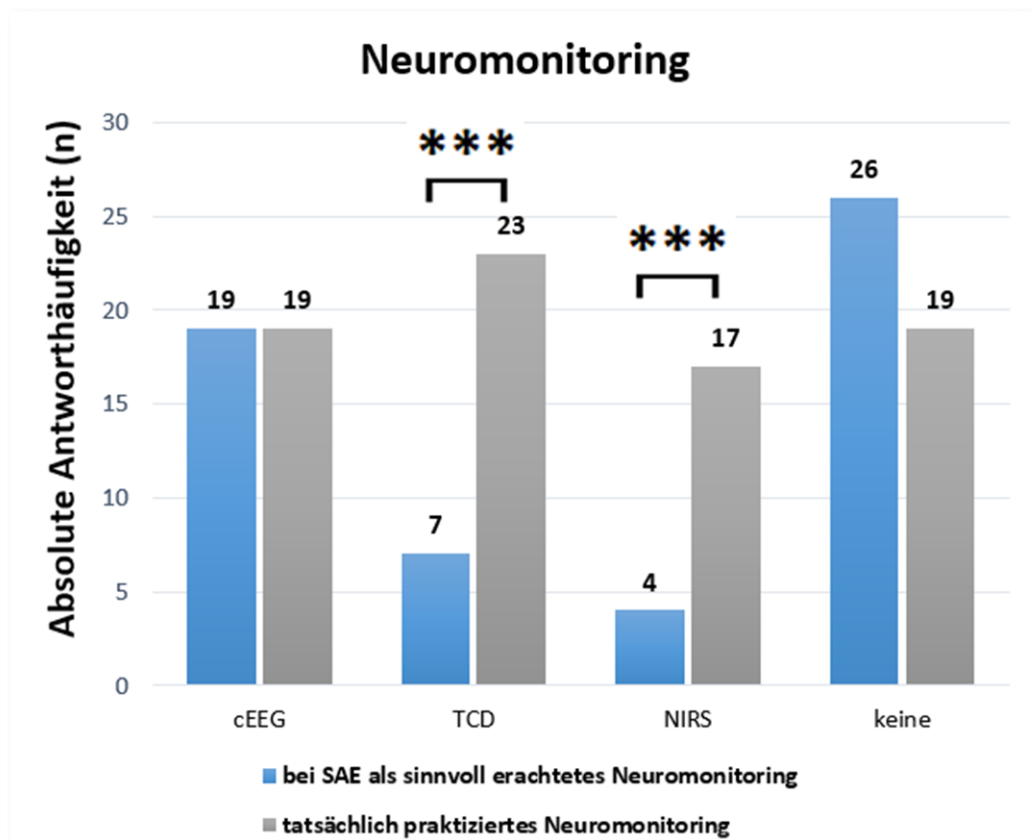


ABBILDUNG 11: GRAPHISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETEN UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE); *cEEG* KONTINUIERLICHES ELEKTROENZEPHALOGRAMM, *TCD* TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE, *NIRS* NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE, *** $p < 0,001$

WEITERFÜHRENDE FRAGEN

Etwa die Hälfte aller Befragten (49%, 25/52) gaben an, die SAE als eigenständige Komplikation im Rahmen einer Sepsis zu erfassen. Eine Aufklärung von Angehörigen über mögliche langfristige neurokognitive Defizite des Erkrankten findet laut dieser Studie bei etwa der Hälfte der befragten Kollegen statt (42,3%, 22/52).

Knapp ein Drittel aller Befragten (31,4%, 16/52) beschäftigt sich forschungsmäßig mit dem Thema SAE. Die Mehrheit der Studienteilnehmer würde die Erstellung einer evidenzbasierten Leitlinie zum Thema Diagnostik und Neuromonitoring der SAE als sinnvoll ansehen (90,2%, 46/52).

4.2 ERGEBNISSE DER DEUTSCHLANDWEITEN UMFRAGE

Insgesamt nahmen 55 ärztliche Kolleginnen und Kollegen mit regelmäßiger Tätigkeit in der Intensivmedizin (12,6% 55/438) aus 13 Bundesländern der Bundesrepublik Deutschland an dieser Studie teil (Abb.12). Das Saarland, Sachsen und Bremen mit Bremerhaven waren durch fehlende Antworten bei der Befragung nicht vertreten (rot markiert).

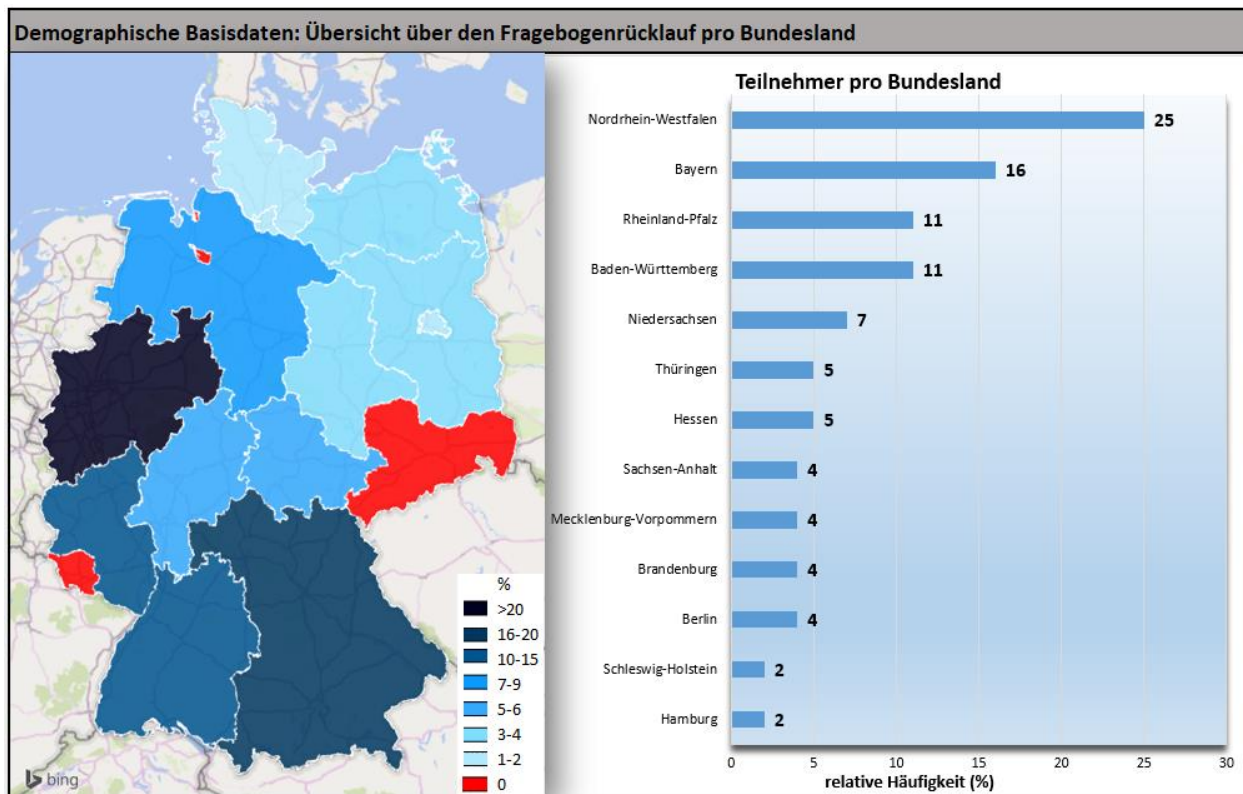


ABBILDUNG 12: ÜBERSICHT ÜBER DEN FRAGEBOGENRÜCKLAUF PRO BUNDESLAND IN DER DEUTSCHLANDWEITEN UMFRAGE, ROT: KEINE TEILNAHME

Von diesen Teilnehmern war etwa die Hälfte der Befragten (54,5%, 30/55) an Universitätskliniken tätig. Die andere Hälfte der Befragten war an einem Krankenhaus der Maximalversorgung (nicht-universitär) (12,7%, 7/55), der Schwerpunktversorgung (27,3%, 15/55) und der Grundversorgung (5,5%, 3/55) tätig (Abb.13).

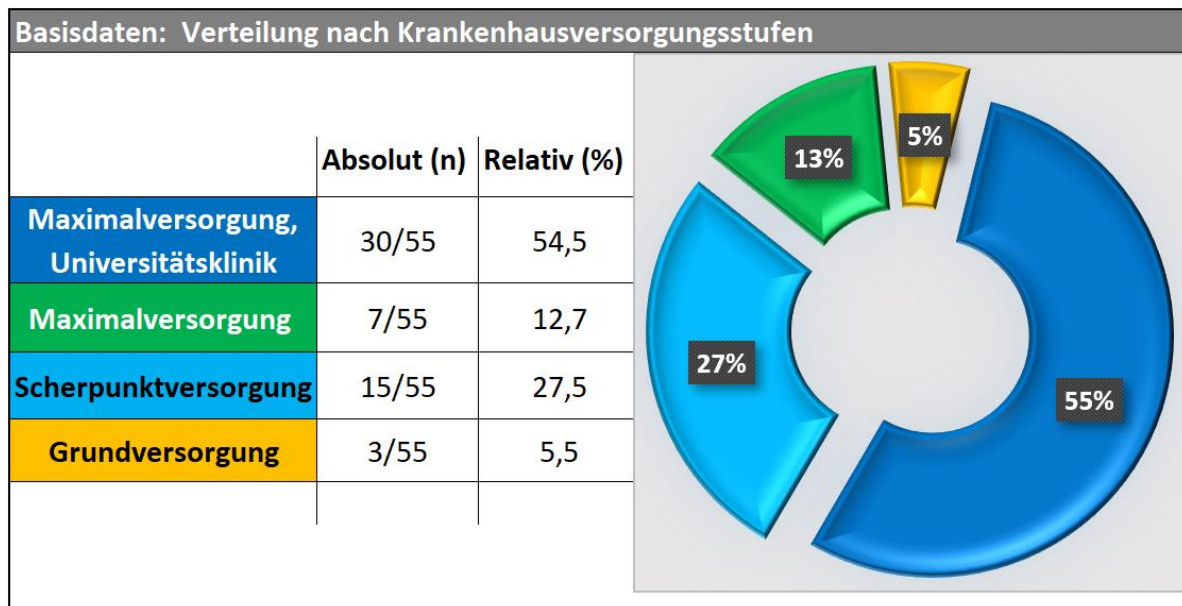


ABBILDUNG 13: BASISDATEN: ÜBERSICHT ÜBER TEILNEHMER NACH KRANKENHAUSVERSORGUNGSSTUFEN

Der Weiterbildungsstand bzw. die berufliche Position innerhalb der Klinik verteilen sich wie folgt: 20% (11/55) waren als Chefarzte/innen, 70,9% (39/55) als Oberärzte/innen und 7,3% (4/55) als Fachärzte/innen tätig. Zum Zeitpunkt der Umfrage waren 1,8% (1/55) der Befragten als Weiterbildungsassistenten/innen tätig.

Nachfolgend wurden die Teilnehmer der deutschlandweiten Umfrage zu wichtigen allgemeinen Informationen der Thematik SAE gefragt. Hierbei wurde u.a. die gezielte SAE-Diagnostik, das strukturierte diagnostische Vorgehen und die Fortbildungen erhoben. Die SAE wird von allen Teilnehmern als relevante Komplikation beim Intensivpatienten eingeschätzt (100%, 55/55). Fortbildungen zum Thema SAE fanden im letzten Jahr vor Befragung bei 16,7% (9/54) der Befragten statt. Sechszunddreißig von 55 (65,5%) gaben an, eine gezielte Diagnostik, gleich welcher Art, zur Erfassung der SAE durchzuführen.

Bei 21,8% (12/55) der Befragten existieren eigene klinikintern standardisierte diagnostische Vorgehensweisen. Dagegen gaben 78,2%, 43/55 der Befragten an, bisher auf keine standardisierten Vorgehensweisen auf der Intensivstation zurückgreifen zu können (Tab.6). 92,7% (51/55) der Befragten gaben an, dass ein Anästhesist die Verdachtsdiagnose SAE auf der Intensivstation stellt, zu 5,5% (3/55) ein Neurologe, zu 1,5% (1/55) ein Internist.

TABELLE 6: ALLGEMEINE BASISDATEN ZUR SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE)

SAE				
	Ja		Nein	
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)
Halten Sie die SAE für eine relevante Komplikation beim Intensivpatienten?	55/55	100	0/55	0
Gab es eine Fortbildung im letzten Jahr zum Thema SAE?	9/54	16,7	45/54	83,3
Wird Diagnostik im Allgemeinen zur SAE durchgeführt?	36/55	65,5	19/55	34,5
Gibt es ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen?	12/55	21,8	43/55	78,2

DIAGNOSTIK DER SAE - DEUTSCHLANDWEIT

Unter den aufgeführten Möglichkeiten zur Diagnostik der SAE hielten die Befragten die klinisch-neurologische Untersuchung (94,5%, 52/55) und Delirscreening-Verfahren (92,7%, 51/55) für sinnvoll. Zerebrale Bildgebungsverfahren wurden von 40% (22/55), das neurologische Konsil von 45,5% (25/55), die Labordiagnostik inkl. der Biomarkerbestimmung im Serum von 38,2% (21/55) der Befragten als sinnvolle Diagnostik angesehen. Als diagnostische Methoden sahen 29,1% (16/55) das EEG und 23,6% (13/55) die Durchführung von Liquordiagnostik bei SAE als sinnvoll an.

Mehr als die Hälfte aller Teilnehmer würden die o. g. diagnostischen Methoden nur gelegentlich im Falle eines Verdachtes auf SAE anwenden (56,4% 31/55). 41,8% (31/55) der Befragten würden diese routinemäßig bei jedem Patienten einsetzen.

Nach der Vorstellung der Umfrageergebnisse, welche die theoretisch als sinnvoll angesehenen diagnostischen Methoden wiedergeben, werden im Folgenden die tatsächlich in der klinischen Praxis angewandten Methoden dargestellt.

Im intensivmedizinischen Alltag wird überwiegend auf Screening-Verfahren (90,9%, 50/55) und die klinisch-neurologische Untersuchung (89,1%, 49/55) bei Verdacht auf eine SAE zurückgegriffen. Zerebrale Bildgebungsverfahren (47,3%, 26/55) und das Hinzuziehen eines Neurologen im Rahmen eines neurologischen Konsils (50,9%, 28/55) nutzen etwa die Hälfte bei SAE, gefolgt von Labordiagnostik inklusive Biomarker- (27,3%, 15/55), EEG- (25,5%, 14/55) und Liquordiagnostik (21,8%, 12/55).

Es zeigen sich in dieser deutschlandweiten Umfrage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den als sinnvoll erachteten diagnostischen Methoden und der tatsächlich angewandten Diagnostik auf den Intensivstationen in Deutschland (siehe Abb. 14 & Tab. 7).

TABELLE 7: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE); *KLIN. UNTERSUCHUNG* KLINISCHE UNTERSUCHUNG; *EEG* ELEKTROENZEPHALOGRAMM

Unterschiede zwischen sinnvoll gehaltener und tatsächlich praktizierter SAE Diagnostik					
SAE Diagnostik:	als sinnvoll erachtet		tatsächlich praktiziert		p-Wert
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)	
Screeningverfahren	51/55	92,7	50/55	90,9	0,73
klin. Untersuchung	52/55	94,5	49/55	89,1	0,3
EEG	16/55	29,1	14/55	25,5	0,67
zerebrale Bildgebung	22/55	40	26/55	47,3	0,44
Neurologisches Konsil	25/55	45,5	28/55	50,9	0,57
Labordiagnostik u. Biomarker	21/55	38,2	15/55	27,3	0,22
Liquordiagnostik	13/55	23,6	12/55	21,8	0,82

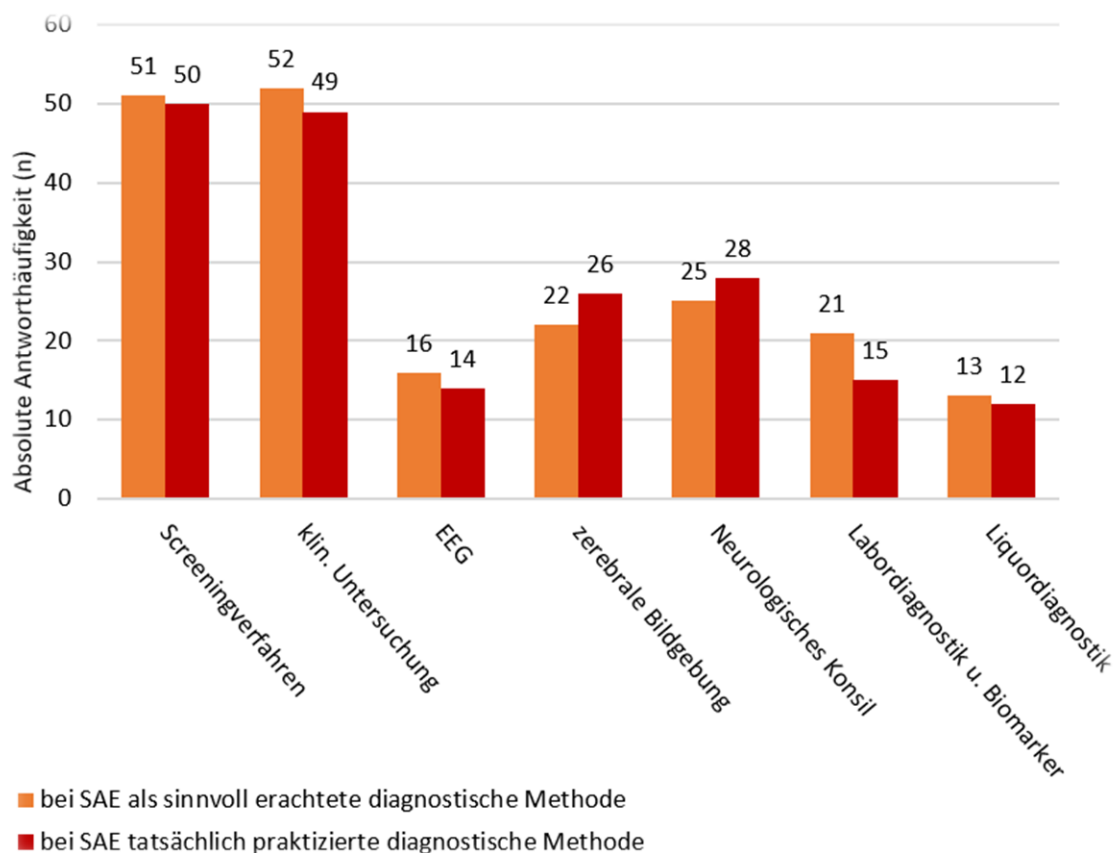


ABBILDUNG 14: ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETE UND TATSÄCHLICH PRAKTIZIERTE DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE), *KLIN. UNTERSUCHUNG* KLINISCHE UNTERSUCHUNG; *EEG* ELEKTROENZEPHALOGRAMM

In der Praxis werden diese diagnostischen Methoden größtenteils gelegentlich durchgeführt, wenn der Verdacht auf SAE (61,1%, 33/54) besteht. Im Gegensatz dazu führen 31,5% (17/54) routinemäßig die Diagnostik zur Detektion der SAE bei jedem Patienten durch, die Minderheit der Befragten nur zur Ausschlussdiagnostik (7,4%, 4/54) (Tab. 8).

TABELLE 8: ÜBERSICHT ZUR ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE)

Anwendungshäufigkeit von Diagnostik bei Sepsis-assoziiierter Enzephalopathie		
Wie häufig erachten Sie es als sinnvoll, verschiedene Methoden zur Detektion der SAE einzusetzen?		
	Absolut (n)	Relativ (%)
Routinemäßig, bei jedem Patienten	23/55	41,8
Gelegentlich, wenn der Verdacht besteht	31/55	56,4
Selten, nur zur Ausschlussdiagnostik	1/55	1,8
Wie häufig setzten Sie die Diagnostik zur SAE ein?		
	Absolut (n)	Relativ (%)
Routinemäßig, bei jedem Patienten	17/54	31,5
Gelegentlich, wenn der Verdacht besteht	33/54	61,1
Selten, nur zur Ausschlussdiagnostik	4/54	7,4
Gar nicht	0/54	0

Zur Detektion der SAE werden Delirscreening-Verfahren (49,1%, 27/55) und die klinisch-neurologische Untersuchung (40%, 22/55) präferiert. Andere diagnostische Methoden in der Erst-Diagnostik der SAE, wie die zerebrale Bildgebung (0%, 0/55), das neurologische Konsil (3,6%, 2/55), die Labordiagnostik inkl. Biomarkerbestimmung im Serum (1,8% 1/55) oder die Liquordiagnostik (1,8%, 1/55) werden weniger häufig eingesetzt (Tab.9).

TABELLE 9: ÜBERSICHT ÜBER ZUERST DURCHGEFÜHRTE DIAGNOSTIK ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE); EEG ELEKTROENZEPHALOGRAMM

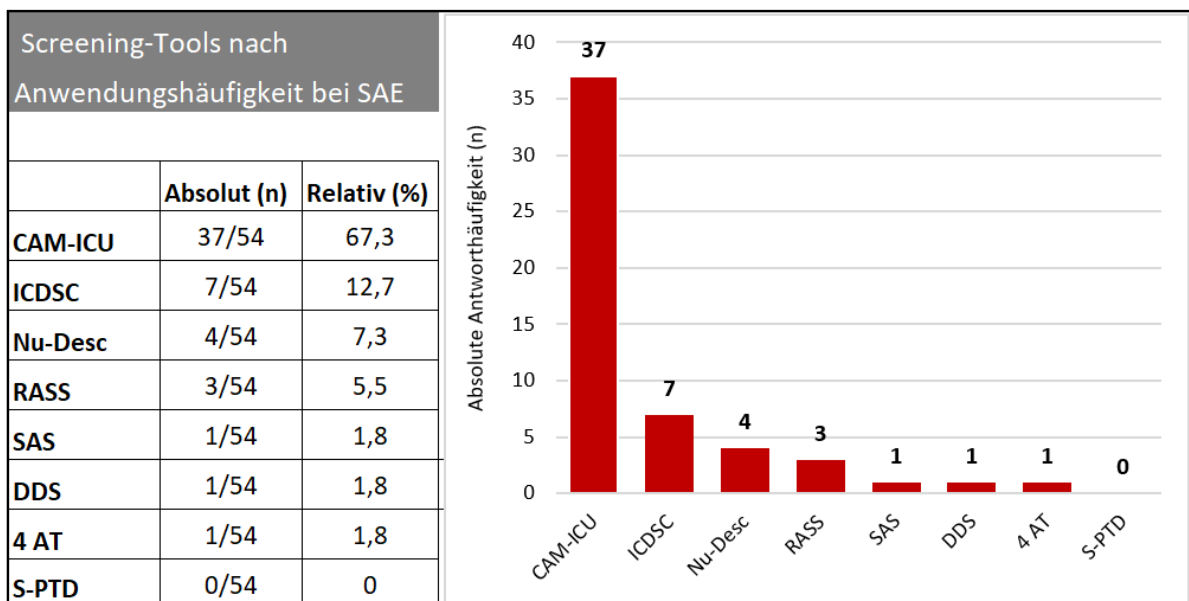
Initiale Diagnostik bei SAE		
Erstes diagnostisches Verfahren zur Detektion der SAE ?		
	Absolut (n)	Relativ (%)
Screeningverfahren	27/55	49,1
klinische Untersuchung	22/55	40
EEG	2/55	3,6
zerebrale Bildgebung	0/55	0
Neurologisches Konsil	2/55	3,6
Labordiagnostik u. Biomarker	1/55	1,8
Liquordiagnostik	1/55	1,8

Werden Delirscreening-Verfahren zur Detektion der SAE in Betracht gezogen, wird überwiegend der CAM-ICU (67,3%, 37/54) genutzt. Weniger häufig wird die ICDSC (12,7%, 7/54) bei SAE verwendet, der Nu-Desc bei 7,3% (4/54), die RASS bei 5,5% (3/54), die SAS bei 1,8% (1/54), die DDS bei 1,8% (1/54) und der 4 AT bei 1,8% (1/54) (Abb. 15).

Auf die Fragestellung, ob das ärztliche oder das pflegerische Fachpersonal das Screening auf eine SAE am ehesten durchführen sollte, zeigte sich bei fast gleicher Antwortverteilung keine eindeutige Tendenz (Pflege: 49,1% 27/55; Arzt: 50,9%, 28/55).

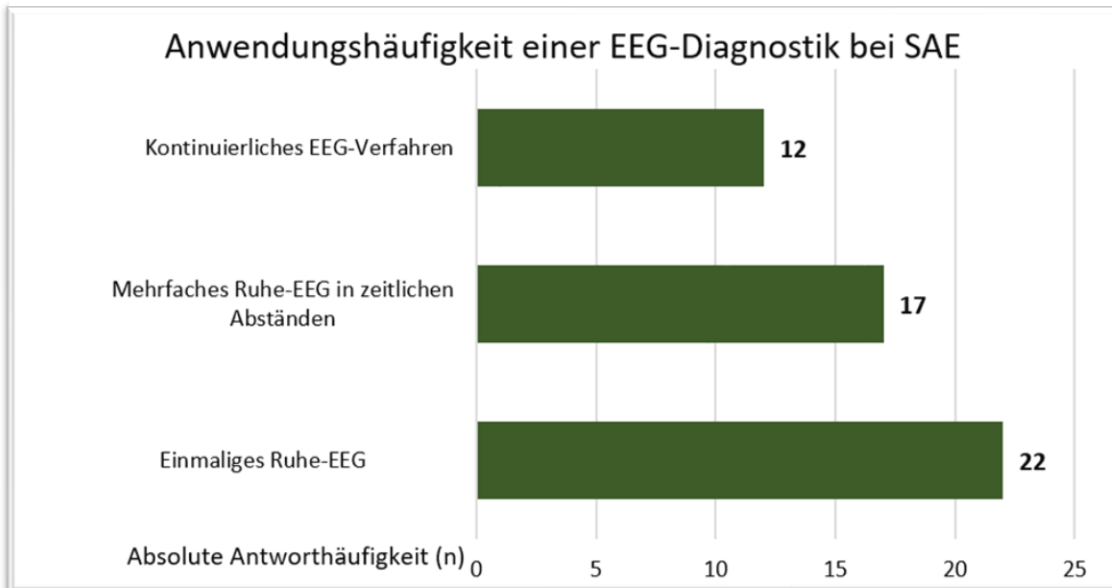
Regelmäßige Wiederholungen des Screening-Verfahrens mindestens einmal pro Tag (alle 24 Stunden) zur Beurteilung des Verlaufs sind allen Teilnehmern wichtig (100%, 55/55), der Großteil der Befragten führt diese sogar einmal pro Schicht durch (65,5%, 36/55). Einmaliges Screening auf SAE pro Aufenthalt des Patienten vertritt demnach kein Studienteilnehmer (0%, 0/55).

ABBILDUNG15: ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄUFIGKEIT ANGEWANDTER DELIRSCREENING-VERFAHREN ZUR DETEKTION DER SEPSIS-ASSOZIIERTEN ENZEPHALOPATHIE (SAE); *CAM-ICU* CONFUSION ASSESSMENT METHOD FOR INTENSIVE CARE UNIT; *ICDSC* INTENSIVE CARE DELIRIUM SCREENING CHECKLIST; *Nu-Desc* NURSING DELIRIUM SCREENING SCALE; *RASS* RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE; *SAS* SEDATION-AGITATION-SCALE; *DDS* DELIRIUM DETECTION SCORE; *4 AT* 4AT SCORE; *S-PTD* STANFORD-PROXY TEST FOR DELIRIUM



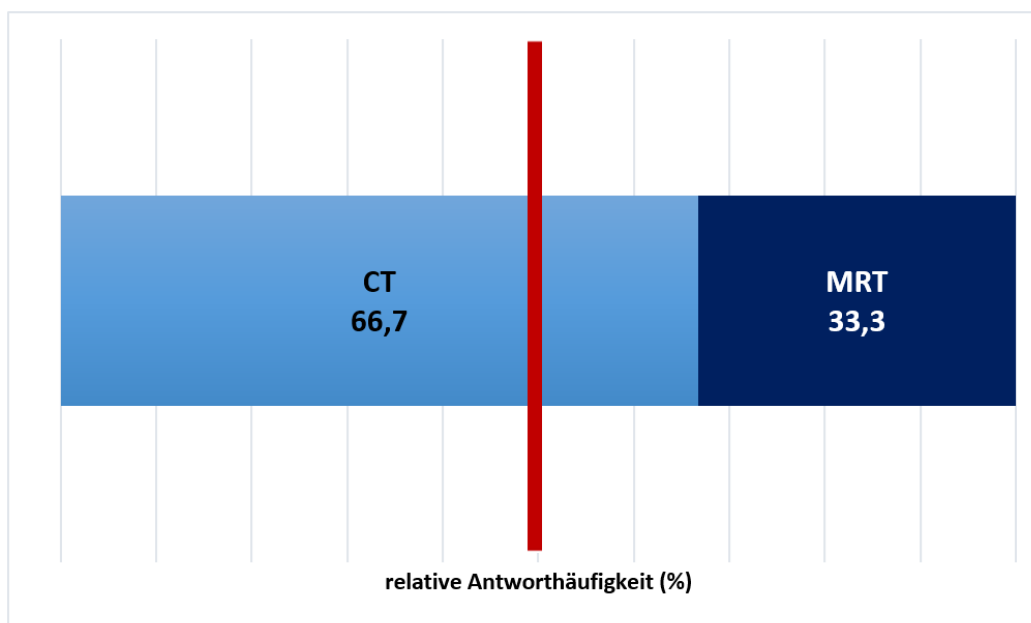
Die Befragten auf deutschen Intensivstationen gaben an, dass ein einmaliges Ruhe-EEG bei 43,1% (22/51), dass mehrfache Ruhe-EEGs in zeitlichen Abständen bei 33,3% (17/51) und das kontinuierliche EEG-Verfahren bei 23,5% (12/51) der Befragten angewandt wurden (Abb.16).

ABBILDUNG 16: ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT DER EEG-DIAGNOSTIK BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE); EEG ELEKTROENZEPHALOGRAMM



Auf die Frage, welches bildgebende diagnostische Verfahren zuerst zur Detektion einer SAE eingesetzt wird, wurde von 36/54 (66,7%) der Befragten das cCT und von 18/54 (33,3%) das MRT angegeben (Abb. 17).

ABBILDUNG 17: ZEREBRALES BILDGEBUNGSVERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE; CT COMPUTERTOMOGRAPHIE; MRT MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE, ROTE LINIE MARKIERT 50%



In Bezug auf durchgeführte Biomarkertests zur Detektion einer SAE erfolgt bevorzugt die Bestimmung der NSE (43,8%, 21/48) gegenüber anderen Biomarkern (S100B 14,6%, 7/48), GFAP (10,4%, 5/48) oder anderen hier nicht näher spezifizierten Biomarkern (31,2%, 15/48, Abb. 18).

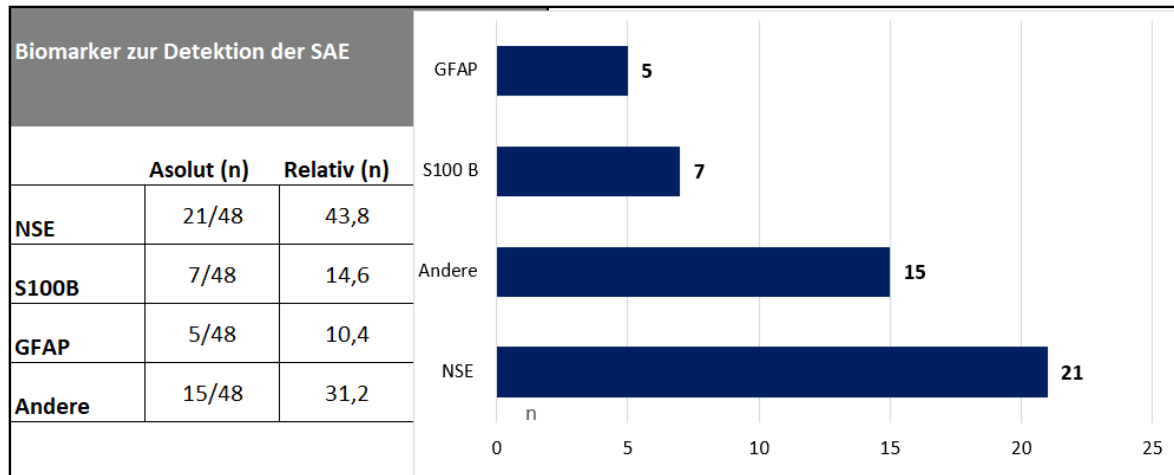


ABBILDUNG 18: HÄUFIGKEITEN DER ANGEWANDTEN BIOMARKER BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE); NSE NEURONEN SPEZIFISCHE ENOLASE; S100B; GFAP GLIAL FIBRILLARY ACID PROTEIN

NEUROMONITORING BEI SAE-DEUTSCHLANDWEITE UMFRAGE

Nach Diagnosestellung der SAE hielten 81,8% (45/55) der Befragten die engmaschige klinisch-neurologische Untersuchung als weiterführende Maßnahmen zur Überwachung für adäquat. 10,9% (6/55) der Befragten würden darüber hinaus ein apparatives Neuromonitoring-Verfahren einsetzen.

Kontinuierliche EEG-Verfahren und TCD -Untersuchungen werden laut Befragten am häufigsten im intensivmedizinischen Alltag eingesetzt (je 56,4%, 31/55), häufig wird eine NIRS-Messung (32,7%, 18/55) herangezogen. 25,5% (15/55) der Befragten setzten kein apparatives Neuromonitoring-Verfahren bei SAE ein (Tab. 10 und Abb. 19).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der deutschlandweiten Umfrage zwischen dem als sinnvoll erachteten und dem tatsächlich in der klinischen Praxis angewandten Vorgehen zum Monitoring der SAE. Insgesamt werden cEEG und TCD von je 56,4% (31/55) und NIRS von 32,7% (18/55) der Befragten in der Praxis eingesetzt. Dagegen hielten 32,7% (18/ 55) der Befragten cEEG, 3,6% (2/55) der Befragten TCD, 14,3% (8/55) der Befragten NIRS in dieser Umfrage für sinnvoll (Tab. 10). Es gaben 61,8% (34/55) der Befragten an, keinerlei Durchführung eines Neuromonitorings bei SAE-Patienten als sinnvoll einzuschätzen, wohingegen in der Praxis 25,5% (14/55) der Befragten angaben, tatsächlich kein Neuromonitoring durchzuführen. Diese Differenz der Antworten ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

TABELLE 10: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETEN UND TATSÄCHLICH DURCHGEFÜHRTEN APPARATIVEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE) *cEEG* KONTINUIERLICHES ELEKTROENZEPHALOGRAMM, *TCD* TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE, *NIRS* NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE

Neuromonitoring bei SAE: Unterschiede zwischen sinnvoll erachtetem und tatsächlich praktiziertem Neuromonitoring					
	Für sinnvoll gehalten		Tatsächlich durchgeführt		
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)	p-Wert
cEEG	18/55	32,7	31/55	56,6	0,012
TCD	2/55	3,6	31/55	56,6	<0,001
NIRS	8/55	14,3	18/55	32,7	0,025
kein	34/55	61,8	14/55	25,5	<0,001

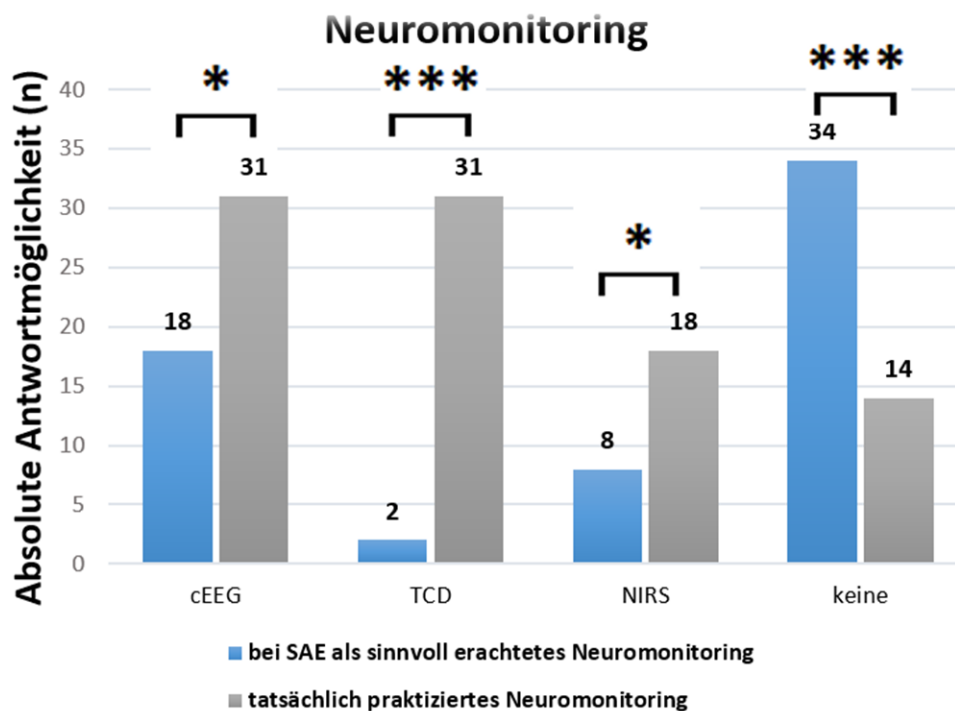


ABBILDUNG 19: ÜBERSICHT ÜBER DIE ALS SINNVOLL ERACHTETEN UND TATSÄCHLICH DURCHGEFÜHRTEN APPARATIVEN NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SAE *cEEG* KONTINUIERLICHES ELEKTROENZEPHALOGRAMM, *TCD* TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE, *NIRS* NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Universitätskliniken führen im Vergleich zu Nicht-Universitätskliniken häufiger apparatives Neuromonitoring wie cEEG (Universitätskliniken 70%, 21/30, Nicht-Universitätskliniken 40%, 10/25, $p = 0,03$) und NIRS (Universitätskliniken 50%, 15/30, Nicht-Universitätskliniken 12%, 3/25 $p = 0,004$) bei SAE durch (Tab. 11). Bei den anderen Antwortmöglichkeiten (TCD, keine Diagnostik) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

TABELLE 11: TABELLARISCHE ÜBERSICHT ÜBER DIE UNTERSCHIEDE DES NEUROMONITORINGS AN UNIVERSITÄTS - UND NICHT-UNIVERSITÄTSKLINIKEN BEI SEPSIS-ASSOZIIERTER ENZEPHALOPATHIE (SAE); *cEEG* KONTINUIERLICHES ELEKTROENZEPHALOGRAMM; *TCD* TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE; *NIRS* NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE

Neuromonitoring-Verfahren bei SAE:					
Unterschiede zwischen Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken					
	Universitätskliniken		Nicht-Universitätskliniken		
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut(n)	Relativ (%)	p-Wert
cEEG	21/30	70	10/25	40	0,03
TCD	19/30	63,3	12/25	48	0,29
NIRS	15/30	50	3/25	12	0,004
Keine	5/30	16,7	9/25	36	0,13

WEITERFÜHRENDE FRAGEN

Entsprechend der deutschlandweiten Umfrage beschäftigen sich 16,3% (9/54) in der Forschung mit dem Thema SAE. Die Hälfte der Befragten (51,9% 28/54) erfassen die SAE bei septischen Patienten als eigenständige Diagnose.

Angehörige von Patienten mit SAE werden regelmäßig auf mögliche, auch langfristige, neurokognitive Defizite aufgeklärt (56,4%, 31/55). Eine Leitlinie zu Diagnostik und Monitoring der SAE wünscht sich die Mehrzahl der Teilnehmer (87,3%, 48/55).

4.3 VERGLEICH VON UNIVERSITÄTSINTERNER UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE

Bei der Gegenüberstellung von universitätsinterner und deutschlandweiter Umfrage zum Thema SAE zeigten sich Unterschiede, aber auch Gemeinsamkeiten im Antwortverhalten der Studienteilnehmer. Im Fragenkomplex der Basisdaten zeigten sich Unterschiede im Ausbildungsstand und im Klinikstatus. Während in der internen Umfrage an der UMR Befragte aller Weiterbildungs- und Hierarchiestufen (Oberärzte/innen 21,2%, 11/52, Fachärzte/innen 42,3%, 22/52, Weiterbildungsassistenten/innen 36,5%, 19/52) mit Ausnahme der Chefärzte/innen und Klinikdirektoren/innen ähnlich häufig vertreten sind, zeigte sich in der deutschlandweiten Umfrage eine höhere Beteiligung von Kollegen mit Fach- und oder Oberarztstatus (Chefärzte/innen 20%, 11/55, Fachärzte/innen 7,3%, 4/55, Oberärzte/innen 70,9%, 39/55, Weiterbildungsassistenten/innen 1,8%, 1/55 (Tab.12, Abb. 20).

TABELLE 12: ÜBERBLICK ÜBER AUSBILDUNGSSTAND UND KLINIKSTATUS DER UNIVERSITÄTSINTERNEN UND DEUTSCHLANDWEITEN UMFRAGE, UMR UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

SAE				
	UMR		National	
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)
Klinikdirektor/Chefarzt	0/52	0	11/55	20
Oberarzt	11/52	21,2	39/55	70,9
Facharzt	22/52	42,3	4/55	7,3
Weiterbildungsassistent	19/52	36,5	1/55	1,8

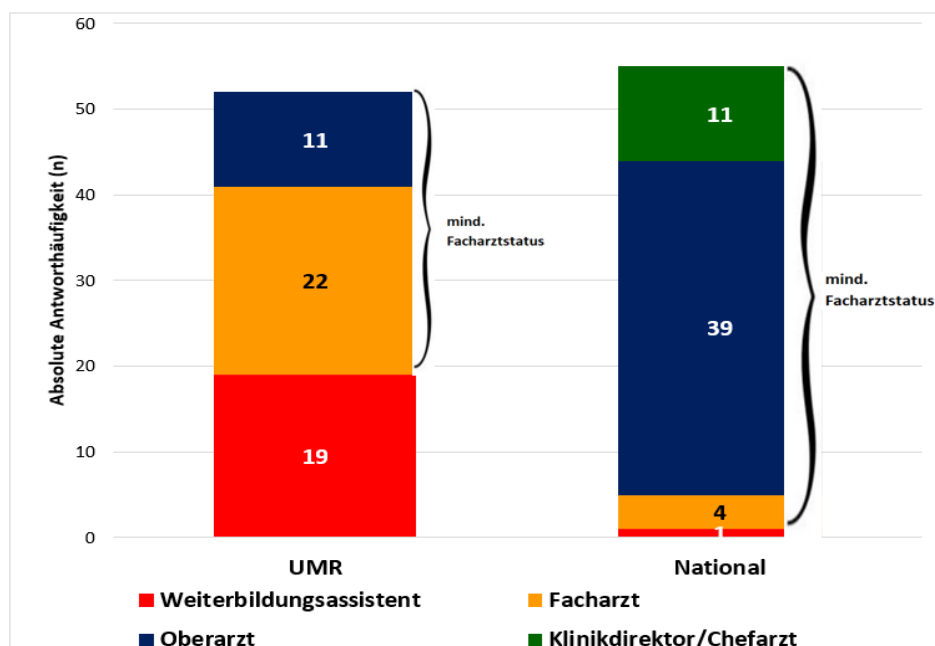


ABBILDUNG 20: VERGLEICH: AUSBILDUNGSSTAND DER BEFRAGTEN ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER -UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE. UMR UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

Ebenso beteiligten sich an der deutschlandweiten Umfrage mehr Intensivmediziner/innen, die sich in der Forschung mit dem Thema SAE beschäftigen im Vergleich zur universitätsinternen Umfrage.

Gemeinsamkeiten zeigten sich bei der Einschätzung der SAE als relevante Komplikation auf der Intensivstation. Alle Befragten der universitätsinternen und deutschlandweiten Umfrage betrachteten die SAE als eine relevante Komplikation. Übereinstimmende Ergebnisse zeigten sich auch beim Antwortverhalten zur Frage nach Fortbildung im letzten Jahr vor Befragung. Mehr als 80% der Befragten nahmen an keiner Fortbildung zur SAE-Thematik teil (80% (40/50) universitätsinterne Umfrage, 83,3% (45/54) deutschlandweite Umfrage). Nachfolgend ergaben sich keine wesentlichen Differenzen zur Frage nach einem strukturierten diagnostischen Vorgehen zwischen beiden Umfragen, denn standardisierte diagnostische Vorgehensweisen existieren bei 94,2% (49/52) der Befragten der universitätsinternen Umfrage und 78,2% (43/55) der Befragten der deutschlandweiten Umfrage nicht (Tab.13). In beiden Umfragen stellt überwiegend ein Anästhesiologe/in die Verdachtsdiagnose SAE (92,7%, 51/55 deutschlandweite Umfrage, 65,4% 34/52 universitätsinterne Umfrage).

TABELLE 13: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DES ANTWORTVERHALTENS IM BEFRAGUNGSTEIL BASISDATEN ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER - UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, UMR UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

SAE				
	UMR		National	
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)
SAE wird als relevante Komplikation gehalten	52/52	100	55/55	100
Fortbildung zur SAE-Thematik fand im letzten Jahr vor Befragung nicht statt	40/50	80	45/54	83,3
Kein standardisiertes diagnostisches Vorgehen für SAE	49/52	94,2	43/55	78,2
Der Anästhesist stellt in der Regel die Verdachtsdiagnose SAE	34/52	65,4	51/55	92,7

VERGLEICH DIAGNOSTIK BEI SAE

Der Vergleich der angewandten diagnostischen Methoden auf der Intensivstation zwischen der universitätsinternen und deutschlandweiten Umfrage ergab keine Differenz, eine Ausnahme stellte die Anwendung von Screening-Verfahren dar: Während 90,9% (50/55) der Befragten der deutschlandweiten Umfrage angaben, Screening-Verfahren auf ihrer Intensivstation zu nutzen, gaben nur 36,5% (19/52) der Befragten der universitätsinternen Umfrage an, Screening-Verfahren zu verwenden (Tab.14).

TABELLE 14: DARSTELLUNG ANGEWANDTER SAE-DIAGNOSTIK IM VERGLEICH ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER – UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, *UMR* UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK, *SAE* SEPSIS- ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE

Vergleich angewandter SAE-Diagnostik					
SAE Diagnostik:	UMR		National		
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)	p-Wert
Screeningverfahren	19/52	36,5	50/55	90,9	<0,001
klinische Untersuchung	43/52	82,7	49/55	89,1	0,41
EEG	16/52	30,8	14/55	25,5	0,67
zerebrale Bildgebung	25/52	48,1	26/55	47,3	1
Neurologisches Konsil	25/52	48,1	28/55	50,9	0,87
Labordiagnostik u. Biomarker	7/52	13,5	15/55	27,3	0,1
Liquordiagnostik	9/52	17,3	12/55	21,8	0,46

Screening-Verfahren und die klinisch-neurologische Untersuchung werden in der initialen SAE-Diagnostik in beiden Umfragen gleich häufig angewandt (initiale SAE-Diagnostik universitätsinterne Umfrage: Screening-Verfahren 21,6% (11/51), klinisch-neurologische Untersuchung 68,6% (35/51), deutschlandweite Umfrage: Screening-Verfahren 49,1 % (27/55), klinisch-neurologische Untersuchung 40% (22/55). Dagegen werden das EEG, die zerebrale Bildgebung, das neurologische Konsil, die Labordiagnostik inkl. Biomarkerbestimmung und die Liquordiagnostik in beiden Umfragen gleich selten angewandt (Abb.21).

Während der CAM-ICU unter den hier zur Auswahl stehenden Delirscreening-Verfahren in beiden Umfragen mit Abstand am häufigsten bei SAE genutzt wird (UMR 60%, 30/50, deutschlandweite Umfrage 67,3%, 37/54), gibt es Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit des Screening-Verfahrens im klinischen Alltag. Dieser Umfrage zufolge würden die Teilnehmer der deutschlandweiten Umfrage mehrheitlich ein SAE-Screening einmal pro Schicht (alle acht Stunden) auf der Intensivstation wiederholen (65,5% 36/55), wohingegen die Teilnehmer der universitätsinternen Umfrage größtenteils ein SAE-Screening alle 24 Stunden favorisieren (UMR 61,5% 32/52, Tab.15).

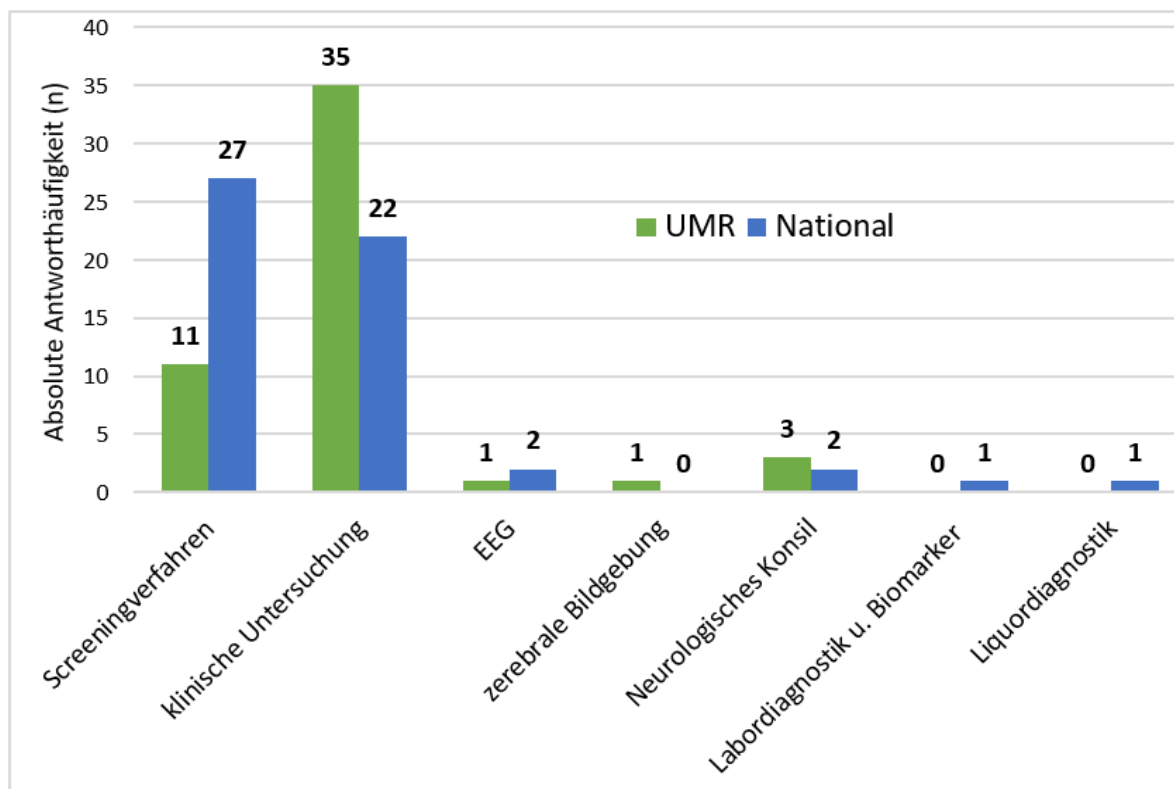


ABBILDUNG 21: VERGLEICH INITIALER SAE-DIAGNOSTIK ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, UMR UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK, SAE SEPSIS-ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE

TABELLE 15: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON SCREENING-VERFAHREN BEI SAE ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNEN UMFRAGE UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, UMR UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK, SAE SEPSIS-ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE

Anwendungshäufigkeit von Screening-Verfahren bei SAE					
	UMR		National		p-Wert
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)	
Einmal pro Schicht	18/52	34,6	36/55	65,5	0,002
Einmal täglich	32/52	61,5	19/55	34,5	0,007
Einmal pro Aufenthalt des Patienten	2/52	3,8	0/55	0	0,23

Gemeinsamkeiten zeigten sich auch auf die Frage, ob das ärztliche oder das pflegerische Fachpersonal das Screening auf SAE durchführen sollte. Bei fast gleicher Antwortverteilung bot sich in beiden Umfragen keine Tendenz (UMR Pflege: 46,2% 24/52 Arzt: 53,6% 28/52, National Pflege: 49,1% 27/ 55 Arzt: 50,9% 28/55).

Kontinuierliche EEG-Verfahren zur SAE-Diagnostik verwenden die Befragten der deutschlandweiten Umfrage (23,5%, 12/51) signifikant häufiger im Vergleich zur universitären Umfrage (2%, 1/51, $p=0,002$), stattdessen erfolgen nach Angaben der Befragten dort häufiger mehrfache Ruhe-EEGs im Verlauf (UMR: 54,9%, 28/51, nationale Umfrage: 33,3%, 17/51, $p=0,045$; Tab.16).

TABELLE 16: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON EEG-DIAGNOSTIK BEI SAE ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNEN UMFRAGE UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, UMR UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK, SAE SEPSIS-ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE

Anwendungshäufigkeit von EEG-Diagnostik bei SAE					
	UMR		National		p-Wert
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut(n)	Relativ (%)	
Kontinuierliche EEG-Verfahren	1/51	2	12/51	23,5	0,002
Mehrfaches Ruhe-EEG in zeitlichen Abständen	28/51	54,9	17/51	33,3	0,045
Einmaliges Ruhe-EEG	22/51	43,1	22/51	43,1	1,0

Auf die Frage, ob zuerst ein cCT oder cMRT angewandt werden soll, ergaben sich keine Unterschiede. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Auswahl eines in Frage kommenden Biomarkers bei SAE in beiden Umfragen (Tab. 17).

TABELLE 17: VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER ANWENDUNG VON ZEREBRALER BILDGEBUNG UND BIOMARKERN ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER – UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, UMR UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

SAE: Zerebrale Bildgebung und Biomarker					
	UMR		National		p-Wert
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut(n)	Relativ (%)	
cCT	24/52	46,2	36/54	66,6	0,05
cMRT	28/52	53,8	18/54	33,3	0,05
NSE	16/45	35,6	21/48	43,8	0,5
S100B	11/45	24,4	7/48	14,6	0,3
GFAP	3/45	6,7	5/48	10,4	0,72
Andere	15/45	33,3	15/48	31,2	1

VERGLEICH – NEUROMONITORING BEI SAE

Bezüglich des angewandten Neuromonitorings bei SAE ergaben die Ergebnisse keine relevanten Unterschiede zwischen deutschlandweiter und universitätsinterner Umfrage (Tab.18, Abb. 22).

TABELLE 18: DARSTELLUNG VON ANGEWANDTEM NEUROMONITORING BEI SAE ZUM ZEITPUNKT DER BEFRAGUNG IM VERGLEICH ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER – UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, *UMR* UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK, SAE SEPSIS-ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE

Vergleich von angewandtem Neuromonitoring bei SAE					
	UMR		National		
	Absolut (n)	Relativ (%)	Absolut (n)	Relativ (%)	p-Wert
cEEG	19/52	36,5	31/55	56,6	0,05
TCD	23/52	44,2	31/55	56,6	0,25
NIRS	17/52	32,7	18/55	32,7	1
kein	19/52	36,5	14/55	25,5	0,3

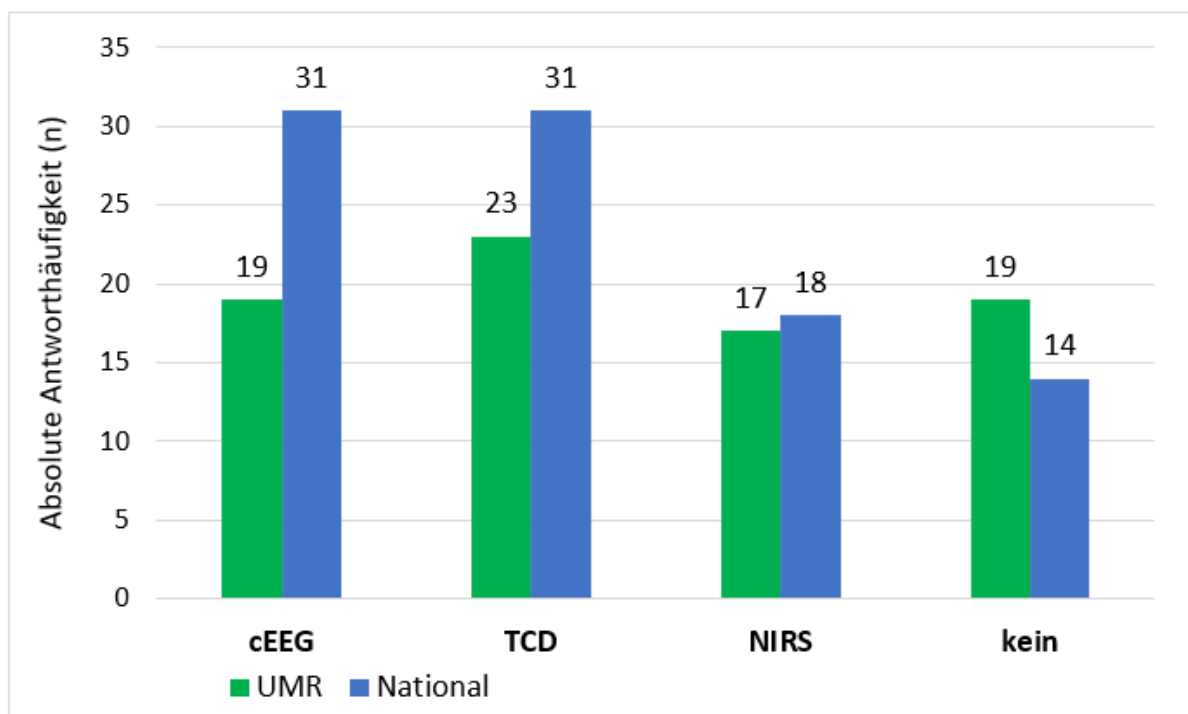


ABBILDUNG 22: VERGLEICH EINZELNER NEUROMONITORING-VERFAHREN BEI SAE ZWISCHEN UNIVERSITÄTSINTERNER UND DEUTSCHLANDWEITER UMFRAGE, *UMR* UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK, SAE SEPSIS-ASSOZIIERTE ENZEPHALOPATHIE

Des Weiteren zeigten die Ergebnisse keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen über mögliche langfristige neurokognitive Defizite (universitätsinterne Umfrage 42,3%, 22/52, deutschlandweite Umfrage 56,4%, 31/55 und übereinstimmend würde die Mehrheit der Befragten in beiden Umfragen eine evidenzbasierte Leitlinie zum Thema Diagnostik und Monitoring der SAE als sinnvoll ansehen (UMR 90,2%, 44/51, national 87,3%, 48/55).

5. DISKUSSION

Mit der vorliegenden empirischen Umfrage wurde erstmalig das aktuelle Vorgehen bei der Diagnostik und dem Neuromonitoring bei Patienten mit SAE auf deutschen Intensivstationen untersucht. Hierbei wurde vergleichend eine Umfrage auf den Intensivstationen der UMR und eine deutschlandweite Umfrage unter Kollegen der Neuroanästhesie und Intensivmedizin der DGAI durchgeführt.

Die Ergebnisse beider Umfragen zeigen, dass es in der Regel bisher kein standardisiertes diagnostisches Vorgehen zur Erfassung und zum weiterführenden Neuromonitoring der SAE auf Intensivstationen gibt, obwohl die SAE von der Mehrheit der Befragten als relevante neurologische Komplikation im Rahmen einer Sepsis bewertet wird. Relevant ist dies auch, da die SAE mit 9-71% Inzidenz und Prävalenz bei Sepsis-Patienten eine überaus häufige Komplikation darstellt [10]. Hier unterscheiden sich beide Umfragen nicht. In der aktuellen S3-Sepsis-Leitlinie wird zwar auf neurologische Komplikationen bei Sepsis-Patienten hingewiesen mit dem Zusatz, dass diese während der Intensivtherapie oder im späteren Verlauf als „anhaltende neurokognitive Einschränkungen“ auftreten können, weiterführende Empfehlungen zu Diagnostik und Monitoring des Krankheitsbildes fehlen jedoch [14].

Therapeutisch kann nur auf eine symptomatische Behandlung zurückgegriffen werden, die rasche Behandlung der Sepsis stellt den wesentlichen kausalen Therapieansatz dar [1, 10, 138]. Dies zeigt, dass die Sepsis-Therapie weiterhin im Hauptfokus steht, die Leitlinien die relevante SAE bisher aber nur unzureichend abbilden.

Weitere Schwierigkeiten entstehen durch das Auftreten variabler Symptome je nach Schwere der SAE [18] sowie durch die Ähnlichkeit der Symptome zu anderen neurologischen Krankheitsbildern [3], sodass die Diagnose der SAE häufig verzögert gestellt wird.

Das Fehlen einer einheitlichen Nomenklatur für neurokognitive Störungen bei einer Sepsis kommt erschwerend hinzu, denn neben Sepsis-assoziiierter Enzephalopathie werden Begriffe wie Sepsis-assoziiertes Delirium oder Sepsis-assoziierte Gehirndysfunktion (engl. Sepsis-associated brain dysfunction, SABD) ebenfalls verwendet [139]. Eine einheitliche Terminologie wäre daher ein erster wichtiger Schritt zur Etablierung eines Standards [140].

5.1 ALLGEMEINE BASISDATEN

Der Anteil der beantworteten Fragebögen liegt in der internen Umfrage deutlich höher als in der externen Umfrage (Universität Rostock: 58,6%; deutschlandweit: 12,6%). Strukturelle Gegebenheiten, wie die Möglichkeit der Erinnerungen der Kolleginnen und Kollegen in der Frühbesprechung, der persönliche Bezug zu den „Studienleitern“ tragen nicht zuletzt zur höheren Teilnehmerzahl im Rahmen der internen Umfrage bei. Ebenso mag das Vorhandensein einer

eigenen Forschungsgruppe zum Themenbereich Neuroanästhesie/-intensivmedizin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Rostock für mehr Antwortbereitschaft gesorgt haben.

Diese deutschlandweite Umfrage zur diagnostischen Vorgehensweise bei SAE auf Intensivstationen existierte bisher in der Literatur nicht. Daher ergibt sich mit Hilfe der Ergebnisse dieser Umfrage erstmalig die Möglichkeit, eine Übersicht bei Patienten mit SAE zu gewinnen.

Während bei der internen Umfrage der Standort der Befragten (Universitätsmedizin Rostock) von Anfang an feststand, ermöglichte die externe Umfrage eine Bestandsaufnahme zum Thema SAE in der gesamten Bundesrepublik Deutschland. Die interne und externe Befragung zum Thema ermöglicht neben einer Analyse am eigenen Standort auch einen Vergleich mit anderen Intensivstationen.

Die interne Umfrage repräsentiert die typische Verteilung von unterschiedlichen Ausbildungsstufen innerhalb eines Krankenhauses, in dieser Umfrage am Beispiel der Universitätsmedizin Rostock. Variierende Praxiserfahrungen auf der Intensivstation der Teilnehmer der hausinternen Umfrage sind insbesondere im Vergleich beider Umfragen zu berücksichtigen und könnten eine mögliche Erklärung für inhomogenes Antwortverhalten in einzelnen Umfragebereichen darstellen. Dies ist allerdings sinnvoll, da es die tägliche klinische Praxis darstellt. Den ärztlich engsten und in der Regel häufigsten Patientenkontakt haben typischerweise die Ausbildungsassistenten, neben den Pflegekräften, die hier jedoch nicht befragt wurden.

Die externe deutschlandweite Umfrage spiegelt durch die Befragung von Teilnehmern aus den wissenschaftlichen Arbeitskreisen WAKNA und WAKI potenziell eher Expertenwissen wider, welches auch der deutlich höhere Ausbildungsstand der Teilnehmer der externen Umfrage bestätigt. 98% aller Befragten verfügen mindestens über Facharztstatus, daher sind langjährige Erfahrungen im intensivmedizinischen Sektor sowie im Bereich der Neuroanästhesie oder Intensivmedizin anzunehmen. Zu Bedenken gilt hier, dass durch diese Rekrutierung überwiegend Anästhesisten/innen teilnahmen. Eine Erweiterung der Rekrutierung mit Befragung zum Beispiel von Mitgliedern der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) wäre daher in einer Folgestudie sinnvoll. Der interdisziplinäre Studienansatz würde zusätzlich mehr Spezialisten auf dem Gebiet der Intensivmedizin befragen, so z.B. Kollegen aus den Fachbereichen der Neurologie und Inneren Medizin.

Vergleicht man die Versorgungsstufen der einzelnen Teilnehmer deutschlandweit, so arbeitet der Großteil der Befragten an universitären Krankenhäusern. Die gezielte Rekrutierung der Teilnehmer über die Forschungskreise (WAKI, WAKNA) liefert eine mögliche Begründung dafür. Da an universitären Krankenhäusern mehr Forschung erfolgt, sind hier auch mehr Mitglieder der o.g. Arbeitskreise klinisch und wissenschaftlich tätig. Des Weiteren sind schwere Verläufe einer Sepsis mit häufig begleitender SAE an universitären Kliniken häufiger behandelt

oder dorthin verlegt worden und daher mehr Erfahrungswerte vorhanden, was zu mehr Rücklauf universitätsinterner Mitarbeiter bei dieser Umfrage geführt hat.

Unabhängig vom Ausbildungsstand, der Position im Krankenhaus und der Versorgungsstufe zeigt das einstimmige Ergebnis (100%) in beiden Umfragen, dass die Bedeutung der SAE bei kritisch kranken septischen Patienten mit möglichen langfristigen neurokognitiven Defiziten allen Befragten bewusst ist. Weitere evidenz-generierende Studien sollten folgen, um zukünftig daraus eine Handlungsempfehlung zur Diagnostik der SAE abzuleiten oder eine Integration in die Sepsis-Leitlinie zu ermöglichen.

Darüber hinaus könnte durch ein erhöhtes Fortbildungsangebot an Krankenhäusern die Relevanz der SAE auf Intensivstationen betont werden, was langfristig die Anwendung diagnostischer Methoden erhöhen könnte.

5.2 DIAGNOSTIK DER SAE

ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT DIAGNOSTISCHER METHODEN BEI SAE IM ALLGEMEINEN

Die Ergebnisse dieser Studie zur Anwendungshäufigkeit diagnostischer Methoden bei SAE zeigen, dass diese überwiegend bei Verdacht auf eine SAE herangezogen werden [69,2% intern vs. 61,1% externe Umfrage]. Rosengarten et al. schlagen einen diagnostischen Algorithmus vor, welcher entsprechend der klinischen Situation des Patienten angepasst werden kann. Dieser beginnt nach Manifestation erster Symptome wie Verwirrtheit zu Ort, Zeit, Situation und Person in Kombination mit Einschränkungen kognitiver Funktionen und Zeichen einer Infektion [105]. Da die SAE eine Ausschlussdiagnose darstellt, müssen jedoch stets die Differentialdiagnosen bedacht und ggf. diagnostisch ausgeschlossen werden [1, 16]. Die Beurteilung des mentalen Status und Identifizierung weiterer Merkmale einer SAE wären dann ein wichtiger erster diagnostischer Schritt [6, 16].

Eine erste präzise Einordnung der neurologischen Auffälligkeiten eines Patienten erfolgt dann am besten mithilfe der klinisch- neurologischen Untersuchung in Kombination mit Screening-Verfahren und kann je nach Defizit um eine bildgebende Diagnostik ergänzt werden [10, 93]. Dieses Vorgehen deckt sich mit Ergebnissen dieser Studie und liefert eine Erklärung dafür, warum die klinisch-neurologische Untersuchung und Screening-Verfahren die häufigsten diagnostischen Methoden bei SAE in dieser Studie darstellen (>90% der Befragten führen eine klinische Untersuchung und Screening-Verfahren durch, deutschlandweite Umfrage). Je nach Untersuchungsbefund können dann technische Verfahren (z. B. zerebrale Bildgebung, EEG usw.) herangezogen werden [105].

Während diagnostische Methoden zur Detektion der SAE überwiegend bei Verdacht herangezogen werden (siehe oben), so trifft dies nicht auf die Anwendungshäufigkeit von Screening-

Verfahren zu. Hierbei präferieren die Befragten die Anwendung von Screening-Verfahren mehrheitlich einmal pro Schicht (alle acht Stunden) (deutschlandweite Umfrage 65,5%), was den Empfehlungen der S3 Leitlinie Analgesie Sedierung und Delir-Management in der Intensivmedizin entspricht [141]. Damit zeigt sich in dieser Studie (deutschlandweite Umfrage) eine zunehmend routinemäßige Implementierung von Screening-Verfahren im Intensivalltag im Vergleich zur 2014 publizierten Studie von Luetz et al., in der 56% der Intensivstationen routinemäßig auf ein Delir screenen und 44% dabei einen validierten Screening-Test nutzten. Im zweiten patientenspezifischen Teil dieser Studie von Luetz et al. wurden sogar 73% der Patienten nicht mit einem validierten Screening-Verfahren auf ein Delir hin untersucht [142]. Die universitätsinternen Ergebnisse der UMR zeigen, dass die Implementierung von Delirscreening-Verfahren im Klinikalltag noch nicht abgeschlossen werden konnte.

Der regelmäßige Einsatz geeigneter Screening-Verfahren ermöglicht zudem, patientenspezifische Behandlungsziele festzulegen, welche wiederum Voraussetzung für ein patientenadaptiertes Therapiekonzept sind [141]. Relevant ist hierbei, dass alle Formen des Delirs, unabhängig von ihrer Entität, die Verweildauer auf Intensivstationen und Beatmungsdauer erhöhen sowie die Mortalität des Patienten negativ beeinflussen, sodass die Anwendung adäquater Screening-Verfahren sowohl universitätsintern als auch deutschlandweit weiter verbessert werden sollte [25, 141, 143–147].

SCREENING-VERFAHREN UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Im Klinikalltag stellen Screening-Verfahren und die Durchführung einer klinisch-neurologischen Untersuchung die Grundpfeiler in der frühen SAE-Diagnostik dar [10, 22]. Durch die Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber anderen Faktoren (z. B. Infektionen) treten Symptome des Delirs sehr früh in Erscheinung [105], die mithilfe validierter Screening-Tests detektiert werden können. Allgemeine intensivmedizinische Scoring-Systeme bilden Störungen der Hirnfunktionen nur sehr global ab und sind daher zur Diagnostik einer SAE ineffizient. Anzuführen ist hier die Bestimmung des Bewusstseinsgrades mittels der Glasgow Coma Scale (GCS), die zur Diagnose einer SAE unzureichend ist, weshalb sich andere Screening-Verfahren mit einer besseren Spezifität und Sensitivität etabliert haben [105]. Hierzu zählt die CAM-ICU, welche auch in dieser Studie der am häufigsten angewandte Delir-Screening-Test ist (60% universitätsinterne Umfrage, 67,3% externe deutschlandweite Umfrage).

Der CAM-ICU, erstmalig 1990 publiziert und in mehr als zehn Sprachen übersetzt, validiert für eine Vielzahl von Patientenpopulationen unterschiedlicher Intensivstationen, zählt zu den am meisten angewandten Screening-Testverfahren zur Erkennung eines Delirs [3, 100, 148–151]. Die exzellente Genauigkeit des CAM-ICU in der Delir-Diagnostik wurde in einer Metanalyse von Gusmao-flores et al. 2012 mit insgesamt 969 eingeschlossenen Patienten evaluiert und

mit einer hohen Spezifität und Sensitivität von 95,9% und 80% beschrieben [152]. Weitere Studien weisen eine ähnlich hohe Spezifität und Sensitivität auf [153–155], unterstreichen seine breite Anwendung, sodass er u.a. in Leitlinien als geeignetes Testverfahren empfohlen wird [3, 141, 152].

Neben dem CAM-ICU eignet sich auch die ICDSC durch seine hohen Delir-Detektionsraten als Screeningverfahren [104, 152]. Laut der vorliegenden Umfrage wird der ICDSC am zweithäufigsten genutzt (12,3%). Diese häufige Anwendung deckt sich mit der aktuellen Literatur [3]. Die ICDSC gilt zwar überwiegend als sehr sensitiv, jedoch weniger spezifisch (ICDSC Sensitivität 96%-99%, Spezifität 64%-72%) [17, 104], weshalb sie vermutlich im Vergleich zum CAM-ICU weniger häufig in dieser Studie angewandt wird. Beide Testverfahren überzeugen durch ihre schnelle Durchführbarkeit und gelten als anerkannter Standard im Rahmen der Delir-Diagnostik. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass beide in dieser Studie führenden Delir-Assessments (CAM-ICU, ICDSC) nicht speziell an septischen Intensivpatienten evaluiert wurden.

Ein weiteres - auch in dieser Studie untersuchtes - Screening-Verfahren stellt die Nursing Delirium-Screening-Scale (Nu-Desc) dar. In 2005 von Gadreau et al. zur schnellen Delir-Diagnostik entwickelt, ist dieses pflegebasierte Testverfahren zunächst an Patienten hämatologisch-onkologischer Stationen und damit nicht an Intensivpatienten evaluiert worden [107]. Weitere Studien evaluierten die Nu-Desc an einem gemischten Patientenkollektiv auf peripheren Stationen, jedoch nicht an intensivmedizinischen Patienten [156–159]. Luetz et al. verglichen in ihrer Studie die Validität von CAM-ICU, Nu-Desc und Delirium Detection Score (DDS) an deliranten Intensivpatienten und beschreiben vergleichbare Sensitivitäten zwischen CAM-ICU und Nu-Desc (CAM-ICU 81%, Nu-Desc 83%), jedoch eine signifikant niedrigere Spezifität für Nu-Desc im Vergleich zu CAM-ICU (Nu-Desc 81%, CAM-ICU 96%) [160].

Übereinstimmend mit oben genannter Literatur zeigen die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie, dass die Nu-Desc zwar auf Intensivstationen angewandt wird, jedoch signifikant weniger als CAM-ICU (Nu-Desc: 7,3% deutschlandweite Umfrage, 14% universitätsinterne Umfrage). Die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) gilt durch ihre hohe Reliabilität und Validität als Goldstandard zur Beurteilung der Sedierungstiefe [141, 161] und kann als Grundlage für das Delir-Monitoring angewandt werden.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Umfrage erfolgt die isolierte Anwendung der RASS bei SAE nicht häufig (universitätsinterne Umfrage 14%, deutschlandweite Umfrage 5,5%). Im Vergleich dazu findet die RASS als Bestandteil des CAM-ICU wiederum deutlich häufiger Anwendung. Nacul et al. untersuchten den Einfluss von Sedierung und Beatmung auf die Validität oben genannter Screening-Verfahren (CAM-ICU, ICDSC, Nu-Desc) mit dem Ergebnis, dass ICDSC und Nu-Desc bei wachen Intensivpatienten (RASS 0/-1) eine bessere Validität aufwei-

sen, wohingegen CAM-ICU keine signifikante Differenz bei unterschiedlichen Sedierungslevels zeigte [151]. Somit sollte die Wahl des geeigneten Screening-Verfahrens an den klinischen Zustand des Patienten angepasst werden.

Weitere hier aufgeführte Screening-Verfahren (SAS, 4AT, DDS) werden laut dieser Studie sehr selten auf den Intensivstationen als Delir-Messinstrument genutzt (SAS, 4 AT, DDS <2%). Zur Beurteilung des Erregungszustandes stellt die SAS neben der RASS eine Alternative dar, die für ventilierte und nicht ventilierte Intensivpatienten von Riker et al. 1999 entwickelt und evaluiert wurde [109]. Hinsichtlich der Validität, Reliabilität und Praktikabilität zur Beurteilung der Sedierung auf Intensivstationen erreichen sowohl RASS als auch SAS hohe Werte [101], weshalb sich beide Assessment-Tools zur Beurteilung des Erregungszustandes/Sedierungsgrades vor einer möglichen weiterführenden Delir-Diagnostik eignen [109]. Somit darf angenommen werden, dass SAS als alleiniges Screening-Verfahren für ein Sepsis-assoziiertes Delir nicht ausreicht, was die zurückhaltende Anwendung im Kontext dieser Studie erklären könnte. Mit dem DDS steht ein weiteres aber ebenso wenig gebräuchliches Delir-Assessment-Tool zur Verfügung [110]. Niedrige Anwendungsraten des 4 AT zur Detektion der SAE in dieser Studie könnten u. a. durch die fehlende Evaluation an intensivmedizinischen Patienten und die erst relativ kurze Verfügbarkeit seit 2014 bedingt sein.

Jeong et al. 2020 beschrieben in einer Metanalyse zuvor eine hohe Validität, die sich jedoch nur auf Studien an unterschiedlichen klinischen Einrichtungen (z. B. geriatrische und pflegerische Einrichtungen, Stroke Unit oder Notaufnahme [108, 162–164]), aber nicht auf Patienten der Intensivstation bezieht [165]. Keiner der Befragten in dieser Studie nutzt den Stanford-Proxy Test for Delirium (S-PTD), was auf die Rekrutierung dieser Studie zurückzuführen ist, da nur das ärztliche Personal befragt wurde, der S-PTD jedoch speziell für die Pflege entwickelt wurde und darüber hinaus neu im Vergleich zu anderen Scoring-Systemen ist [111].

Da die klinischen Symptome die Grundlage für die Einleitung einer Diagnostik bei der SAE bilden [97], ist sowohl zur Erfassung als auch zur präzisen Einordnung des Gesundheitszustandes des Patienten die klinisch-neurologische Untersuchung (ergänzt durch oben genannte Screening-Verfahren) unabdingbar. Die Relevanz der klinischen Untersuchung zeigt sich nicht nur in hohen Anwendungsraten auf der Intensivstation (universitätsinterne Umfrage 82,7%, deutschlandweite Umfrage 89,1%), sondern sie wird auch durch die Meinung der Befragten, die diese für sinnvoll erachten, betont (Anteil der Befragten, die die klinische intensivmedizinische Untersuchung für sinnvoll halten: universitätsinterne Umfrage 92,3%, deutschlandweite Umfrage 94,5%).

Des Weiteren deuten die Ergebnisse dieser Studien darauf hin, dass die klinisch-neurologischen Untersuchung überwiegend in der frühen SAE-Diagnostik eingesetzt wird. Dies mag zum einen sinnvoll sein, weil sich insbesondere frühe Stadien der Sepsis besser klinisch als

technisch detektieren lassen und zum anderen, weil eine schnelle und empfohlene Therapieeinleitung innerhalb der ersten 6-24 Stunden prognoseentscheidend ist [105]. Die frühe Befunderhebung ist auch daher relevant, da bei Detektion neurologischer Funktionsstörungen je nach Befund weitere diagnostische Untersuchungen eingeleitet werden können, um andere Differentialdiagnosen der SAE nachzuweisen oder auszuschließen[105].

Weitere Vorteile der klinisch-neurologischen Untersuchung liegen in der Durchführbarkeit, Verfügbarkeit und Reproduzierbarkeit zu jeder Tageszeit. Sie gehört zum Basis-Repertoire jedes Mediziners, unabhängig vom Ausbildungsstand, benötigt zudem kein Spezialwissen und ist kosteneffektiv.

Limitationen in der Anwendung beider Verfahren ergeben sich durch die oft reduzierte oder fehlende Kommunikationsfähigkeit kritisch kranker (Sepsis-) Patienten durch Sedierung und Beatmung [2, 10, 22], sodass die klinisch-neurologische Statuserhebung nur eingeschränkt möglich ist und ein Screening-Verfahren häufig die aktive Mitarbeit des Patienten benötigt.

Screening-Verfahren können sowohl vom ärztlichen als auch pflegerischen Personal durchgeführt werden [22], wobei einige Screening-Verfahren speziell für den Einsatz durch das pflegende Personal entwickelt wurden [107]. Laut den Ergebnissen dieser Studie scheint es derzeit keine Prävalenz auf Intensivstationen dazu zu geben, wer den Screening-Test am Patienten durchführen sollte.

ZEREBRALE BILDGEBUNG BEI SAE

Zur weiteren Abklärung neurologischer Defizite eignet sich der gezielte Einsatz technischer Verfahren [105]. Hierzu zählen zerebrale Bildgebungsverfahren. Die Bildgebung stellt ein wichtiges diagnostisches Instrument zur Visualisierung zerebrovaskulärer Prozesse bei zahlreichen neurologischen Krankheitsbildern dar [166]. In Zusammenhang mit der SAE-Diagnostik zählt die Bildgebung daher auch in beiden Umfragen unter allen aufgeführten Möglichkeiten zu den häufig angewandten diagnostischen Methoden (interne Umfrage 48,1%; externe Umfrage 47,3%). Des Weiteren ergaben die Ergebnisse in beiden Umfragen keine eindeutige Prävalenz, welche Bildgebung (cCT vs. CMRT) zuerst in der Praxis angewandt werden sollte. Kleine Unterschiede zeigen sich allenfalls darin, dass die meisten Befragten der deutschlandweiten Umfrage ein cCT initial bevorzugen, wohingegen die Befragten der universitätsinternen Umfrage ein cMRT initial favorisieren.

Ein cCT wird oft bei plötzlichen Veränderungen der Vigilanz oder des mentalen Status herangezogen, um zügig relevante Differentialdiagnosen der SAE, wie z. B. Hirnischämien- oder blutungen nachzuweisen bzw. auszuschließen [167]. Da die SAE eine Ausschlussdiagnose darstellt, kann daher die initiale Durchführung eines cCT sinnvoll sein [167]. Insbesondere

größere ischämische Läsionen, Blutungen und das Gehirnödem können mittels cCT-Untersuchung ausgeschlossen werden [3]. Das cCT liefert jedoch keine spezifischen Hinweise bei SAE, sodass die Aussagekraft im Hinblick auf dieses Krankheitsbild begrenzt bleibt [120]. Zusätzlich ist das cCT zum Nachweis kleinerer septischer Hirnläsionen der weißen Substanz (White Matter Hyperintensities, WMH) und kleiner Ischämien im Hirnstammbereich nicht spezifisch genug [85, 88].

An dieser Stelle sei noch einmal auf weitere allgemeine Vorteile des cCTs gegenüber dem cMRT hingewiesen. Hierzu gehört die schnelle und einfache Durchführbarkeit, von der insbesondere kritisch kranke, hämodynamisch instabile Patienten profitieren [87]. Zusätzlich verfügt nahezu jedes Krankenhaus in Deutschland über ein cCT, wohingegen MRT-Geräte weiterhin [168] nicht ubiquitär verfügbar sind.

Zusammenfassend trugen möglicherweise die Betrachtung der SAE als Ausschlussdiagnose, die zur Hilfenahme des cCTs zur Überprüfung differentialdiagnostischer Überlegungen sowie der Zeitfaktor bzw. die Praktikabilität im Klinikalltag entscheidend zu dem Ergebnis der deutschlandweiten Umfrage bei.

Vierundfünfzig Prozent (universitätsinterne Umfrage) und dreiunddreißig Prozent (deutschlandweite Umfrage) der Befragten würden dagegen das cMRT initial bevorzugen. cMRT-Untersuchungen weisen hinsichtlich des Nachweises septischer Hirnläsionen eine höhere Spezifität im Vergleich zum cCT auf [89]. Mittels cMRT lassen sich kleine Ischämien im Hirnstammbereich sowie WMH, die häufig bei SAE auftreten, und Pathologien der extra- und intrakraniellen Gefäße nachweisen [87, 89, 93, 167]. Darüber hinaus ist das cMRT zur Detektion struktureller Läsionen deutlich sensitiver [3]. Diese nicht spezifischen strukturellen zerebralen Veränderungen in Zusammenhang mit schweren Verläufen einer SAE wurden überwiegend im cMRT beschrieben [1]. So konnten Sharshar et al. eine Zunahme der WMH detektieren, die mit zunehmender Dauer des septischen Schocks und der Verschlechterung der GCS korrelierten [113]. Die WMH können als Resultat komplexer pathophysiologischer Prozesse im Gehirn angesehen werden, an deren Anfang der Verlust der Blut-Hirn-Schrankenfunktion steht, währenddessen die ischämischen Areale durch eine Störung der zerebralen Perfusion und Mikrozirkulation verursacht werden könnten [112, 113, 127]. Tierexperimentelle Arbeiten, mithilfe derer ebenfalls im cMRT Hyperintensitäten in der Nähe großer Blutgefäße beschrieben wurden, unterstützen die Theorie, dass der Verlust der Blut-Hirn-Schranken-Funktion bei Sepsis letztlich zu neuronaler Schädigung führt [127]. Weitere bisher beschriebene und im cMRT detektierte strukturelle Läsionen sind Leukenzephalopathie, zerebrale Atrophie, vasogenes Ödem, Veränderungen zerebellarer und subkortikaler Regionen sowie des Corpus callosum [1].

Nachteile der cMRT-Untersuchung bei kritisch kranken Sepsis-Patienten entstehen durch den höheren zeitlichen und personellen Aufwand im Vergleich zu einer cCT-Untersuchung [89].

Auch, wenn ein cCT dem cMRT in der Akutphase vorgezogen wird, so empfiehlt es sich zumindest im Anschluss nach hämodynamischer Stabilisierung des Patienten ein cMRT nachzuholen, um das Risiko für die Entwicklung eines neurokognitiven Defizits (NCD) abschätzen zu können [93], was relevant für die Prognose der Patienten ist. Der mit einem Ortswechsel verbundene Transport des Intensivpatienten limitiert den routinemäßigen Einsatz zerebraler Bildgebung. Hinzu kommt das erhöhte Komplikationsrisiko, sodass eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor jeder Durchführung eines CTs und MRTs erwogen werden sollte [171].

NEUROLOGISCHES KONSIL

Knapp die Hälfte der Befragten (externe Umfrage 45,5%) würde einen Neurologen im Rahmen eines neurologischen Konsils zu Rate ziehen. Das Hinzuziehen eines Spezialisten in Bezug auf neuropsychiatrische Erkrankungen und der erwünschte interdisziplinäre Austausch betont noch einmal zusätzlich, dass die Diagnosestellung im Kliniksetting nicht einfach ist. Im Rahmen der universitätsinternen Umfrage würden sogar deutlich mehr Intensivmediziner (57,6%) einen Neurologen zu Rate ziehen. Zum einen mag ein höherer Anteil an Ärzten in Weiterbildung und der damit verbundenen geringeren Berufserfahrung dafür eine Erklärung liefern. Zum anderen könnte das Hinzuziehen eines Neurologen darin begründet sein, dass an der UMR das standardisierte Delirscreening noch nicht abschließend etabliert wurde.

ELEKTROENZEPHALOGRAFIE -EEG

Die elektroenzephalografische Untersuchung liefert wertvolle Hinweise auf die Funktionalität und Integrität des Gehirns. Eine Veränderung des normalen Grundrhythmus, das Auftreten von Theta- und/oder Delta-Aktivität, triphasischen Wellen bis hin zur Entstehung von burst suppression-Mustern weisen auf eine zerebrale Funktionsstörung bei septischen Patienten mit SAE hin [8]. Die Literatur liefert Beispiele für EEG-Veränderungen bei septischen Patienten, die mit einem klinisch-neurologischen Defizit einhergehen. Die EEG-Diagnostik ermöglicht eine grobe Einschätzung des Schweregrades zerebraler Veränderungen bei SAE und liefert damit entscheidende Hinweise zur Einstufung der Prognose [8, 116, 117]. Obwohl das EEG damit zu den diagnostischen Methoden gehört, welche Hinweise auf eine SAE bzw. Enzephalopathie liefert, wird es zumindest in dieser Umfrage im praktischen Alltag nur von rund einem Drittel der Befragten (universitätsinterne Umfrage: 30,8%; deutschlandweite Umfrage: 29,1%) zur Diagnostik der SAE herangezogen.

Die Verfügbarkeit, der Aufwand zur korrekten Anlage der EEG-Elektroden sowie ein neurologischer Spezialist auf dem Gebiet der EEG-Interpretation reduzieren bisher den routinemäßigen Gebrauch im Klinikalltag bei Sepsispatienten und könnten als Erklärung dienen, warum

diese nicht-invasive Methode zur Diagnostik der SAE nicht häufiger angewandt wird. Es belegen zwar zahlreiche Studien den klinischen Nutzen des EEGs zur Diagnostik der SAE, gleichzeitig weisen diese Studien jedoch einige Limitationen auf (z. B. keine Kontrollgruppen, kleine Untersuchungspopulation, retrospektives Studiendesign und ungleichmäßige Studienpopulation) [8].

In dieser prospektiven Studie wurde auch gefragt, wie häufig ein EEG angewandt werden soll, wenn dieses bei SAE in Frage kommt. Einmalige oder mehrmalige Ruhe EEGs in zeitlichen Abständen werden in beiden Umfragen präferiert (universitätsinterne Umfrage: 98%, deutschlandweite Umfrage: 76,5%). Kontinuierliche EEG-Verfahren halten auch die Befragten der deutschlandweiten Umfrage für angemessen (23,5%), vergleichsweise wenige Befragte der universitätsinternen Umfrage (2%), was mit der bisher fehlenden Routineverfügbarkeit auf den Intensivstationen erklärt werden kann.

Nach Gavvala et al. werden kontinuierliche EEG-Verfahren zunehmend häufiger bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation genutzt [172]. Ein kontinuierliches EEG wird üblicherweise zur Diagnose eines non-convulsiven Status epilepticus (NCSE) nach traumatischen Hirnschädigungen genutzt, nach Herz-Kreislauf-Stillstand, als Therapiekontrolle bei Epilepsien oder bei intrakraniellen Blutungen [172]. Andere Indikationen, wie z. B. das Neuromonitoring bei SAE bleiben eher die Ausnahme. Bisher bleibt das cEEG scheinbar eher der klassischen Indikation des Status epilepticus und des NCSE vorbehalten [172]. Damit deckt sich diese Studie mit der aktuellen Literatur.

BIOMARKER UND ANDERE LABORDIAGNOSTIK

Nach Auswertung dieser Studie werden Biomarker im Blut und Liquor cerebrospinalis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht routinemäßig bestimmt. Dennoch geben deutschlandweit 27,3% der Befragten an, diese bei SAE auf Ihrer Intensivstation zu bestimmen, dann v. a. im Rahmen der weiterführenden Diagnostik. Unter den in dieser Studie aufgeführten Biomarkern entschieden sich die meisten Befragten bevorzugt für die Bestimmung der NSE (universitätsinterne Umfrage 35,6%, deutschlandweite Umfrage 38,2%). In einer klinischen Studie konnten erhöhte Werte der NSE bei 53% und S100B bei 42% der SAE Patienten detektiert werden [125], andere Studien beschreiben eine Assoziation zwischen dem Anstieg der Biomarker NSE und S100B und einem schlechten Outcome [125], wobei darauf hingewiesen werden muss, dass die Studienlage insbesondere für NSE und S100B zur Diagnostik der SAE sehr heterogen bleibt [119].

Andere Gründe für die häufige Bestimmung auch bei SAE mögen sein, dass NSE und S100B bekannte Biomarker sind, da sie bei zahlreichen anderen neurologischen Krankheitsbildern herangezogen werden und/oder die Schwere neurologischer Zellschädigungen abschätzbar

machen und damit Einzug in Leitlinien erhalten haben (z. B. Leitlinie Reanimation 2015 kompakt, S.1 Hypoxisch ischämische Enzephalopathie im Erwachsenenalter 2017) [174, 175].

Diese Biomarker sind zwar nicht spezifisch für eine SAE, sie geben jedoch als Marker für neuronale und gliale Zellschädigung Hinweise auf zerebrale Läsionen, die in einem zweiten Schritt mit bildgebenden Verfahren dargestellt werden könnten [3, 10, 125].

Ca. ein Drittel der Befragten (universitätsinterne Umfrage 33,3%, deutschlandweite Umfrage 27,3%) ziehen andere Biomarker als NSE und S100B bei SAE heran. Biomarker, die im klinischen Alltag weniger bekannt sind, aber in der Forschung aktuell eingehend geprüft werden, könnten den hohen Zuspruch der Befragten für andere Biomarker erklären [126]. Ebenso könnte der möglicherweise hohe Anteil an Experten mit forschender Tätigkeit durch die gezielte Rekrutierung in dieser Studie auf dieses Antwortverhalten zutreffen.

Jüngste Untersuchungen konzentrieren sich auf die Bedeutung neuer Biomarker zur Unterstützung der SAE-Diagnostik. Zu ihnen gehören die Neurofilamente, welche in einer Pilotstudie von Ehler et al. (2019) untersucht wurden [84]. Vornehmlich hohe Level der Neurofilament light chains (NfL) zeigten bei SAE-Patienten einen signifikanten Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem kontinuierlichen Anstieg ihrer Konzentration über die Zeit. Diese hohen NfL Level zeigten sich eher bei Patienten mit bildmorphologischen Auffälligkeiten im Vergleich zu Patienten ohne zerebrale Läsionen. Diese Biomarker könnten zukünftig bei Sepsis-Patienten richtungsweisend sein und zur Entscheidung beitragen, welche Patienten bei erhöhtem Risiko für ein NCD ein cMRT erhalten sollten [84, 89].

Ungeachtet dieser neusten Erkenntnisse sind weitere Studien notwendig, um herauszufinden, welche Marker neben den konventionellen Biomarkern in der Praxis genutzt werden können.

ANDERE LABORDIAGNOSTIK

Die routinemäßigen Blutabnahmen (u.a. Blutbild, Elektrolyte, Blutgase, Leberwerte, Nierenwerte) sind wesentlicher Bestandteil zum Monitoring von Organfunktionsstörungen bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation und insbesondere auch bei SAE bedeutsam, da sie mögliche modifizierbare Risikofaktoren detektieren können [27]. Ebenso könnten Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden, wie z. B. metabolische Veränderungen.

Des Weiteren werden erhöhte CRP-Werte bei Patienten mit SAE im Vergleich zu Patienten ohne SAE in der Literatur beschrieben. Pfister et al. (2008) beschrieb in seiner Studie die Assoziation zwischen erhöhtem CRP und einer gestörter zerebrovaskulären Autoregulation (bestimmt durch $Mx = \text{moving correlation coefficient} = \text{Index der zerebrovaskulären Autoregulation}$). Nach seinen Überlegungen ist das CRP ein Indiz für die systemische Entzündungsreaktion, welche zu zerebrovaskulärer Endothelzellschädigung führt mit anschließend gestörter zerebrovaskulärer Autoregulation [70].

LIQUORDIAGNOSTIK

Die Lumbalpunktion zur Durchführung einer Liquordiagnostik stellt differentialdiagnostisch einen wichtigen Schritt dar, um direkte Infektionen des Gehirns (z. B. Meningitis, Enzephalitis) zu diagnostizieren [6]. Bisher wurden u.a. Biomarker im Liquor bestimmt, um Aussagen über die Funktion der Blut-Hirn-Schranke treffen zu können. So wurde häufig der Serum-Liquor-Quotient von Albumin bestimmt [176]. Weitere für die SAE nicht spezifische im Liquor zu bestimmende Biomarker sind z. B. S100B und NSE [119,120].

Als diagnostische Methode für SAE ist die Liquor-Untersuchung nicht spezifisch genug, bisher wurde allenfalls eine geringe Erhöhung der Eiweißkonzentration beschrieben [6, 10]. Die fehlende Spezifität dieser diagnostischen Methode spiegelt das Antwortverhalten in beiden Umfragen wider. Denn zur Detektion der SAE erfolgt in der Regel keine Liquorpunktion (universitätsinterne Umfrage: 0%, deutschlandweite Umfrage 1,8%), im späteren Verlauf würden einige der Befragten diese aber durchführen (universitätsinterne Umfrage 21%, deutschlandweite Umfrage 23%). Weitere Einschränkungen dieser invasiven diagnostischen Methode bei SAE entstehen durch Kontraindikationen wie z. B. notwendiger Antikoagulation. Zukünftig könnten aber spezifische im Liquor cerebrospinalis gemessene Biomarker dabei helfen, Patienten mit NCD zu detektieren [3].

5.3 NEUROMONITORING BEI SAE

Neuromonitoring-Verfahren dienen im Allgemeinen zur Überwachung und Detektion neurologischer Veränderungen des Gehirns und ermöglichen ein frühzeitiges Erkennen und Therapieren von zerebralen Pathologien. Das apparative Neuromonitoring stellt eine nützliche Ergänzung zur täglichen klinisch-neurologischen Untersuchung dar. Mit Hilfe des apparativen Neuromonitorings lassen sich klassische neurologische Krankheitsbilder (Status epilepticus oder NCSE, Ischämien) detektieren, aber es eignet sich auch zur Bestimmung der Sedierungstiefe, zur Prognoseabschätzung und Bestimmung des Schweregrades einer Enzephalopathie [135, 177, 178].

Das Neuromonitoring der SAE stellt in dieser Studie noch keinen gängigen Standard auf Intensivstationen dar und ist der klinisch-neurologischen Untersuchung zur Überwachung der SAE von der Anwendungshäufigkeit unterlegen. Limitationen könnten sowohl ein Mangel an technischer Erfahrung im korrekten Umgang mit den Geräten als auch zu wenig geschultes Personal zur Interpretation der Messergebnisse sein, möglicherweise auch fehlendes Equipment in den Kliniken sowie weitere finanzielle Aspekte.

Dem gegenüber steht die stetige Weiterentwicklung der für das Neuromonitoring notwendigen technischen Ausstattung, die die Bedienung der Geräte stetig vereinfacht. Das Ziel und der

Sinn des Neuromonitoring ist allerdings, dass es „die Sicherheit des Patienten erhöhen und das Outcome der Patienten verbessern soll, sowie unnötiges Leid und sinnlose Ausgaben verhindert“ [177]. Daher werden auch zukünftig weitere Forschungsanstrengungen unternommen werden müssen, um das Neuromonitoring für spezielle Fragestellungen im Kliniksetting zu etablieren.

Eine andere deutsche Umfrage aus dem Jahr 2014 auf neurologisch-neurochirurgischen Intensivstationen untersuchte verschiedene Neuromonitoring-Verfahren bei unterschiedlichen Indikationen und beschreibt deutschlandweit erhebliche Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit [179].

Teils hoch signifikante Differenzen zeigten sich in unserer deutschlandweiten und universitätsinternen Studie bei Anwendung und Haltung zu einem bestimmten Neuromonitoring-Verfahren. Sie verdeutlichen, dass einige Verfahren häufiger in der Praxis eingesetzt werden, obwohl die Befragten den Einsatz bei SAE als nicht sinnvoll erachteten. Dieses heterogene Bild könnte durch das Fehlen klarer Handlungsempfehlungen oder Leitlinien in Bezug auf die SAE erklärbar sein und impliziert, dass weitere evidenz-generierende Untersuchungen nötig sind.

Für die SAE, aber auch für andere Indikationen, wäre ein standardisierter Diagnostik-Algorithmus zu Umgang und Beurteilung der Ergebnisse von großem Vorteil.

KONTINUIERLICHES EEG-MONITORING

Kontinuierliche EEG-Verfahren sind zur Diagnostik eines non-convulsiven Kampfanfalls und NCSE bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation fest etabliert [180]. Das Vorhandensein eines NCSE führt bei zunehmender Anfallsdauer zu einer erhöhten Mortalität intensivpflichtiger Patienten und ist mit einem schlechtem Outcome assoziiert [88, 181, 182]. Hinzu kommt, dass bis zu 20%-30% der septisch-komatösen Patienten im Laufe ihres Intensivaufenthaltes einen NCSE oder einzelne non-convulsive Kampfanfälle erleiden [10, 88, 112, 183]. Diese Häufigkeit unterstreicht die Sinnhaftigkeit des EEG-Monitorings.

Das kontinuierliche EEG-Verfahren zum Monitoring der SAE kommt nach Angaben dieser Studie derzeit noch nicht flächendeckend auf deutschen Intensivstationen zur Anwendung. 56,4% der Befragten (deutschlandweite Umfrage) gaben an, ein kontinuierliches EEG zum SAE Monitoring zu nutzen. Andere europäische Umfragen bestätigen den bisher noch zurückhaltenden Umgang mit kontinuierlichen EEG-Verfahren im intensivmedizinischen Sektor, unabhängig von der Indikation, wobei der Gebrauch an universitären Krankenhäusern und Lehrkrankenhäusern stärker vertreten ist und generell der Trend zur Anwendung steigt [135].

Auch in dieser Studie zeigt sich eine häufigere Verwendung des kontinuierlichen EEG-Monitorings in Universitätskrankenhäusern im Vergleich zu nicht-universitären Krankenhäusern, was möglicherweise an der häufig stärker geprägten interdisziplinären Versorgungsstruktur an

Universitätskliniken mit häufig angebundener Neurologie liegen könnte. Auch finanzielle Aspekte könnten ausschlaggebend sein. Es gilt jedoch zu beachten, dass in dieser Studie nicht speziell nach der Art des angewandten kontinuierlichen EEG-Verfahrens gefragt wurde. Sowohl ein Mehrkanal-EEG als auch ein EEG-basiertes Monitoring-Verfahren (z. B. Bispektralindex, BIS) wurden mit dieser Frage zusammengefasst.

Eine häufige Anwendung kontinuierlicher EEG-Verfahren wäre zukünftig bei septischen Patienten sinnvoll, da typische EEG-Muster („low frequens delta activity und theta activity“) bereits bei septischen Patienten mit Delirium im Vergleich zu Patienten ohne Delirium beschrieben wurden und einen Nutzen dieses Neuromonitoring-Verfahrens andeuten [184]. Somit zeigt das cEEG-Verfahren einen deutlichen Vorteil bei komatösen Patienten, bei denen eine klinisch-neurologische Untersuchung nur eingeschränkt durchführbar ist [10].

TRANSKRANIELLE DOPPLERSONOGRAPHIE -TCD

Mit der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) steht eine nicht-invasive Ultraschalltechnik zum Monitoring der SAE zur Verfügung, mit deren Hilfe Rückschlüsse über den zerebralen Blutfluss, die zerebrale Autoregulation und die Reaktion der zerebrovaskulären Gefäße auf CO₂ getroffen werden können [133].

Laut der Ergebnisse dieser Studie wenden 56,6% (deutschlandweite Umfrage) und 44,2% (universitätsinterne Umfrage) der Befragten TCD bei septischen Patienten mit SAE auf ihrer Intensivstation an.

Interessanterweise halten jedoch nur 3,6 % (deutschlandweite Umfrage) bzw. 13,5% (universitätsinterne Umfrage) der Befragten diese Messtechnik bei SAE auch für sinnvoll. Dies bedeutet einen hoch-signifikanten statistischen Unterschied zwischen der tatsächlichen Anwendung in der Praxis und einer für sinnvoll erachteten Anwendung.

Diese Divergenz könnte auf die noch unklare Datenlage von TCD bei SAE zurückgeführt werden. Einige Studien berichten von einem normalen zerebralen Blutfluss bei beatmeten Patienten mit SAE [185], oder detektierten keinen Unterschied im zerebralen Blutfluss im Vergleich zu Patienten ohne SAE [70].

Eine andere Möglichkeit für den Einsatz des TCD besteht in der Beurteilung der zerebralen Autoregulation, deren gestörter Mechanismus nicht zuletzt für intrazerebrale Ischämien und Hypoxien des Gehirns im Rahmen einer SAE verantwortlich gemacht wird [186].

Klinische Studien zeigten ebenfalls eine mittels TCD gemessene gestörte zerebrale Autoregulation [70, 131, 132, 186]. So bestätigten Pfister et al. in ihrer Studie eine verschlechterte zerebrale Autoregulation, die durch hohe CO₂-Werte nochmals verschlechtert wird [70]. Taccone et al. stellten ebenfalls mehrheitlich eine gestörte Autoregulation bei septischen Patienten fest, welche durch Hyperkapnie verstärkt wird [132]. Schramm et al. kommen zu einem ähnlichen

Ergebnis, da ein Großteil ihrer septischen Patienten eine gestörte zerebrale Autoregulation aufwies, welche mit klinischen Zeichen der SAE assoziiert war [131].

In Bezug auf die Beurteilbarkeit der zerebralen Autoregulation zeigten diese Studien erste aussagekräftige Ergebnisse bei SAE. Schlussendlich bleiben jedoch Unsicherheiten über direkte therapeutische Konsequenzen bestehen, sodass größer angelegte Studien mit höheren Fallzahlen in der Zukunft notwendig sind.

NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE – NIRS

Die NIRS liefert Hinweise über die zerebrale Oxygenierung vorwiegend der frontalen Hirnregionen. Die Technologie scheint durch ihre einfache Handhabbarkeit, einfache Befund-Beurteilung und Non-Invasivität zu überzeugen [187]. Laut der vorliegenden Umfrage hat die NIRS-Technik mit etwa einem Drittel (37,7% deutschlandweite Umfrage, 32,7% universitätsinterne Umfrage) Einzug in den intensivmedizinischen Alltag gefunden. Damit erscheint die Anwendungshäufigkeit des NIRS-Verfahrens bei SAE höher zu sein, als 2014 von Kowoll et al. (<20%) beschrieben. Diese Studie bezieht sich jedoch auf alle neurologischen Krankheitsbilder auf neurochirurgischen Intensivstationen [179].

Ein wichtiges Ziel jeder Sepsis-Therapie ist die frühe hämodynamische Stabilisierung, um ein adäquates Sauerstoffangebot für die Organe zu erreichen [188]. NIRS bietet die Option, die lokale Gewebeoxygenierung kontinuierlich und kurzfristig zu messen [177, 189, 190]. Bisher werden vorrangig invasive Verfahren zur Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung ausgewählt (diskontinuierliche Messung über den zentralen Venenkatheter durch Blutgasanalysen, kontinuierliche Messungen via Katheter oder Messung über den Oxymetriekatheter) [191]. Das frontal gemessene zerebrale NIRS könnte möglicherweise als nicht-invasives Verfahren in der frühen Phase der Sepsis zur Vorhersage einer niedrigen zentralvenösen Sauerstoffsättigung (zvO_2) herangezogen werden [191]. Die Korrelation zwischen NIRS und zvO_2 konnte in weiteren Studien beschrieben werden [192].

Nachteile der NIRS-Technologie liegen darin, dass die Messergebnisse durch exogene Faktoren (z. B. Raumtemperatur), aber auch durch endogene Faktoren (z. B. extrakranielle Zirkulation, Alter, Körpertemperatur, Gewebsödem) beeinflusst werden [192]. Des Weiteren wird mittels NIRS im Klinikalltag überwiegend die Gewebeoxygenierung der Frontalhirn-Region untersucht. Ungeklärt bleibt dabei, was in anderen Regionen des Gehirns passiert [10].

Um die NIRS-Technologie als Routinemonitoring bei SAE zu empfehlen, sind weitere Studien notwendig [10].

UMGANG MIT LANGFRISTIG NEUROKOGNITIVER DYSFUNKTION (NCD) NACH SAE

Während in der Vergangenheit v.a. das Überleben schwer erkrankter Sepsis-Patienten im Vordergrund stand, wächst bei gesunkener Letalitätsrate zunehmend das Forschungsinteresse an der Langzeitprognose mit der Fragestellung nach verbleibender Lebensqualität nach überstandener Infektion [12].

Bis zu 45% der Patienten zeigen nach der akuten Phase der SAE eine NCD zum Zeitpunkt ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus [93]. Das Auftreten von NCD wird in der Literatur auch als chronische Phase der SAE bezeichnet und kann in Form von leichten oder schweren neurokognitiven Störungen in Erscheinung treten [3, 89, 93]. Kognitive Screening-Verfahren, welche auch bei der SAE zum Einsatz kommen, könnten dabei helfen, das erhöhte Risiko für eine NCD zu detektieren. Da die Compliance der Sepsis-Patienten in der akuten Phase der SAE oft reduziert ist und eine NCD definitionsgemäß erst 30 Tage nach dem Auftreten der neu manifestierten kognitiven Störung diagnostiziert werden kann, empfiehlt sich im Verlauf der Sepsis ein NCD-Screening.

Laut der vorliegenden Umfrage werden Angehörige kritisch kranker Sepsis-Patienten in der akuten Phase der SAE nur zu 56,4% (deutschlandweite Umfrage) und 42,3% (universitätsinterne Umfrage) über mögliche langfristige NCD aufgeklärt.

Diese Information an Angehörige ist wichtig, denn die Lebensqualität der Überlebenden kann auch nach zwei Jahren gegenüber der Normalbevölkerung reduziert sein und den Alltag des Patienten maßgeblich beeinflussen. Laut Su et al. sind das Alter des Erkrankten, das weibliche Geschlecht sowie die Dauer der invasiven Beatmung von mehr als fünf Tagen Risikofaktoren [193].

LIMITATIONEN DER UMFRAGE

In dieser Arbeit wurden erstmals diagnostische Vorgehensweisen bei SAE auf deutschen Intensivstationen erfasst. Das häufige Auftreten einer SAE bei septischen Patienten und das bisherige Fehlen diagnostischer Standards zeigt die Notwendigkeit einer weiterführenden Beschäftigung mit dieser Thematik sowohl im Klinikalltag als auch in der Forschung an.

Die hier präsentierte erste Bestandsaufnahme zur SAE in Deutschland erfolgte über die wissenschaftlichen Arbeitskreise WAKNA und WAKI der DGAI. Somit wurden im Wesentlichen Anästhesisten zur SAE befragt, die jedoch nur einen Teil der Intensivstationen in Deutschland leiten oder personell besetzen. Zukünftig wäre eine Befragung mit Inklusion weiterer Arbeitskreise oder eine interdisziplinäre Befragung über die DIVI sinnvoll, um nicht nur Anästhesisten, sondern auch Intensivmediziner aus anderen Fachbereichen einzubeziehen. Eine solche Befragung würde ein breiteres Bild und den Klinikalltag in Bezug auf das Krankheitsbild SAE auf

deutschen Intensivstationen detaillierter zeigen. Eine weitere Limitation dieser Umfrage entsteht durch die relativ geringe Rücklaufquote der deutschlandweiten Umfrage. Zum einen laufen viele parallele Umfragen über die DGAI, führen damit zur Studienkonkurrenz und erfordern ein Selektieren der Adressaten und zum anderen ist der Zeitmangel durch die hohe Arbeitsbelastung der Kollegen auf den Intensivstationen als ursächlich für fehlendes Antwortverhalten zu werten. Überdies ist zu erwarten, dass die SAE als ein spezielles Thema nicht bei jedem Kollegen auf Interesse stößt. Trotz dieser Limitation erhielten wir bei dieser ersten Datenerhebung Antworten nahezu aus dem gesamten Bundegebiet.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein einheitlich strukturiertes diagnostisches Vorgehen zur Diagnostik der SAE auf deutschen Intensivstationen zum Untersuchungszeitpunkt mehrheitlich fehlte (Bestätigung der Hypothese 1). Unter den diagnostischen Methoden waren die klinisch-neurologische Statuserhebung und Screening-Verfahren am weitesten verbreitet. Beide Verfahren bestachen durch ihre simple ubiquitäre Anwendbarkeit und wurden daher besonders zu Beginn der SAE-Diagnostik angewandt. Bei komatösen, sedierten und/oder beatmeten Patienten waren sie jedoch anderen diagnostischen Methoden unterlegen. Weit verbreitete Delir-Screeningverfahren wie der CAM-ICU wurden bevorzugt auch bei SAE eingesetzt, da bis dato kein Screening-Verfahren eigens zur Erfassung der SAE existierte. Daraus ergab sich eine Differenz zwischen verfügbaren und eingesetzten diagnostischen Verfahren (Bestätigung der Hypothese 2).

Ein adäquates Monitoring der bereits diagnostizierten SAE kann zum Management und zur Prognoseabschätzung hilfreich sein. Mögliche Verfahren zum apparativen Neuromonitoring bei SAE könnten TCD, NIRS und cEEG sein. Wie bereits angenommen (Hypothese 5), wurden diese Verfahren deutschlandweit an Universitätskliniken im Rahmen der SAE häufiger eingesetzt als an nicht-universitären Krankenhäusern, wofür sowohl der schnellere interdisziplinäre Austausch unter den Fachdisziplinen als auch die häufigere forschungsbasierte Anwendung ursächlich sein könnten.

Die Schwierigkeit, unmittelbar therapeutische Konsequenzen aus den erhobenen Messungen abzuleiten, mag eine Erklärung dafür liefern, warum ein hoher signifikanter Unterschied zwischen sinnvoll eingestuftem und tatsächlich im klinischen Alltag praktiziertem Neuromonitoring besteht (Bestätigung der Hypothese 3). Trotz relativ neuer Technologien erfolgte nach dieser Studie die klinisch-neurologische Untersuchung zur Verlaufskontrolle der SAE am häufigsten. Zwar können apparative Neuromonitoring-Verfahren wertvolle prognostische Hinweise liefern, ihre Anwendung allein reicht jedoch nicht aus, da sie nur im Zusammenhang mit der klinisch-neurologischen Untersuchung gewertet werden können und sollten [114].

Nicht selten schränken langanhaltende neurokognitive Dysfunktionen die Lebensqualität nach überlebter Sepsis ein. Daher sollten die Angehörigen möglichst früh über diese aufgeklärt werden, welches rund die Hälfte der Befragten auf ihrer Intensivstation bisher auch durchgeführt. Die Komplexität des Krankheitsbildes der SAE mit einer akuten und einer häufig chronischen Phase erfordert die strukturierte Anwendung verschiedener diagnostischer Methoden, die in Zukunft durch gezielte therapeutische Interventionen hoffentlich die Sepsis-assoziierten zerebralen Komplikationen reduzieren helfen können. Der überwiegende Großteil der Befragten würde sich daher eine Leitlinie zum Thema SAE wünschen.

Nach Auswertung der Ergebnisse konnten keine gravierenden Differenzen zwischen beiden Befragungen detektiert werden, allenfalls feine Unterschiede in Bezug auf die Anwendungshäufigkeit von Delirscreening-Verfahren, die überwiegend durch den abweichenden Weiterbildungs- und Klinikstatus in beiden Umfragen erklärt werden können. Somit bestätigte sich die in Hypothese 4 vermutete Annahme, dass es keine Differenzen zwischen der Universitätsmedizin Rostock (universitätsinterne Umfrage) und anderen intensivmedizinischen Einrichtungen (deutschlandweite Umfrage) gibt.

7. FAZIT UND AUSBLICK

Mit dieser Arbeit wird das diagnostische Vorgehen und das Monitoring bei SAE vergleichend an der Universitätsmedizin Rostock und an anderen deutschen Intensivstationen vorgestellt. Es wird dadurch ein erster Einblick in Bezug auf diagnostische Schritte und Monitoring im intensivmedizinischen Alltag ermöglicht, da bis dato keine Umfrageergebnisse zu diesem Thema existieren. Die Ergebnisse dieser Studie können aufgrund der relativ niedrigen Umfragebeteiligung (12,6% deutschlandweite Umfrage) zwar nicht stellvertretend für das Vorgehen an allen deutschen Intensivstationen herangezogen werden, vermitteln jedoch einen ersten Überblick zu dieser relevanten Thematik. Weitere Umfragen unter Einbeziehung anderer intensivmedizinisch tätiger Fachdisziplinen sollten zur Generierung eines umfassenden Bildes zukünftig erfolgen.

Anhand weiterer Studien könnte dann unter Berücksichtigung etablierter diagnostischer Verfahren erste Handlungsempfehlungen abgeleitet werden, welche in einem zweiten Schritt in einer Leitlinie zum Thema Diagnostik und Neuromonitoring bei SAE formuliert werden.

8. ABSTRAKT

Diagnostisches Vorgehen bei Sepsis-assoziiierter Enzephalopathie auf den Intensivstationen der Universitätsmedizin Rostock im Vergleich zu anderen deutschen Intensivstationen

Melissa Jäger¹, Felix Klawitter¹, Daniel Reuter¹, Gernot Marx², Martin Söhle³, Johannes Ehler¹

¹ Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

² Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

³ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie (SAE) ist eine häufige Organdysfunktion, die wie ein akutes Nieren- oder Leberversagen jederzeit im Rahmen einer Sepsis auftreten kann. Patienten mit Sepsis und SAE haben eine signifikant erhöhte Mortalität und Krankenhausverweildauer als septische Patienten ohne SAE. Eine oft notwendig werdende Beatmung und Sedierung dieser Patienten erschwert die klinisch-neurologische Diagnostik. Derzeit existieren im Bereich der Anästhesiologie und Intensivtherapie keine konkreten Handlungsempfehlungen, wie eine diagnostische Abklärung der Verdachtsdiagnose und ein Monitoring der diagnostizierten SAE zu erfolgen haben.

Zielstellung: Ziel dieser Studie ist es, mithilfe eines Fragebogens die Diagnostik und das Monitoring der SAE auf den Intensivstationen der Universitätsmedizin Rostock (interne Umfrage, UMR) und auf anderen Intensivstationen deutschlandweit (externe Umfrage) zu erfassen.

Methodik: Der online zugängliche standardisierte Fragebogen richtet sich an Intensivmediziner aller Ausbildungsstände (Chefarzt, Oberarzt, Facharzt, Assistenzarzt) in Kliniken aller Versorgungsstufen (Grund- und Regelversorgung, Maximalversorgung, Maximalversorgung universitär). Die Rekrutierung der Teilnehmer deutschlandweit erfolgt über die wissenschaftlichen Arbeitskreise Neuroanästhesie (WAKNA) und Intensivmedizin (WAKI) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). Die Teilnehmer der internen Umfrage wurden mittels internem E-Mail-Verteiler angeschrieben. Der Fragebogen beinhaltet die strukturierte Erfassung allgemeiner Daten (u.a. Bundesland, Größe des Krankenhauses, interne Fortbildungen zum Thema SAE) sowie detaillierter Daten zum Umfang der lokal verfügbaren und angewandten SAE-Diagnostik im Klinikalltag (u.a. apparatives Neuromonitoring, Bildgebung und Biomarker-Diagnostik).

Ergebnisse: An der internen Umfrage nahmen 52 von 87 Befragte teil (59,8%) und an der deutschlandweiten Umfrage beteiligten sich 56 von 438 (12,6%) aus 13 Bundesländern.

Die SAE wurde von allen Befragten als relevante Komplikation eingeschätzt. Klinikinterne, strukturierte Vorgehensweisen zur Diagnostik werden von 94,2% (49/52) der Befragten an der UMR und 78,2% (43/55) der Befragten der deutschlandweiten Umfrage nicht genutzt. Delirscreening-Verfahren (UMR: 36,5%, 19/52; deutschlandweit: 90,9% 50/55) und die klinisch-neurologische Untersuchung (UMR: 82,7%, 43/52; deutschlandweit: 89,1%, 49/55) waren die am häufigsten angewandten Methoden zur Detektion der SAE. Eine zerebrale Bildgebung (UMR: 48,1%, 25/52; deutschlandweit: 47,3%, 26/55) Labor-/Biomarkeruntersuchungen in Blut oder Liquor (UMR: 13,5%, 7/52 sowie 17,3%, 9/52, deutschlandweit: 27,3% 15/55 sowie 21,8% 12/55) und die Elektroenzephalographie (EEG) (UMR: 30,8%, 16/51; deutschlandweit: 25,5%, 14/55) werden seltener durchgeführt. Insgesamt führen 3,8% (2/52) der Befragten an der UMR und 41,8% (23/55) der Befragten der deutschlandweiten Umfrage routinemäßig Diagnostik zur Detektion der SAE durch, wohingegen 69,2% (36/52) an der UMR und 56,4% (31/55) der Kollegen/innen auf anderen deutschen Intensivstationen ihre Patienten nur bei konkretem Verdacht auf eine SAE untersuchen würden. Unter den zur Auswahl gestellten Delirscreening-Verfahren wird die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) am häufigsten angewandt (UMR 60%, 30/50, deutschlandweit: 67,3%, 37/54). Bei den apparativen Neuromonitoringverfahren werden zu 36,5% (UMR: 19/52) und 56,6% (deutschlandweit: 31/55) ein EEG, zu 44,2% (UMR: 23/52) und 56,6%, (deutschlandweit: 31/55) eine transkranielle Doppler-Sonographie (TCD) sowie zu 32,7% (UMR: 17/52; deutschlandweit: 18/55) eine Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) angewandt. Die Mehrheit der Befragten würde in beiden Umfragen eine evidenzbasierte Leitlinie zum Thema Diagnostik und Monitoring bei SAE als sinnvoll ansehen (UMR: 90,2% 44/52; deutschlandweit: 87,3%, 48/55) Standards zur Diagnostik und zum Monitoring der SAE sind bisher nicht etabliert, sollten aber im Sinne evidenzbasierter Empfehlungen erarbeitet werden.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Czempik PF, Pluta MP, Krzych ŁJ (2020) Sepsis-associated brain dysfunction: A review of current literature. *International Journal of Environmental Research Public Health* 17:1–9.
 2. Ziaja M (2013) Septic Encephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Report* 13:383.
 3. Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, Geis C (2020) Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia ? Review, *Journal of Clinical Medicine* 1–14.
 4. Bolton CF, Young GB (2007) Managing the Nervous System. *Chest* 131:1273–1274.
 5. Gofton TE, Young GB (2012) Sepsis-associated encephalopathy. *Nature Reviews Neurology* 8:557–566.
 6. Eggers V, Schilling A, Kox W.J., Spies C (2003) Septische Enzephalopathie. *Anaesthesist* 2003 52:294-303.
 7. Bogdanski R, Blobner M, Hänel F, Kochs E (1999) Die septische Enzephalopathie. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie Thieme Verlag* 34:123–130.
 8. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS (2014) Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: A systematic review. *Critical Care* 18:674.
 9. Streck EL, Comim CM, Barichello T, Quevedo J (2008) The Septic Brain. Overview. *Neurochemical Research* 33:2171–2177.
 10. Robba C, Crippa IA, Taccone FS (2018) Septic encephalopathy, *Current Neurological an Neuroscience Reports Critikcal care* 18:82 S. 1-9.
 11. Barichello T, Sayana P, Giridharan V V, Arumanayagam AS, Narendran B, Giustina AD, Petronilho F, Quevedo J, Dal-Pizzol F, (2019) Long-Term Cognitive Outcomes After Sepsis: a Translational Systematic Review. *Molecular Neurobiology* 56:186–251.
 12. Hopkins RO, Jackson JC (2006) Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest* 130:869–878.
 13. Singer, M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Cooper-Smith SM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll R, Vincent JL, Angus DC (2016) The third international consensus definitions for sepsis. *Jama. Author manuscript* 23; 315 (8):801–810.
 14. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen Ch, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Weimann A, Felbinger TW, Axer H (2018) S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und
-

- Nachsorge. AWMF online Registriernummer: 079-001, Langversion 3.1-2018 Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. 2–125.
15. Wilson JX, Young GB (2003) Sepsis-associated encephalopathy: Evolving concepts. *Neurological Journal of Southeastern Asia* 8: 65–76
 16. Chaudhry N, Duggal AK (2014) Sepsis Associated Encephalopathy. Review Article *Advances in Medicine* :1–16.
 17. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, de Lima MASD, Santana LR, Lins RMP, Lemos PP, Serpa GV, Oliveira J, Chalhub RA, Pitrowsky MT, Lacerda ALT, Koenen KC, Quarantini LC (2011) The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics* 66:1917–1922.
 18. E.Hund (2012) Septische Enzephalopathie. Aktuelle Diagnostik & Therapie/Review article in *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007 Thieme Verlag 132: 322-324
 19. Bachmann H, (2005) Infobrief Intensivmedizin. Sepsis und ihre Auswirkungen auf Neurologie und Motorik: Aus: Mewald und Haman; Versagen des zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystems, *Intensivmedizin* 42:250-263.
 20. Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chretien F, Sharshar T (2017) Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Critical Care* 21:65.
 21. Davies NWS, Sharief MK, Howard RS (2006) Infection-associated encephalopathies-their investigation, diagnosis, and treatment. Review. *Journal Neurology* 253:833–845.
 22. Terborg C (2012) Septische Enzephalopathie. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2012. Springer Verlag. 107:629–633.
 23. Siami S, Annane D, Sharshar T (2008) The encephalopathy in sepsis. *Critical Care Clinics* 24:67–82.
 24. Contena S, Piazza O (2011) Sepsis-associated encephalopathy. *Translational Medicine @ UniSA*, ISSN 2239-9747 2012, 2(3) 20-27.
 25. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS (2004) Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *Caring for the critically ill patient, JAMA* 291:1753–1762.
 26. Zhang L, Wang X, Ai Y, Guo Q, Huang L, Liu Z, Yao B (2012) Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008-2011. *Abstract Chinese Medical Journal (English)* 125:828–31.
 27. Sonnevile R, de Montmollin E, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M, Mariotte G, Dumenil AS, Jamali S, Lacave G, Ruckly S, Mourvillier B, Timsit JF (2017) Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive Care Medicine*. Springer. 43:1075–1084.
-

28. Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmento A (2004) Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. *Critical Care* 8:91–98.
29. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Stahel PF (2010) Pathophysiology of septic encephalopathy - an unsolved puzzle. *Critical Care* 14:165.
30. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IS, Wolf M, Annane D, Chretien F, Sharshar T (2013) Understanding brain dysfunction in sepsis. *Annals of Intensive Care a Springer open Journal* 3:15.
31. Weismüller K, Bauer M, Hofer S, Weigand MA (2010) Die Bedeutung der neuroendokrinen Achse in der Pathophysiologie der Sepsis Sepsis. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 2012 45:574–579.
32. Akroun N, Sharshar T, Annane D (2009) Mechanisms of Brain Signaling During Sepsis. *Current Neuropharmacology* 7,296–301.
33. Wuchert F (2008) Die Bedeutung der Area postrema als zentralnervöser Sensor für inflammatorische Signale, Inauguraldissertation JL Universität Gießen
34. circumventrikuläre Organe. *Lexikon der Neurowissenschaft*, Sepktrum.de, Akademischer Verlag, Heidelberg.
35. Wuerfel E, Infante-Duarte C, Glumm R, Wuerfel JT (2010) Gadofluorine M-enhanced MRI shows involvement of circumventricular organs in neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation* 7:70.
36. Li S, Lv J, Li J, Zhao Z, Guo H, Zhang Y, Cheng S, Sun S, Pan H, Fan S, Li Z (2018) Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve. *Neuroscience Letters* 662:98–104.
37. Kanashiro A, Sonogo F, Ferreira RG, Castanheira FVS, Leite CA, Borges VF, Nascimento DC, Colon DF, Alves-Filho JC, Ulloa L, Cunha FQ, (2018) Therapeutic potential and limitations of cholinergic anti-inflammatory pathways in sepsis. *Pharmacological Research*. Author manuscript. 117:1–8.
38. Vida G, Peña G, Deitch EA, Ulloa L (2011) $\alpha 7$ -Cholinergic Receptor Mediates Vagal Induction of Splenic Norepinephrine. *Journal Immunology* 186:4340–4346.
39. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdes-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, Tusche MW, Pavlov VA, Andersson U, Chavan S, Mak TW Tracey KJ (2015) Acetylcholine-Synthesizing T Cells Relay Neural Signals in a Vagus Nerve Circuit. Author manuscript. *Science* 2011. 334:98–101.
40. Angus DC, van der Poll T, (2013) Sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*. Review article. *Critical Care Medicine* 392:840–851.
41. Huston JM1, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, Ochani K, Yuan R, Rosas-Ballina M, Ashok M, Goldstein RS, Chavan S, Pavlov VA, Metz CN, Yang H, Czura CJ, Wang H

- TK (2007) Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Critical Care Medicine* 2007 35(12):2762-8.
42. Nwafor DC, Brichacek AL, Mohammad AS, Griffith J, Lucke-Wold BP, Benkovic SA, Geldenhuys WJ, Lockman PR, Brown CM (2019) Targeting the Blood-Brain Barrier to Prevent Sepsis-Associated Cognitive Impairment. *Journal of Central Nervous System Disease* 11:1-14.
43. Deutschman CS, Tracey KJ (2014) Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity* 40 Review. 40:463–475.
44. Kessler W, Diedrich S, Menges P, Ebker T, Nielson M, Partecke LI, Traeger T, CZiupka K, von der Linde J, Puls R, Busemann A, Heidecke CD, Maier S (2012) The role of the vagus nerve: Modulation of the inflammatory reaction in murine polymicrobial sepsis. *Research Article. Mediators Inflammation* 2012.
45. Mitsui T, Fukatsu K, Yanagawa M, Amenomori S, Ogawaa E, Fukuda T, Murakoshi S, Moriya T, Yasuhara H, Seto Y (2014) Truncal vagotomy temporarily decreases the pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the small intestine. *Surgery Today* 44:1123–1127.
46. Kox M, Vaneker M, van der Hoeven JG, Scheffer GJ, Hoedemaeker CW, Pickkers P (2012) Effects of vagus nerve stimulation and vagotomy on systemic and pulmonary inflammation in a two-hit model in rats. *PLoS One* 7:1–7.
47. van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF (1996) Epinephrine Inhibits Tumor Necrosis Factor- α and Potentiates Interleukin 10 Production during Human Endotoxemia. *Journal Clinical Investigation* 97:713–719.
48. Van der Poll T, Jansen J, Endert E, Sauerwein HP, Van DEventer SJH (1994) Noradrenaline Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Tumor Necrosis Factor and Interleukin 6 Production in Human Whole Blood. *Infection and Immunity* 62:2046–2050
49. Woiciechowsky C, Ruprecht S, Döcke W, Volk H (2000) The Role Of The Sympatic Nerve System And The Hypothalamic, Pititary-Adrenal Axis in Brain-Mediated Compensatory Antiinflammatory Response. *Biomedical Reviews* 2000.11:29–38.
50. S.R. Bornstein, Chrousos GP (1999) Clinical Review 104 Adrenocorticotropin (ACTH)-and Non-ACTH-Mediated Regulation of the Adrenal Cortex: Neural and Immune Inputs. *The Journal of the Clinical Endocrinology & Metabolism* 84:1729-1736.
51. Matejec R, Löcke G, Mühling J, Harbach HW, Langefeld TW, Bödeker RH, Hempelmann G (2009) Release of Melanotroph-and Corticotroph-Type Proopiomelanocortin Derivates Into Blood After Admnistration Of Corticotropin-Releasing Hormone in Patients With Septic Shock Without Adrenocortical Insufficiency *SHOCK* 31: 553-560.
-

52. Frotscher M et al. Taschenatlas Anatomie, Band 3, Nervensystem und Sinnesorgane. Thieme, Stuttgart 2018.
 53. Banks WA (2019) The blood-brain barrier as an endocrine tissue. *Nature Reviews Endocrinology*, Abstract.444-455.
 54. Handa O, Stephen J, Cepinskas G (2008) Role of endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in activation and dysfunction of cerebrovascular endothelial cells during early onsets of sepsis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 295:1712–1719.
 55. Sharshar T, Polito A, Checinski A, Stevens RD (2010) Septic-associated encephalopathy - everything starts at a microlevel. *Critical Care* 14:199.
 56. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, Vincent JL, Backer D (2010) Cerebral microcirculation is impaired during sepsis : an experimental study. *Critical Care* 14.
 57. Taccone FS, Su F, De Deyne C, et al (2014) Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis. *Critical Care Medicine* 42:e114-22.
 58. Lemstra AW, Groen in't Woud JCM, Hoozemans JJM, Haaster ES, Rozemuller AJM, Eikelenboom P, van Gool W (2007) Microglia activation in sepsis: A case-control study. *Journal of Neuroinflammation* 4:1–8.
 59. Shulyatnikova T, Verkhatsky A (2020) Astroglia in Sepsis Associated Encephalopathy. Review Paper. *Neurochemical Research*. Springer 45:83–99.
 60. Singer M (2014) The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. Review. *Virulence* 5:66–72.
 61. Galley HF (2011) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British Journal of Anaesthesia* 107:57–64.
 62. Mantzaris K, Tsolaki V, Zakynthinos E (2017) Role of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Sepsis and Potential Therapies. Review Article. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017:
 63. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K (2002) Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag 293–298.
 64. Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, Schein RM, Konstantinides FN, Marcial EH, Pena M (1991) Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome. *Critical Care Medicine* 1991. 753-7.
 65. Heyes MP, Chen CY, Major EO, Saito K (1997) Different kynurenine pathway enzymes limit quinolinic acid formation by various human cell types. *Biochemical Journal* 326:351–356.
 66. Stone TW (1993) Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids.
-

- Pharmacological Review 45:309–79.
67. Freund HR, Muggia-Sullam M, LaFrance R, Holroyde J, Fischer JE (1986) Regional brain amino acid and neurotransmitter derangements during abdominal sepsis and septic encephalopathy in the rat. The effect of amino acid infusions. Abstract. Archives of Surgery 121:209–16.
 68. Dal-pizzol F, Tomasi CD, Ritter C (2014) Septic encephalopathy : does inflammation drive the brain crazy ? Update Article, Revista Brasileira de Psiquiatria 36:251–258.
 69. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK (2010) Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. Author Manuscript. Journal Gerontology. Series A, Biological science and Medical science 63:764–772.
 70. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP, Marsch SCU, Pargger H, Steiner LA (2008) Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. Critical Care 12:63.
 71. Broderick PA, Gibson GE (1989) Dopamine and serotonin in rat striatum during in vivo hypoxic-hypoxia. Metabolic Brain Disease 4:143–53.
 72. Pandharipande P, Shintani A, Ph D, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2006) Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. Anaesthesiology 104:21–26.
 73. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK, Maze M, Ely EW, for the MEDES investigators (2010) Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis : an a priori -designed analysis of the MENDS randomized controlled trial.
 74. Patrik P. Pandharipande, MD M, Herr DL, Girard TD, et al (2007) Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. Critical Care.
 75. Stephan M.Jakob, MD, PhD, Garratt C, Bratty, J Raymond JT (2012) Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation , Two Randomized Controlled Trials, JAMA 307:1151–1160.
 76. Dahmani S, Rouelle D, Gressens P, Mantz J (2005) Effects of Dexmedetomidine on Hippocampal Focal Adhesion Kinase Tyrosine Phosphorylation in Physiologic and Ischemic Conditions. Laboratory Investigations Anaesthesiology 103:969-77.
 77. Dahmani S, Ph D, Rouelle D, Gressens P, Mantz J (2010) Characterization of the Postconditioning Effect of Dexmedetomidine in Mouse Organotypic Hippocampal Slice Cultures Exposed to Oxygen and Glucose Deprivation. Anaesthesiology 112:373–383
 78. Degos V, Le charpentier T, Chhor V, Brissaud O, Lebon S, Schwendimann L, Bednareck N, Passemard S, Mantz J, Gressens P (2013) Neuroprotective Effects of Dexmedetomedine against Glutamate Agonist-induced Neuronal Cell Death Are
-

- Related to Increased Astrocyte Brain-derived Neurotrophic Factor Expression. *Anaesthesiology* 118:1123–1132.
79. Koch A, Trautwein C, Tacke F (2017) Akutes Leberversagen. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, CME zertifizierte Fortbildung* 112:371–381.
80. Sonnevile R, Derese I, Marques MB, Langouche L, Derde S, Chatre L, Chretien F, Annane D, Sharshar T, Van de Berghe G, Vanhorebeek I (2015) Neuropathological Correlates of Hyperglycemia during Prolonged Polymicrobial Sepsis in Mice. *Shock* 44:245–251.
81. Sonnevile R, Den Hertog HM, Güiza F, Gunst J, Derese I, Wouters PJ, Brouland JF, Polito A, Gray F, Chretien F, Charlier P, Annane D, Sharshar T, Van den Berghe G, Vanhorebeek I (2012) Impact of hyperglycemia on neuropathological alterations during critical illness. Original Article *Endocrine Research. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 97:2113–2123.
82. Sharshar, T, Annane D, de la Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Gray F (2004) The Neuropathology of Septic Shock. *Research Article*.14:21–33.
83. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D (2005) Science review : The brain in sepsis – culprit and victim. *Review, Critical care* 37–44.
84. Ehler J (2019) Entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems mit intensivmedizinischer Relevanz : Definitionen , Diagnostik , Prognoseabschätzung und Therapieoptionen, *Kumulative Habilitationsschrift Universitätsmedizin Rostock*.
85. Ehler J, Barrett LK, Taylor V, Groves M, Scaravilli F, Wittstock M, Kolbaske S, Grossmann A, Henschel J, Gloger M, Sharshar T, Chretien F, Gray, F, Nöldge-Schomburg G, Songer M, Sauer M, Petzold A (2017) Translational evidence for two distinct patterns of neuroaxonal injury in sepsis: A longitudinal, prospective translational study. *Critical Care* 21:262.
86. Consales G, De Gaudio AR (2012) Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anesthesiology* 71, N. 1-2:39–52.
87. Hurley RA, Hayman LA, Taber KH (2011) Sepsis-Associated Encephalopathy: Review of the Neuropsychiatric Manifestations and Cognitive Outcome. *Windows to the brain. Journal Neuropsychiatry Clinical Neurosciences* 23:3.
88. Kurtz P, Gaspard N, Wahl, AS, Bauer RM, Hirsch LJ, Wunsch H, Claassen J (2014) Continuous electroencephalography in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Medicine. Springer Verlag* 40:228-234.
89. Klingmann G, Ehler J (2021) Neurokognitives Defizit bei septischer Enzephalopathie. II-13.4 Eckart.Weigand.Briegel-Intensivmedizin-105.Erg.-Lfg. 10/21.
90. Borchers F, Kaack C, Pieper SK, Spies C (2019) REcommandation for the detection an specification of perioperative neurocognitive disorders. *Anästhesiologie Intensivmedizin*
-

- Notfallmedizin Schmerztherapie 54,652-667.
91. Pandharipande P, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus KG, Ely EW for the BRAIN-ICU Studie Investigators, (2013) Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. Original Article, New England Journal of Medicine 369:1306-16.
 92. Iwashyna TJ, Wesley E, Smith DM, Langa KM (2010) Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. Author manuscript. JAMA 304:1787–1794.
 93. Ehler J (2021) Unterschätzt? Diagnostik und Konsequenzen der septischen Enzephalopathie. Neuro-Intensivmedizin 457–462.
 94. Scragg P, Jones A, Fauvel N (2001) Psychological problems following ICU treatment. Anaesthesia 56 9-14.
 95. Girard T, Jackson J, Pandharipande P, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2009) Duration of Delirium as a Predictor of Long-Term Cognitive Impairment in Survivors of Critical Illness. Critical Care Medicine. Author manuscript 38:51-520.
 96. Hope AA, Morrison RS, Du Q, Wallenstein S, Nelsin JE (2013) Risk factors for long-term brain dysfunction after chronic critical Illness. Ann American Thoracic Society 10:315–323.
 97. Molnár L, Fülesdi B, Németh N, Molnar C (2018) Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature. Neurology India 66: 352-361.
 98. Ren C, Yao R, Zhang H, Feng YW, Yao YM (2020) Sepsis-associated encephalopathy : a vicious cycle of immunosuppression. Review. Journal of Neuroinflammation 17:14
 99. Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, Chieragato A, Latronico N, Menon DK, Puybasset L, Sandroni C, Stevens RD (2014) Neurological examination of critically ill patients : a pragmatic approach.Report of an ESICM expert panel. Intensive Care Medicine 40:484–495.
 100. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Bernard GR, Gordon S, Francis J, Truman B, Speroff T, Margolin R, Hart RP Dittus R (2001) Delirium in Mechanically Ventilated Patients. Validiy an Reliability of the Confusion Assesment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). JAMA 286:2703–2710.
 101. Riker R (2014) Clinical Monitoring Scales in Acute Brain Injury: Assessment of Coma, Pain, Agitation, and Delirium, Neurocritical Care 21:27-37.
 102. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A,Martin E, Weigand MA (2008) Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium
-

- in critical care patients gives high agreement rate (s). *Intensive care Medicine*. Springer Verlag 34: 431–436.
103. Günther U, Wrigge H, Popp J, Andorfer U, Muders T, Putensen (2009) Deutsche Kurzversion: Confusion assessment method for intensive care unit zur routinemäßigen Kontrolle des Delirs auf intensivstation. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 2009 50:592-600.
 104. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial M, Skrobik Y (2001) Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine* 27:859–864.
 105. Rosengarten B, Mayer K, Weigand MA (2011) Klinisch-neurologische Diagnostik des sepsisassoziierten Delirs. *Nervenarzt* 2011. Springer Verlag 82:1578–1583.
 107. Gaudreau J, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA (2005) Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management* 29:368–375.
 108. Bellelli G, Morandi A, Davis DHJ, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpilliesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G, MacLulich AMJ (2014) Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Oxford University Press* 43:496–502.
 109. Khan BA, Guzman O, Campbell NL, Walroth T, Tricker JL, Hui SL, Perkins A, Zawahiri M, Buckley JD, Farber MO, Ely EW, Boustani MA (2012) Comparison and Agreement Between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in Evaluating Patients' Eligibility for Delirium Assessment in the ICU. *Chest Original Research* 48-54.
 110. Otter H, Martin J, Bäsell K, von Heyman C, Hein OV, Böllert P, Jänsch P, Behnisch I, Wernecke KD, Konertz W, Loening S, Blohmer JU, Spies C. (2005) Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU. *Neurocritical Care* 2:150–158.
 111. Alosaimi FD, Alghamdi A, Alsuhaibani R, Alhammad G, Albatili A, Albatly L, Althmali B, Aljamaan F, Maldonado JR (2018) Validation of the Stanford Proxy Test for Delirium (S-PTD) among critical and noncritical patients. *Journal of Psychosomatic Research* 114:8–14.
 112. Polito A, Eischwald F, Maho A Le, Polito A, Azabou E, Annane D, Chretien F, Stevens RD, Carlier R, Sharshar T (2013) Pattern of Brain Injury in the Acute Setting of Human Septic Shock. *Critical Care* 17:R204.
 113. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, de la Grandmaison GL, Aboab J, Gray F, Menon D, Annane D (2007) Brain lesions in septic shock: A magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Medicine* 33:798–806.
 114. Oddo M, Taccone FS (2015) How to monitor the brain in septic patients? *Expert Opinion*
-

- Minerva Anaesthesiologica 776–788.
115. Szöllősi D, Hegedűs N, Veres DS, Futò I, Horvath I, Kovács N, Martinecz B, Dénes A, Seifert D, Bergmann R, Lebeda O, Varga Z, Kaleta Z, Szigeti K, Máthé D (2018) Evaluation of Brain Nuclear Medicine Imaging Tracers in a Murine Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Molecular Imaging and Biology* 20:952–962.
 116. Young B, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA (1992) The Electroencephalogram in Sepsis-Associated Encephalopathy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 9:145-152.
 117. Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, Yahiaoui L, Moneger G, Heming N, Annane D, Mantz J, Chretien F, Durand MC, Lofaso F, Porcher R, Sharshar T, Groupe d'Explorations Neurologiques en Réanimation (GENDER) (2015) Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *Research Article PLOS One* 8:1–18.
 118. Reznik ME, Merkler AE, Mahta A, Murthy SB, Claassen J, Kamel H (2017) Long-term risk of seizures in adult survivors of sepsis. *Neurology* 89:1476–1482.
 119. Zenaide PV, Gusmao-Flores D (2013) Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Review Article. Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 25:56-62.
 120. Piazza O, Cotena S, De Robertis E, Caranci F, Tufano R (2009) Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. *Original Paper. Neurochemical Research* 34:1289–1292.
 121. Piazza O, Russo E, Cotena S, Esposito G, Tufano R (2007) Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *British Journal of Anaesthesia* 99:518–521.
 122. Hamed SA, Hamed EA, Abdella MM (2009) Septic encephalopathy: Relationship to serum and cerebrospinal fluid levels of adhesion molecules, lipid peroxides and S-100B protein. *Original Article Neuropediatrics* 40:66–72.
 123. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura Y, Hirayama Y, Abe R, Tateishi Y, Hattori N, Shimada T, Hirasawa H (2009) S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation : a systematic review. *Critical Care* 13:1–12.
 124. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell MJ (2008) Neurological injury markers in children with septic shock. *Abstract. Pediatric Critical Care Medicine* 9:245–51.
 125. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, Huyghens L. (2006) Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care*
-

- Medicine. 2006;34:1967–74.
126. Ehler J, Petzold A, Wittstock M, Kolbske S, Gloger M, Henschel J, Heslegrave A, Zetterberg H, Lunn MP, Rommer PS, Grossmann A, Sharshar T, Richter G, Nöldge-Schomburg G, Sauer M (2019) The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy – A prospective, pilot observational study. Research Article. PLoS One.
 127. Ehler J, Saller T, Wittstock M, Rommer PS, Chappell D, Qwisser B, Grossmann A, Richter G, Reuter DA, Nöldge-Schomburg G, Sauer M (2019) Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy. Research Article. Neuroscience Letters 692:167–173.
 128. Orhun G, Esen F, Yilmaz V, Ulusoy C, Sanli E, Yildirim E, Gürvit H, Özcam PE, Sencer S, Bebek N, Tüzüm E (2021) Elevated sTREM2 and NFL levels in patients with sepsis associated encephalopathy. The International Journal of Neuroscience 1–7.
 129. Ehler J, Petzold A, Sharshar T, Ely EW, Saller T (2020) Biomarker Panel to Differentiate Brain Injury From Brain Dysfunction in Patients With Sepsis-Associated Encephalopathy. Critical Care Medicine 48:e436–e437.
 130. Zhu J, Zhang M, Han T, Wu H, Xiao Z, Lin S, Wang C, Xu F (2019) Exploring the Biomarkers of Sepsis-Associated Encephalopathy (SAE): Metabolomics Evidence from Gas Chromatography-Mass Spectrometry. Research Article. Biomedical Research International 2019: 1-10.
 131. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, David M, Werner C, Engelhard K (2012) Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. Critical Care 16:R181.
 132. Taccone FS, Castanares-Zapatero, Peres-Bota D, Vincent JL, Berre J, Melot C (2010) Cerebral Autoregulation is Influenced by Carbon Dioxide Levels in Patients with Septic Shock. Neurocritical Care 12:35–42.
 133. Robba C, Cardim D, Sekhon M, Budohoski K, Czosnyka M (2018) Transcranial Doppler: a stethoscope for the brain-neurocritical care use. Review. Journal Neurological Research 2018 96:720–730.
 134. Huber W, Zanner R, Schneider G, Schmid R, Lahmer T (2019) Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. Review. Frontiers in Medicine 6:1–15.
 135. Hilkmann DMW, Mook WNKA Van, Mess WH, Mastenbroek VHJMK (2018) The Use of Continuous EEG Monitoring in Intensive Care Units in The Netherlands: A National Survey. Neurocritical Care 29:195–202.
 136. Claassen J, Bäeumer T, Hansen HC (2000) Kontinuierliches EEG zum Monitoring auf
-

- der neuro-logischen Intensivstation- Neue Einsatzmöglichkeiten und Nutzen für therapeutische Entscheidungen. Nervenarzt, Springer Verlag 2000 813–821.
137. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, Jacobs F, Taccone FS (2015) Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. Original Articles. *Minerva Anestesiologica* 81:497–506.
138. Helbing DL, Böhm L, Witte OW (2018) Sepsis-associated encephalopathy. *Cmaj*
139. Iacobone E, Bailly-Salín, Polito A, Friedman D, Stevens R, Sharshar T (2009) Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Critical Care Medicine* 2009 5:901–909.
140. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, Duprey MS, Ely WE, Kaplan PW, Latronico N, Morandi A, Neufeld KJ, Sharshar T, MacLulich AMJ, Stevens RD (2020) Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine* 46:1020–1022.
141. AWMF (2015) S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). *Critical Care* 1–217.
142. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citero G, Walder B, Weiss B, Wernecke KD, Spies C (2014) Delirium, Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit: A Multinational, Two-Part Survey among Intensivists. *PLoS One* 9:1–6.
143. Thomason JWW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC Ely EW (2005) Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical Care* 9:375–381.
144. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard GR Inouye SK (2001) The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Medicine* 27:1892–1900.
145. Haller A (2015) Das Delir auf der Intensivstation. Übersichtsartikel, Zentrum für Intensivmedizin Kantonsspital Winterthur 15:696–701.
146. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP (2010) Protocolized Intensive Care Unit Management of Analgesia, Sedation, and Delirium Improves Analgesia and Subsyndromal Delirium Rates. *Anesthesia & Analgesia* 111:451–463.
147. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y (2007) Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Medicine* 33: 66–73.
148. Wei LA, Fearing MA, Sternberg SJ, Inouye SK (2009) The Confusion Assessment Method (CAM): A Systemic Review of Current Usage. *Author Manuscript Journal American Geriatric Society* 56:823–830.
149. Kotfis K, Marra A, Wesley Ely E (2018) ICU delirium: A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiology Intensive Therapy* 50:128–140.
-

150. de Oliveira Fagundes JA, Tomasi CD, Giombelli VR, Alves SC, de Macedo RC, Topanotti MFL, de Lourdes M, Bistot U, PEAMDB, Soares M, Salluh J, Dal-Pizzol F, Ritter C (2012) CAM-ICU and ICDSC Agreement in Medical and Surgical ICU Patients Is Influenced by Disease Severity. *PloS One* 7:5–11.
151. Nacul FE, Paul N, Spies CD, Sechting H, Hecht T, Dullinger JS, Piper SK, Luetz A, Balzer FS, Wernecke KD, Sa AK, da Costa CBF, Eymold L, Chenitir C, Weiss B (2020) Influence of sedation level and ventilation status on the diagnostic validity of delirium screening tools in the icu—an international, prospective, bi-center observational study (Ideas). *Medicina* 56:1–18.
152. Gusmao-flores D, Ibrain J, Salluh F, Chalhoub RA, Quarantini LC (2012) The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium : a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical Care* 16:R115.
153. Tobar E, Romero C, Galleguillos T, Fuentes p, Cornejo R, Lira MT, de la Barrerea L, Sanchez JE, Bozan F, Bugedo G, Morandi A, Ely EW (2010) Método para la evaluación de la confusión en la unidad de cuidados intensivos para el diagnóstico de delirium: adaptación cultural y validación de la versión en idioma español. *Medicina Intensiva* 2010 34:4–13.
154. Toro AC, Escobar LM, Franco JG, Diáz-Gómez JL, Munos JF, Molina A. Bejarano J, Yepes D, Navarro E, García A (2010) Versión en español del método para la evaluación de la confusión en cuidados intensivos, estudio piloto de validación. *Medicina Intensiva* 34:14–21.
155. Wen-Ling Chuang 1 , Chien-Ho Lin, Wen-Chi Hsu, Yu-Ju Ting, Kao-Chang Lin S-CM (2007) Evaluation of the reliability and validity of the Chinese version of the confusion assessment method for the intensive care unit. Chinese Article. Abstract in english. *Hu Li Za Zhi* 54:45-52.
156. Hargrave A, Bastiaens J, Bourgeois JA, Neuhaus J, Josephson SA, ChinnJ, Lee M, Leung J, Douglas V (2018) Validazion of a Nurse-Based Delirium-Screening Tool for Hospitalized Patients. Author Manuscript. *Psychosomatics* 58:594–603.
157. Çınar F, Eti Aslan F (2019) Evaluation of Postoperative Delirium: Validity and Reliability of the Nursing Delirium Screening Scale in the Turkish Language. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 9:362–373.
158. Brich J, Baten V, Wußmann J, Heupel-Reuter M, Perlov E, Klöppel S (2019) Detecting delirium in elderly medical emergency patients: validation and subsequent modification of the German Nursing Delirium Screening Scale. *Internal and Emergency Medicine* 14:767–776.
159. Bergjan M, Zilezinski M, Schwalbach T, Franke C, Erdur H, Audebert HJ, Hauß A (2020)

- Validation of two nurse-based screening tools for delirium in elderly patients in general medical wards. *BMC Nursing* 19:1–9.
160. Alawi Luetz 1 , Anja Heymann, Finn M Radtke, Chokri Chenitir, Ulrike Neuhaus, Irit Nachtigall, Vera von Dossow, Susanne Marz, Verena Eggers, Andreas Heinz, Klaus D Wernecke CD, Spies C (2010) Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Critical Care Medicine* 8:409-18.
161. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler A, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR (2014) Monitoring Sedation Status over time in ICU Patients, Reliability and Validity of Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289:2983–2991.
162. Rosalind Lees, MA, Sinead Corbet, Christina Johnston, Emma Moffitt, Grahame Shaw, and Terence J. Quinn M (2013) Test Accuracy of Short Screening Tests for Diagnosis of Delirium or Cognitive Impairment in an Acute Stroke Unit Setting. *Stroke* 44 3078-3083.
163. Hendry K, Quinn TJ, Evans J, Scortichini V, Miller H, Burns J, Cunningham AL, Stott D (2016) Evaluation of delirium screening tools in geriatric medical inpatients: a diagnostic test accuracy study. *Age Ageing* 45:832–837.
164. MacLulich AMJ, Shenkin SD, Goodacre S, Godfrey M, Hanley J, Stiobhairt A, Lavender E, Boyd J, Stephen J, Weir C, Macraile A, Steven J, Black P, Diernberger K, Hall P, Tiegies Z, Fox C, Anand A, Siddiqi N, Gray A (2019) The 4 'a's test for detecting delirium in acute medical patients: A diagnostic accuracy study. *Health Technology Assessment* 23:1–193.
165. Jeong E, Park J, Lee J (2020) Diagnostic test accuracy of the Nursing Delirium Screening Scale: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing* 76:2510–2521.
166. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008) Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick Akuttherapie. Leitlinien der DGN 2008 1-13.
167. Tsuruta R, Oda Y (2016) A clinical perspective of sepsis-associated delirium. Review. *Journal of Intensive Care* 4:18 1–7.
168. Dilling J (2008) Determinanten der Ausstattung deutscher Krankenhäuser mit medizintechnischen Großgeräten. Eine ökonomische Analyse. Eingereicht von Dipl. oec. J Dilling, Universität Paderborn, Fakultät für Wirtschaftswissenschaften
169. Bentivoglio M, Kristensson K, Rottenberg ME (2018) Circumventricular Organs and Parasite Neurotropism: Neglected Gates to the Brain? Mini Review. *frontiers in Immunology*.
170. Bozza FAs, Garteiser P, Oliveira MF, Doblas S, Cranford R, Saunders D, Jones I,
-

- Towner RA, Castro-Faria-Neto HC (2010) Sepsis-associated encephalopathy: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 30:440–448.
171. Parmentier-Decrucq E, Poissy J, Favory R, Nseir S, Onimus T, Guerry MJ, Durocher A, Mathieu D (2013) Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: Incidence and risk factors. *Annals of Intensive Care* 3:1–10.
172. Gavvala J, Abend N, Laroche S, Hahn C, Hermn ST, Claassen J, Macken M, Schuele S, Gerard E (2014) Continuous EEG monitoring : A survey of neurophysiologists and neurointensivists. *Epilepsia* 55:1864–1871.
174. German Resuscitation Council e. V. Reanimation 2015, Leitlinien kompakt. 1. Auflage 2015, ISBN: 978-3-9814591-4-2.
175. AWMF Leitlinie. S1 Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) im Erwachsenenalter 2018. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
176. Heinemann U, Milikovsky DZ, Veksler R, Schoknecht K (2015) Inflammation und Blut-Hirn- Schranke. *Zeitschrift für Epileptologie* 3 2015 Springer Verlag 207–212.
177. DGAInfo aus dem wiss. Arbeitskreis Neuroanästhesie (2007) Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin–Empfehlungen für eine berufsbegleitende modulare Fortbildung und Zertifizierung. *Verbandsmitteilungen. Anästhesiologie Intensivmedizin* 48–54.
178. Herman ST, Abend NS, Blek TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, Gerard EE, Hahn CD, Husain AM, Kaplan PW, La Roche SM, Nuwer MR, Quigg M, Riviello JJ, Schmitt SE, Simmons LA, Tsuchida TN, Hirsch LJ (2015) Consensus Statement on Continuous EEG in Critically Ill Adults and Children, Part I: Indications. Author Manuscript. *Journal Clinical Neurophysiology* 32:617–632.
179. Kowoll CM, Dohmen C, Kahmann J, Dziewas R, Schirotzek I, Sakowitz OW, Bösel J (2014) Standards of Scoring, Monitoring, and Parameter Targeting in German Neurocritical Care Units: A National Survey. *Neurocritical Care* 20:176–186.
180. Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, Hirsch LJ, Herman ST (2010) Use of EEG Monitoring and Management of Non-Convulsive Seizures in Critically Ill Patients: A Survey of Neurologists. *Neurocritical Care* 12:382–389.
181. Cheng JY (2016) Latency to treatment of status epilepticus is associated with mortality and functional status. *Journal of the Neurological Sciences* 370:290–295.
182. Oddo Mauro (2009) Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. Abstract. *Critical Care Medicine* 37:2051-6.
183. Foreman B, Claassen J, Khaled KA, Jirsch J, Alschuler DM, Wittman J, Emerson RG, Hirsch LJ (2012) Generalized periodic discharges in the critically ill. A case-control study of 200 patients. *American Academy of Neurology* 1951–1960.
-

184. Nielsen RM, Centelles OU, Larsen EV, et al (2020) Continuous EEG Monitoring in a Consecutive Patient Cohort with Sepsis and Delirium. *Neurocritical Care* 32:121–130.
185. Thees C, Kaiser M, Scholz M, Semmler A, Heneka MT, Baumgarten G, Hoeft A, Putensen C (2007) Cerebral haemodynamics and carbon dioxide reactivity during sepsis syndrome Cerebral haemodynamics and carbon dioxide reactivity during sepsis syndrome. *Critical Care* 11R123.
186. Crippa IA, Subirà C, Vincent J, Fernandez RF, Hernandez SC, Cavicchi FZ, Creteur J, Taccone FS (2018) Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Critical Care* 22:327 1–9.
187. Biedrzycka A, Lango R (2016) Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. Review. *Anesthesiology Intensive Therapy* 48:41–48.
188. Nguyen B, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, Tatem G, Salem D, Moore S, Boka K, Gill JK, Gardner-Grey J, Pflaum J, Domecq JP, Hurst G, Belsky JB, Fowkers R, Elkin RB, Simpson SQ, Falk JL, Singer DJ, Rivers EP (2001) Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. Review. *Critical Care*. 345:1368–1377.
189. Murkin JM (2009) NIRS: A standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion? *Journal of Extra-Corporeal Technology* 41:12–15.
190. DGAInfo Monitoring in der Kardioanästhesie. (2014), aus den wissenschaftlichen Arbeitskreisen Kardioanästhesie und Neuroanästhesie. *Anästhesie Intensivmedizin* 55:2-19.
191. Lichtenstern C, Koch C, Röhrig R, Rosengarten B, Henrich M, Weigand MA (2012) Nahinfrarotspektroskopie in der Sepsistherapie. *Anaesthesist* 61:883–891.
192. Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C (2013) Skeletal muscle oxygen saturation (StO₂) measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill patients. Review Article. *Biomed Research International* 2013.
193. Su Y, Xu L, Gao X, Wang ZY, Xing L, Yin CF (2018) Long-term quality of life after sepsis and predictors of quality of life in survivors with sepsis. *Chinese Journal of Traumatology* 21:216–223.

10. THESEN

(1) Es existieren zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine einheitlichen, evidenzbasierten Empfehlungen zur Diagnostik und zum Monitoring der Sepsis-assoziierten Enzephalopathie bei septischen Patienten.

(2) Das rechtzeitige Diagnostizieren der SAE hat einen hohen Stellenwert für die gesamte Sepsis-Therapie, da die neurologischen Symptome sehr früh häufig noch vor Manifestation anderer Organdysfunktionen bei Sepsis auftreten.

(3) Nach überstandener Sepsis mit SAE persistieren häufig monate-bis jahrelang kognitive Veränderungen, die sowohl die Lebensqualität der Betroffenen einschränken als auch die Wiedereingliederung in den Alltag erschweren und daher mit hohen sozioökonomischen Folgekosten für die Gesellschaft verbunden sind.

(4) Die Diagnose der SAE ist aufgrund der Variabilität der klinischen Symptome herausfordernd.

(5) Mithilfe eines Online-Fragebogens wurde der aktuelle Stand der SAE-Diagnostik und das derzeit angewandte Monitoring zur Überwachung der SAE auf den Intensivstationen der Universitätsmedizin Rostock (UMR) und anderen deutschen Intensivstationen im Zeitraum von Februar bis Mai 2019 erhoben.

(6) Ein standardisiertes und strukturiertes Vorgehen sowohl im Rahmen der Diagnostik als auch beim Monitoring der SAE existiert auf den Intensivstationen bisher nicht, obwohl alle Befragten die SAE als eine relevante Komplikation beim Intensivpatienten halten.

(7) Bezüglich der Häufigkeit werden diagnostische Methoden gleich welcher Art von den Befragten im Allgemeinen überwiegend nur bei klinischem Verdacht auf eine SAE durchgeführt.

(8) Der Einsatz diagnostischer Methoden bei SAE wird von den Befragten überwiegend auch als sinnvoll eingeschätzt.

(9) Unter den diagnostischen Methoden sind die klinisch-neurologische Statuserhebung und Screening-Verfahren besonders zu Beginn der SAE-Diagnostik am weitesten verbreitet.

(10) Screening-Verfahren eigens zur Detektion der SAE existieren nicht. Unter den Delir-Screening-Verfahren werden CAM-ICU und ICDSD bei SAE am häufigsten verwendet.

(11) Während Delir-Screeningverfahren bei SAE an der UMR überwiegend einmal am Tag (24h) angewendet werden, erfolgt das Screening auf anderen deutschen Intensivstationen überwiegend einmal pro Schicht (8h).

(12) Apparative Neuromonitoring-Verfahren wie NIRS und TCD werden trotz ihres Einsatzes nicht immer als sinnvoll eingeschätzt.

(13) Der Einsatz der verfügbaren Verfahren zur diagnostischen Verlaufskontrolle der SAE hängt von der Versorgungsstufe der betreffenden Klinik ab. Damit werden apparative Neuromonitoring-Verfahren (TCD, NIRS, cEEG) an universitären Krankenhäusern häufiger eingesetzt als an nicht-universitären Häusern.

(14) Es existieren bei der Diagnostik und beim Monitoring keine gravierenden Differenzen zwischen der UMR (universitätsinterne Umfrage) und anderen intensivmedizinischen Einrichtungen (deutschlandweite Umfrage).

(15) Die Komplexität des Krankheitsbildes der SAE mit einer akuten und einer häufig chronischen Phase erfordert die strukturierte Anwendung verschiedener diagnostischer Methoden, die in Zukunft durch gezielte therapeutische Interventionen hoffentlich die Sepsis-assoziierten zerebralen Komplikationen reduzieren helfen können. Der überwiegende Großteil der Befragten würde sich daher eine Leitlinie zum Thema SAE wünschen.