Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Direktor: Prof. Dr. med. Daniel A. Reuter

Prospektive Analyse von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und Verdacht auf eine Septische Enzephalopathie unter Einbeziehung der nicht-invasiven Multispektralsonographie (Akustocerebrografie)

Pilotstudie

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Anika Sievert, geb. am 21.11.1986 in Rostock

Rostock, im Mai 2022

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004232

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

M. Sauer, A. Sievert, M. Wrobel, P. Schmude, G. Richter. Acoustocerebrography in septic patients: A randomized and controlled pilot study. Frontiers in medical Technology 2022; 4:920674. doi: 10.3389/fmedt.2022.920674.

M. Sauer, G. Richter, A. Sievert, T. Mencke, J. Ehler, P. Schmude, D.A. Reuter. Acoustocerebrography in septic patients: first clinical results. Intensive Care Medicine Experimental 2018; 6(2):1211

Pilotstudie zur Diagnose einer septischen Enzephalopathie durch Akustocerebrografie – Zwischenauswertung (Postervortrag DAC, 05/2017). doi:10.13140/RG.2.2.31861.19683

Dekan:

Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. Martin Sauer

   Chefarzt der Klinik für Intensiv- und Rettungsmedizin

   Klinikum Magdeburg

2. Herr Prof. Dr. med. Matthias Wittstock
   Oberarzt im Zentrum für Nervenheilkunde, Klinik und Poliklinik für Neurologie
   Universitätsmedizin Rostock

3. Herr Prof. Dr. med. Dr. Thomas Hachenberg
   Klinikdirektor der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
   Universitätsklinikum Magdeburg

Eröffnung des Promotionsverfahrens: 27.06.2022

Tag der Verteidigung: 08.02.2023

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis..... 6
1. Einleitung..... 9
1.1 Sepsis..... 9
1.2 Septische Enzephalopathie (Definition, Pathophysiologie, Diagnostik, Differentialdiagnosen, Therapie)..... 12
1.3 Akustocerebrografie (Physikalische Grundlagen, Anwendungsgebiete)..... 16
2. Zielstellung..... 19
3. Material und Methodik..... 20
3.1 Studiendesign und Patientencharakteristik..... 20
3.2 Erhebung von APACHE II, SOFA-Score und Laborparameter..... 22
3.3 Delir-Scores (ICDSC, CAM-ICU)..... 24
3.4 Akustocerebrografie (Datenerhebung, Analyse, Dimensionalität, Genetischer Algorithmus)..... 26
3.5 Statistische Methodik..... 32
4. Ergebnisse..... 33
4.1 Patientenanalyse mit Komplikationen, Letalität, ITS- und Krankenhausliegedauer..... 33
4.2 Analyse der Laborparameter, APACHE II, SOFA-Score..... 38
4.3 Analyse der Delir-Scores (ICDSC, CAM-ICU)..... 47
4.4 Analyse der Akustocerebrografie..... 49
5. Diskussion..... 58
6. Zusammenfassung..... 70
7. Thesen..... 72
8. Anhang..... 75
8.1 Abbildungsverzeichnis..... 75
8.2 Tabellenverzeichnis..... 76
8.3 Werteanhang..... 77
8.4 Sepsis-1/2 Definition..... 82
8.5 Studienbögen..... 84
8.6 Literaturverzeichnis..... 90
8.7 Geräteinformation, UltraEASY2..... 102
9. Danksagung..... 103
10. Lebenslauf..... 104
11. Ehrenwort..... 106

Abkürzungsverzeichnis

ACG	Akustocerebrografie
AF	Atemfrequenz
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APACHE II	Akute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATT	Attenuation, Dämpfung
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BK	Blutkultur
BS	Bronchialsekret
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CIP	Critical Illness Polyneuropathie
CIM	Critical Illness Myopathie
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant, Patientendokumentation auf Intensivstation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
d	Tag
DK	Dauerkatheter
EEG	Elektroenzephalografie
f	Frequenz
GA	Genetischer Algorithmus
GCS	Glascow Coma Scale
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HK	Hauptkomponente
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
IMC	Intermediate Care Station
ITS	Intensivstation
Kap	Kapitel
KG	Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Druck
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
p	Signifikanz
PaCO2	arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PaO2	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PCT	Procalcitonin
PIT	Perioperative interdisziplinäre Intensivstation
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
RASS	Richmond Agitation and Sedation Skale
RRsys	Systolischer Blutdruck
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung, Name der Kliniksoftware
SPSS	Marke der Softwarefirma IBM, Statistik- und Analyse-Software
SAE	Sepsis-assoziierte Enzephalopathie

SE	Septische Enzephalopathie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential/ Sepsis-related Organ Failure Assessment
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TOF	Time of Flight, Flugzeit
TS	Trachealsekret
Quick	Berechnung aus der Prothrombinzeit
VHF	Vorhofflimmern
WML	White Matter Lesion
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Sepsis

Sepsis ist der Hauptgrund für das Versterben kritisch kranker Patienten weltweit (1, 2). Im Jahr 2013 gab es in Deutschland 335 dokumentierte Sepsis-Fälle in Krankenhäusern pro 100.000 Einwohner (3). Weltweit konnten 2004 bereits 1,5 Millionen Sepsis-Fälle pro Jahr verzeichnet werden, 2017 waren es über 48 Millionen dokumentierte Sepsis-Fälle (2, 4). Trotz andauerndem Wissenszuwachs und Fortschritt in der Medizin kommt es zu einer stetigen Zunahme der Sepsis-Inzidenz (1). Fleischmann et al. zeigten 2007-2013 einen jährlichen Anstieg der Sepsis-Krankenhausfallzahlen in Deutschland von ca. 5,7% (3). Grund für diese Entwicklung ist die älter werdende Bevölkerung mit zunehmenden Begleiterkrankungen (1, 5, 6). Sie bedingen eine leichtere Angriffsmöglichkeit für Infektionen und schwerere Verläufe der Sepsis mit Organdysfunktionen (1). Ein weiterer Grund kann die weltweite Bekanntheit und gesteigerte Aufmerksamkeit gegenüber dem Krankheitsbild „Sepsis“ sein (1, 7).

Eine beobachtende Kohortenstudie in den USA, im Jahre 1995, zeigte eine mittlere Letalität der Patienten mit schwerer Sepsis von 28,6%, das mittlere Alter betrug 63 Jahre (8). Kinder mit schwerer Sepsis hatten hier eine deutlich niedrigere Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten, die älter als 85 Jahre waren (10% vs. 38,4% Mortalität) (8). Eine etwa 10 Jahre später durchgeführte, multizentrische deutsche Studie (2003-2004) zeigte bereits eine Sterblichkeit der Patienten auf der Intensivstation mit schwerer Sepsis/ septischem Schock von 48,8%, bei einem mittleren Alter der Patienten von 68 Jahren (4). Das war knapp die Hälfte der erkrankten Patienten, was bemessen an früheren Studien sehr hoch war und mit der demographischen Entwicklung in Industrienationen zusammenhängen könnte (4). Experten vermuten, dass die tatsächliche Letalität der schweren Sepsis heute noch höher sein muss (3, 7). 2020 wurde eine monozentrische deutsche Registerstudie aus Jena veröffentlicht, bei der innerhalb von 2011-2015 insgesamt 1975 Sepsis-Patienten mit schwerer Sepsis/ septischem Schock eingeschlossen wurden (9). Es stellte sich heraus, dass das Langzeitüberleben trotz Überleben der Sepsis deutlich reduziert war (9). 6 Monate nach Diagnosestellung waren bereits 59% und nach 4 Jahren bereits 74% der Patienten verstorben (9).

Die primäre Sepsis-Definition (Sepsis-1) wurde 1991 durch die „American College of Chest Physicans (ACCP)/ Society of Critical Care Medicine (SCCM) Consensus Conference“ festgelegt und beinhaltet die Begriffe „Sepsis“, „Schwere Sepsis“ und „Septischer Schock“,

die in dieser Reihenfolge eine Zunahme der Erkrankungsschwere beschreiben (5, 10). Grundlage der Sepsis Diagnose war das Systemic Inflamatory Response Syndrome (SIRS) bzw. die SIRS-Kriterien (5). Eine Sepsis wurde defintionsgemäß (Sepsis-1 und -2 Definition) diagnostiziert, wenn der Hinweis bzw. Nachweis einer Infektion und mindestens 2 der folgenden 4 SIRS-Kriterien vorlagen:

1. Hypo- oder Hyperthermie (<36°C/ >38°C),
2. Tachykardie (>90/min),
3. Tachypnoe (>20/min) bzw. arterieller pCO2 <4,3 kPa und/oder maschinelle Beatmung oder
4. Leukopenie/-zytose (<4000/ >12000 pro µl) bzw. Linksverschiebung >10% im Differentialblutbild (5).

Wenn zusätzlich noch mindestens eine Organdysfunktion (Akute Enzephalopathie, Thrombozytopenie, Arterielle Hypoxämie, Arterielle Hypotonie, Renale Dysfunktion oder Metabolische Azidose) vorlagen, sprach man von einer schweren Sepsis (5). Der Septische Schock (Sepsis-1/2) war eine Sepsis-bedingte, therapierefraktäre Hypotonie, die trotz Volumengabe den Einsatz von Katecholaminen erforderte (5). Im Jahr 2001 fand eine Präzisierung bzw. Ergänzung der Definition durch die europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften statt. Sepsis-2 unterschied sich nicht wesentlich von der Sepsis-1 Definition (11, 12).

Die aktuelle Sepsis-Definition (Sepsis-3, 2016) ist eine Vereinbarung von 19 Spezialisten der „European Society of Intensive Care Medicine“ und der Society of Critical Care Medicine“ und ist eine Neudefinition, die auf evidenzbasierten Daten beruht (11, 13, 14). Sie bezeichnet Sepsis allgemein als „eine oder mehrere lebensgefährdende Organdysfunktionen, verursacht durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion“ (1, 15). Diese Wirtsantwort wird sowohl als überschießend inflammatorisch und gleichzeitig immunsuppressiv beschrieben (1, 15). Den Begriff „schwere Sepsis“ gibt es in Sepsis-3 nicht mehr. Der „Septische Schock“ (Sepsis-3) ist eine Subgruppe der Sepsis mit Kreislauf- und zellulärem bzw. metabolischem Versagen (11). Das bedeutet, es besteht trotz Volumensubstitution eine Hypotension, die eine Vasopressortherapie notwendig macht, um einen Mittelarteriellen Druck (MAD > 65 mmHg) aufrechtzuerhalten und es besteht eine Laktatkumulation von > 2 mmol/l (1, 11). Wegen hoher Sensitivität und niedriger Spezifität hat man die SIRS Kriterien verlassen und legt bei Sepsis-3 mehr Wert auf den Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score bzw. quick-SOFA. Quick-SOFA wurde eigens für Sepsis-3 entwickelt und soll einfacher ein erhöhtes Risiko für einen schweren Sepsis-Verlauf

insbesondere auf Normalstation und in der Notaufnahme identifizieren (11). Zum Quick-SOFA gehört

1. Bewusstseinveränderung, Glasgow Coma Scale (GCS) < 15,
2. Tachypnoe, Atemfrequenz (AF) > 22/ min und
3. Hypotonie, Systolischer Blutdruck (RR sys) < 100 mmHg (1, 11).

Kritiker stellen die Funktionalität für eine frühe Sepsis-Diagnose und ausreichende Sensitivität von Sepsis-3 in Frage (16) und halten sie gerade bei chronisch kranken Patienten für nicht valide genug (17). Andere stehen dem Update eher positiv gegenüber (18, 19).

Zur Bestätigung der Sepsis zu Grunde liegenden Infektion werden laborchemisch erhöhte Entzündungsparameter wie z.B. Leukozyten, Procalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP) nachgewiesen (20). Zum Erregernachweis dienen mikrobiologische Befunde lokal gewonnener Proben (z.B. Trachealsekret (TS)/ Bronchoalveoläre Lavage (BAL), Urin, Stuhl, Wunde) und Blutkulturen (BK) zum Beleg einer systemischen Infektion. Therapeutisch ist die frühe Diagnose der Sepsis so entscheidend wie schwierig. Frühsymptome sind unspezifisch. Bei Vorliegen der Sepsis-3 genannten Diagnosekriterien ist ein schwerer Verlauf der Sepsis bereits in vollem Gange. Die schnelle Fokuskontrolle mit Hilfe von kalkulierter Antibiotikatherapie und frühe (operative) Sanierung kann nur begrenzt fulminante Verläufe verhindern. Der Fokusnachweis ist mit Hilfe moderner Verfahren wie Sonographie, Röntgen, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) begrenzt und alte multimorbide Patienten bieten hier nicht selten mehrere potentielle Fokusse. Die supportive Therapie ist umso ausgereifter, reichhaltig und vielseitig. Die „Surviving Sepsis Campaign“ bietet Handlungsempfehlungen, die ständiger Aufarbeitung unterliegen (15). Die weiteren Angaben entstammen auszugsweise dem Update von 2016: Im Septischen Schock werden zum Erreichen der Euvolämie vorwiegend kristalloide Lösungen empfohlen (early goal-directed therapy) (21, 22), Hydroxyethylstärke Lösungen (HAES) sind in der Sepsis-Behandlung mittlerweile obsolet (15, 21), da von einer irreversiblen Kumulation im Gewebe ausgegangen wird (Kapillarleck). Neben dem Volumenmanagement spielt der Vasopressor Noradrenalin zum Erreichen adäquater Perfusionsdrücke (MAD > 65 mmHg) die wichtigste Rolle (15, 21). Die Zentralvenöse Sättigung und das arterielle Laktat lassen darüber hinaus Rückschlüsse auf ein ausreichendes Sauerstoffangebot bzw. eine genügende Gewebeperfusion zu (15). Der Transfusionstrigger wurde auf 7 mg/dl (4,3 mmol/l) festgelegt, ohne dass eine Ischämie, Hypoxämie oder akute Blutung vorliegt (15, 21). Es gelten die Maßnahmen zur Lungen-

protektiven Beatmung bei Akute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) mit hohem positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) von mind. 5 mmHg, FiO2 angepasst, und 6 ml/Kg Körpergewicht (KG) Tidalvolumina, sowie geringem „driving pressure“ (15, 21). Gleichwertige Nierenersatzverfahren sind indikationsentsprechend intermittierende und kontinuierliche Hämodialyse (21), wobei die Shaldonkatheteranlage im Hinblick auf Katheterinfektionen erst bei zwingender Indikation erfolgen soll (15). Die Antikoagulation soll primär mit niedermolekularem Heparin oder unfraktioniertem Heparin erfolgen (15, 21). Frühzeitige, wenn auch hypokalorische, enterale Ernährung und Vermeidung von Hyperglykämien werden in der supportiven Sepsis-Therapie empfohlen (15, 21).

Die Patienten, die die Sepsis überleben, leiden in der Regel an lang andauernden teilweise lebenslangen physischen (z.B. Chronische Niereninsuffizienz) (23, 24), psychischen und kognitiven Defiziten (25). Das Ausmaß der zugrundeliegenden Nervenschädigung ist bisher nicht hinreichend untersucht. Bekannt ist, dass die Patienten an Critical Illness Polyneuropathie (CIP), Critical Illness Myopathie (CIM), Gedächtnisstörungen und Depressionen leiden (21) (s. Septische Enzephalopathie Kap. 1.2). Diese machen nach einem langen Intensivaufenthalt eine anschließende Rehabilitation notwendig und lassen sich nur teils kurieren.

1.2 Septische Enzephalopathie

Neben der Critical Illness Polyneuropathie (CIP) und Critical Illness Myopathie (CIM) ist die Septische Enzephalopathie (SE) die wichtigste neurologische Komplikation der Sepsis (26). Anders als die erstgenannten, ist die SE ein häufiges Frühsymptom der Sepsis, dessen frühe Identifikation sich schwierig darstellt (26). Die SE, auch Sepsis-assoziierte Enzephalopathie (SAE) genannt, bezeichnet ein durch Sepsis verursachtes kognitives Defizit. Die Inzidenz der SE ist in der Literatur sehr inhomogen. Man kann davon ausgehen, dass mindestens 20 bis 50 % der „Septiker“ eine SE entwickeln (26–28). Einige neuere Quellen sprechen sogar von bis zu 70 % bzw. bis zu 90 % der Patienten (29–32). Leidet ein Patient an einer SE, erhöht sich sein Risiko zu versterben zusätzlich; in der Literatur wird sogar über eine Verdopplung der Letalität berichtet (30, 33). Die SE ist auch Ausdruck einer besonders „Schweren Sepsis“ (28, 34).

Die klinische Erscheinung der SE ist unspezifisch, kann der eines Delirs entsprechen und zu einer ausgeprägten Bewusstseinsstörung führen (26, 35). Schon Defizite der

Orientierung, des Gedächtnisses oder der Aufmerksamkeit sowie Beeinträchtigung der Wahrnehmung, des Affekts und Veränderung der psychomotorischen Aktivität können Anzeichen sein (26, 33). Zudem treten Patienten somnolent, soporös, in schweren Fällen der SE auch komatös in Erscheinung (26). Die Symptomatik kann fluktuieren (28). Nur sehr selten äußert sich eine SE mit erhöhtem Muskeltonus oder es zeigen sich Myokloni oder Tremor (33). Krampfanfälle sind ebenso untypisch und treten höchstens in fortgeschrittenen Stadien auf (26). Fokal-neurologische Ausfälle sind normalerweise nie Symptome einer alleinigen SE (26, 33).

So vielfältig die Symptome sind, so schwierig ist die Diagnose der SE. Die exakte Diagnostik für die SE gibt es nicht (36). Die heutige Diagnostik umfasst eine sorgfältige Differentialdiagnostik (26, 36). Erst, wenn primär neurologische Erkrankungen und systemische Ursachen ausgeschlossen wurden, kann die „Ausschlussdiagnose: SE“ erfolgen (36) (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der Enzephalopathie, Vgl. (26, 28):

Primär neurologische Ursachen	Sekundäre, systemische Ursachen
• Direkte ZNS-Infektionen, Abszesse • Blutung, Gefäßthrombose, Ischämie • Epilepsie • Liquorzirkulationsstörung • Trauma, Hirnverletzung Andere: psychogen, Locked-In Syndrom, Paralyse, GBS	• Metabolisch • Toxisch • Medikamentös • Hormonell • Hypoxie • Immunvaskulitiden u.ä. • Maligne Hyperthermie • Zentrales anticholinerges Syndrom, malignes Neuroleptikasyndrom Serotoninsyndrom

Tab. 1: Differentialdiagnosen der Enzephalopathie, Auflistung der möglichen Ursachen für eine Enzephalopathie; Zentralnervensystem (ZNS); Guillian-Barré-Syndrom (GBS)

In Anbetracht der umfangreichen Differentialdiagnosen liegt auf der Hand, warum die Diagnosestellung der SE problematisch ist und die Inzidenzraten so weit auseinanderliegen. Auch eine schwere Sepsis geht mit metabolischen Dysfunktionen, Glukose- und Elektrolytentgleisungen, Veränderungen des Säure-Base-Haushalts, renalen und hepatischen Dysfunktionen einher und Medikamenteneffekte können unter der Therapie nicht komplett ausgeschlossen werden (26, 34). In der Gesamtpopulation aller

Intensivpatienten stehen neben der SE, die Urämie und Hepatische Enzephalopathie (metabolisch/toxisch) im Vordergrund.

Um häufige primär neurologische Ursachen (z.B. eine intracerebrale Blutung oder einen Infarkt) für ein neues kognitives Defizit auszuschließen, wird primär eine Computertomografie (CT), ggf. auch eine Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt. Abszesse und auch frische Hirninfarkte, die <12h zurückliegen, könnten per MRT besser gezeigt werden. Im Zusammenhang mit der SE können im MRT Läsionen der weißen Substanz auftreten, sog. „White Matter Lesions" (WML), diese sind nicht pathognomonisch, treten unter anderem bei strukturell-entzündlichen, vaskulär-degenerativen Erkrankungen auf und können gerade bei älteren Patienten vorbestehend sein (33, 37). Mittels MRT könnte ebenso das „Posteriore Reversible Enzephalopathie-Syndrom", kurz: „PRES", nachgewiesen werden (37). Es ist ein schweres vasogenes Ödem der posterioren Hirnsubstanz und ist typischerweise spontan reversibel (37). PRES geht oft mit Kopfschmerzen, Minderung der Sehkraft, Krämpfen, geistiger Beeinträchtigung und erhöhtem Blutdruck einher (37). Der MRT-morphologische Nachweis von Vasospasmen und Mikrozirkulationsstörungen könnte ebenso hinweisgebend für eine SE sein (37). Die invasive Lumbalpunktion kann zum Ausschluss von Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) hilfreich sein. Bei einer SE werden normwertige bis leicht erhöhte Eiweißspiegel im Liquor nachgewiesen (38). Mittels Elektroenzephalografie (EEG) kann ein non-konvulsiver Status epilepticus ausgeschlossen werden (38). Das EEG gilt als sensitivstes Diagnostikum der SE (38, 39). Schon vor klinischer Manifestation können Veränderungen im EEG gezeigt werden (38). Die Pathologien verändern sich parallel zu dem klinischen Verlauf der SE (38). Typisch für eine SE wäre eine Verlangsamung im EEG-Grundrhythmus mit Häufung von Theta- und Deltawellen (38, 40–42). Triphasische Wellen und die sogenannte „Burstsuppression" sieht man selten und beide wären Ausdruck für eine weit fortgeschrittene Erkrankung mit sehr schlechter Prognose (38). Neuere Forschung beschäftigt sich mit dem laborchemischen Nachweis der SE mit Hilfe von spezifischen Biomarkern. Hier hat sich das S100 β Protein als besseren Marker für die Neurotoxizität gegenüber der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) heraus kristallisiert (37). Delir-Scores können ebenso hilfreich für die Diagnose der SE sein. Hier haben sich die Confusion Assessment Method of ICU (CAM-ICU) und die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) auf der Intensivstation (ITS) bewährt (s. Delir-Scores, Kap. 3.3).

Der genaue Entstehungsmechanismus einer SE ist aktuell nicht im Detail erklärt (32, 43). Ein multifaktorielles Geschehen ist ursächlich, wobei die primär cerebrale Absiedelung der

Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilze) als direkte Infektion des ZNS keine Rolle zu spielen scheint (38). Man geht von einem komplexen Netzwerk unterschiedlicher Prozesse aus, die sekundär im Gehirn als Folge der generalisierten Infektion ablaufen (29, 38, 44) (**s. Abb. 1**). Besonders die diffuse Neuroinflammation, Exzitotoxizität und lokale Ischämien spielen dabei eine Rolle und es zeigt sich der Verlust cerebraler Autoregulationsmechanismen, endotheliale Dysfunktionen, Makro- und Mikrozirkulationsstörungen, sowie Hydratation des Gewebes (29, 45, 46). Die Veränderungen während der SE können gerade im Frontalhirn, im Hippocampus, in der Amygdala und im Hirnstamm nachgewiesen werden (27, 29). Mikroskopisch lassen sich Areale hypoxischer Hirnschädigung bei verstorbenen Patienten, die an einer SE litten, nachweisen (28).

Abbildung 1: Model zur Pathogenese der SE, zusammengefasst aus (26, 27, 29, 30, 33, 37, 38, 47):

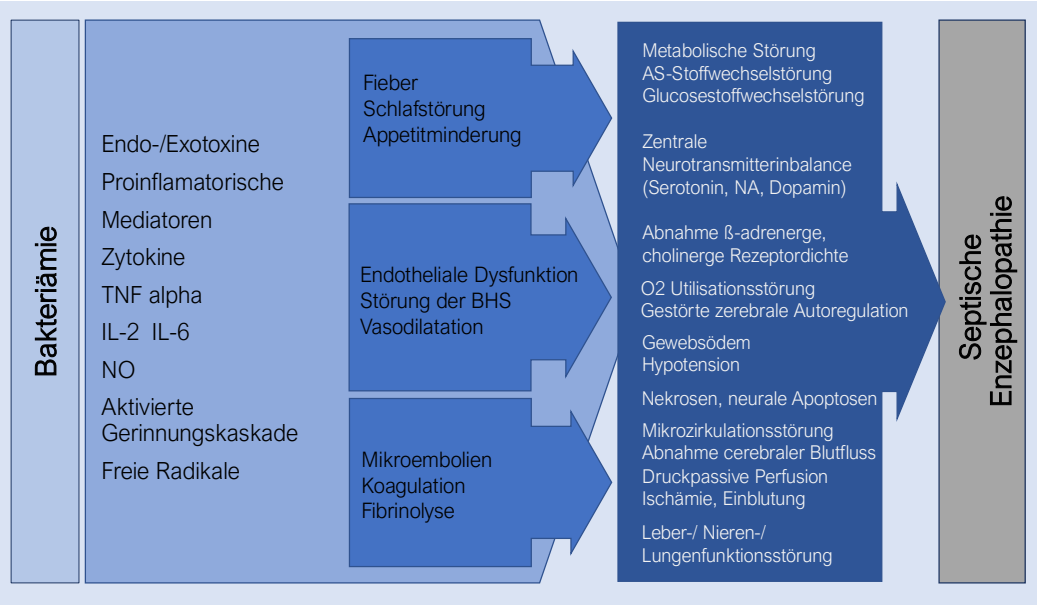


Abb. 1: Schematische Darstellung und Zusammenfassung der Pathogenese der SE nach heutigem Stand, als Flussdiagramm. Tumornekrosefaktor (TNF); Interleukin (IL); Stickstoffmonoxid (NO); Aminosäure (AS); Noradrenalin (NA); beta (ß); Sauerstoff (O2)

Ein erhöhtes Risiko zur Ausprägung der SE haben multimorbide Patienten und Patienten, die einen schweren und langwierigen Krankheitsverlauf aufweisen (33). Fieber, Hyperglykämien und Elektrolytentgleisungen im Rahmen der Sepsis sowie hohe Entzündungsparameter (C-reaktives Protein und Procalcitonin) lassen die Ausbildung einer

cerebralen Dysfunktion prognostizieren (33). Ebenso eine prolongierte Beatmung und sedierende Medikamente (insbesondere Benzodiazepine und Opioide) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für kognitive Defizite (30, 48). Zusätzlich verstärkend wirken Umwelteinflüsse, wie eine unvertraute Umgebung, gestörte Nachtruhe/ Tag-Nacht-Rhythmus, durch Licht und Lärm, wie z.B. das Alarmieren der Monitoringsysteme auf der Intensivstation (49, 50). Besonders alte Patienten, mit beispielsweise einer vorbestehenden Demenz oder psychisch erkrankte Patienten erleiden wohl leichter eine SE; junge, fitte und intelligente Patienten dagegen erleiden vermutlich weniger oft und weniger lange eine SE, weil ihre „kognitive Reserve“ größer ist (25). Prinzipiell ist die SE eine reversible Erkrankung und kann schnell abklingen (26, 32). Es sind allerdings auch Langzeitschäden möglich. Bei 12 bis 21 % der Patienten verbleiben kognitive Dysfunktionen nach Überleben der Sepsis (25). Eine dauerhafte Lebensbeeinträchtigung und Arbeitsunfähigkeit, die Manifestation von Depressionen oder Angststörungen sowie die Entwicklung einer Demenz aufgrund der SE sind denkbar (27, 30, 32, 51).

Die Therapie erfolgt symptomatisch, evidenzbasierte Therapieempfehlungen für die SE gibt es nicht (36). Um die SE „einzudämmen“ muss zügig die Behandlung der Grunderkrankung Sepsis erfolgen, also die Infektkontrolle, supportive Therapie sowie Vermeidung verstärkender Einflüsse (26, 33). Die Optimierung der cerebralen Perfusion durch den Einsatz von Vasopressoren, Aufrechthaltung eines adäquaten MAD bei konstanter Normokapnie und Sicherstellung guter Oxygenierung (ggf. cerebrale Oxygenierungskontrolle mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)) können zur Vermeidung von Folgeschäden beitragen (32, 37).

1.3 Akustocerebrografie

Die Akustocerebrografie (ACG) ist ein neues Verfahren zur qualitativen Untersuchung des Hirngewebes (52). Basis der neuen Technologie bildet die Molekularakustik, deren Prinzipien im Standardwerk „Molekularakustik - Eine Einführung in die Zusammenhänge zwischen Ultraschall und Molekülstruktur in Flüssigkeiten und Gasen“ von Werner Schaafs, 1963 veröffentlicht, noch heute gelten (53). Schallgeschwindigkeit und Absorption spielen hier eine entscheidende Rolle, wobei mit zunehmender Dichte von Flüssigkeiten und Gasen, die Schallgeschwindigkeit ebenso steigt (53).

Wichtige Wegbereiter waren George W. Pierce, der 1925 das erste Ultraschall-Interferometer entwickelte, welches Schallgeschwindigkeiten für Gase messen konnte (54), und auch Erwin Meyer, ein deutscher Physiker, der sich mit Ultraschallspektroskopie und Molekularakustik befasste (55). In der Medizin kam es zur ersten Anwendung des Verfahrens Ende des 20. Jahrhunderts (56, 57). Es konnten in Bezug auf die Blutzirkulation und das Vorhandensein von Aneurysmata im Gehirn akustische Signalunterschiede zum Normalbefund nachgewiesen werden (56, 57). Mazur et al. veröffentlichte 2000 die Untersuchung mit einem transkraniellen Ultraschalldensimetersystem, was dem heutigen Prinzip der ACG ähnelt, aber nur eine Frequenz benutzte (58, 59). Die Ergebnisse wurden als Dichte- und Elastizitätsänderungen des Hirngewebes aufgrund verminderter Durchblutung, Hydrierung oder Ödem interpretiert (58, 59).

Zwischenzeitlich stockte es in der Forschung, da die Geräte große Datenvolumina lieferten, für deren Auswertung weder Mensch noch Computer im 20. Jahrhundert im Stande waren. Heute existieren in der Informatik Computerprogramme und Experten, die gemeinsam die Auswertung von „Massendaten“ ermöglichen. Die eigentliche Akustocerebrografie entspricht also einer Kombination aus einem Ultraschall-Gerät und computergestützten Auswertalgorithmen (59, 60).

Wrobel et al. untersuchten 2014 einen Querschnitt der Bevölkerung Warschaus (Polen) mit der ACG (59). Keiner der 250 freiwilligen Probanden zeigte derzeit Symptome eines Schlaganfalls (59). Es konnte allerdings eine Subgruppe diskriminiert werden, die einen ACG-Befund besaßen, der sich vom Normalbefund unterschied und darüber hinaus hatten alle Risikofaktoren für einen Schlaganfall (Alter, Alkoholkrankheit, Herzerkrankung, familiäre Schlaganfallanamnese usw.) (59).

Dobkowska-Chudon et al. verglichen Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahmen von Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) mit den Ergebnissen der ACG (61). 55 Patienten wurden untersucht und anhand des MRT-morphologischen Vorkommens von sog. White-Matter-Lesions (WML) in Gruppen klassifiziert (61). Mithilfe der ACG konnte zwischen keiner (bzw. < 4 WML) und mehr als 30 WML unterschieden werden. Die Korrelation der Ergebnisse war hoch signifikant (61).

Darüber hinaus wurden 97 Patienten mit persistierendem bzw. paroxysmalem VHF untersucht und hinsichtlich des Vorhandenseins Arterieller Hypertonie unterschieden (62). Die Gruppe mit Arterieller Hypertonie hatte gegenüber der Gruppe ohne Arterielle Hypertonie ein verändertes ACG Signal (62). Es ist anzunehmen, dass sich die Konsistenzveränderung des Gehirns durch Erhöhung des peripheren vaskulären

Widerstandes und Erkrankung der kleinen Hirngefäße mit Mikroblutungen und WMLs mit der ACG nachweisen lassen (62).

Die ACG ist ein neuartiges Verfahren, welches bisher nicht in der medizinisch-klinischen Praxis etabliert ist. Es konnte gezeigt werden, dass sich „klinisch stumme“ cerebrale Zustände bzw. Strukturveränderungen mit Hilfe der ACG dokumentieren lassen (59–62). Derzeit existiert für die ACG ein Anbieter in Deutschland: die Sonovum AG (Firmensitz in Leipzig). Wir nutzten das ACG-Gerät *UltraEASY 2,* was den Ultraschall über eine in Ohrnähe befindliche Sonde entsendet und auf der gegenüberliegenden Seite empfängt (s. Akustocerebrografie, Kap. 3.4).

2. Zielstellung

Ziel der Arbeit ist die Prüfung der klinischen Anwendbarkeit des Sonovum Akustocerebrografie (ACG)-Diagnosesystems, erstmalig, für Patienten mit schwerer Sepsis/ septischem Schock nach Sepsis-1/2 Definition. Im Rahmen einer Pilotstudie mit 20 Patienten in 2 Gruppen soll herausgestellt werden, ob mit der ACG cerebrale Veränderungen bei Patienten mit schwerer Sepsis/ septischem Schock (Sepsis-1/2) im Vergleich zu postoperativen Kontroll-Patienten nachgewiesen werden können und sich die ACG zur Diagnostik der Septischen Enzephalopathie eignen könnte. Neben der ACG sollen für den Vergleich Entzündungswerte, Delir-Scores und die Dokumentation anderer Organdysfunktionen der Patienten herangezogen werden.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Patientencharakteristik

In einer prospektiven kontrollierten Pilotstudie wurde erstmals die Anwendung der Akustocerebrografie (ACG) bei septischen Patienten auf der Intensivstation untersucht. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Rostock lag vor Beginn der Studie vor (Registriernummer: A 2016-0026).

Von Juni 2016 bis Mai 2017 wurden 20 Patienten der chirurgischen, perioperativen Intensivstation (PIT1 und PIT2) der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universitätsmedizin Rostock eingeschlossen. Alle Patienten waren volljährig und es lagen die eigene Fähigkeit zur Einwilligung oder die Einwilligung des gesetzlichen Betreuers vor. 10 Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock (Sepsis-1/2 Definition; Symptombeginn < 24h) und Verdacht auf eine Septische Enzephalopathie (Sepsis-Gruppe) wurden mit 10 nicht deliranten, nicht septischen Patienten (Kontroll-Gruppe) verglichen. In die Kontroll-Gruppe wurden kognitiv gesunde chirurgische Patienten mit erwartet unkompliziertem postoperativen Verlauf verschiedener Fachdisziplinen eingeschlossen (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Zusammenfassung Gruppencharakteristik

Sepsis-Gruppe (n=10)	Kontroll-Gruppe (n=10)
Schwere Sepsis/ Septischer Schock (nach Sepsis-1/2) + Verdacht auf SE / Delir ohne andere Ursache	Postoperativ mind. 1 Tag geplanter IMC/ITS Aufnahme Keine Sepsis Kein Delir

Tab. 2: Zusammenfassung der Gruppencharakteristik, entspricht den Einschlusskriterien; Intermediate Care Station (IMC), Intensivstation (ITS)

Die Ausschlusskriterien waren:

- Unfähigkeit zur Einwilligung in die Teilnahme der Studie bzw. Ablehnung durch den Patienten oder einen gesetzlichen Vertreter
- Vorliegen anderer Ursachen für ein Delir, nicht infektionsbedingt (z.B. Alkohol- bzw. Medikamentenentzug; Intoxikation; Dekompensierte Leberzirrhose; akute primär cerebrale Erkrankung, schwere psychiatrische Vorerkrankung)
- Vorbekannte cerebrale Pathologien
- Infauste Prognose (zu erwartender Tod < 12 h trotz Maximaltherapie)

In der Kontroll-Gruppe war der Tag der Aufnahme auf der Intensivstation der Tag 1 der Studie. Bei der Sepsis-Gruppe entsprach Tag 1 zudem den ersten 24 h nach Beginn der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks und Verdacht auf Vorliegen einer septischen Enzephalopathie. Der Beobachtungszeitraum betrug insgesamt 28 Tage.

In der Sepsis-Gruppe wurden ACG Messungen (3 min und 30 min), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) und Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU), Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score sowie Dokumentation der Laborparameter an den Tagen 1, 3, 7 und 14 durchgeführt. Bei der Kontroll-Gruppe geschah dies an Tag 1 und 3. Der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score (APACHE) II wurde bei Aufnahme auf der Intensivstation erhoben. Ebenso wurden der klinische Verlauf und Besonderheiten der Labor- und Vitalparameter für die Studie dokumentiert. An Tag 28 wurden abermals der SOFA-Score und die Laborparameter aufgenommen (s. Tab. 3). Bei vorzeitiger Entlassung wurde der letzte Wert dokumentiert.

Bei Aufnahme in die Studie wurden neben Begleiterkrankungen, der Grund für die Aufnahme in die Klinik und auf die Intensivstation, Mikrobiologische Daten sowie die Ursache der Sepsis dokumentiert. Ebenso wurden das Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, Kopfumfang und Kopfbreite aufgenommen.

Tabelle 3: Studienablauf

Diagnostik		Sepsis-Gruppe	Kontroll-Gruppe
1	Akustocerebrografie	Tag 1,3,7 +14	Tag 1+3
2	Delir-Scores: ICDSC + CAM-ICU	Tag 1,3,7 +14	Tag 1+3
3	APACHE II	Aufnahme auf Intensivstation	
4	SOFA-Score	Tag 1,3,7 +28	Tag 1,3 +28
5	Klinischer Verlauf, Labor- und Vitalparameter	Tag 1,3,7,14 +28	Tag 1,3 +28

Tab. 3: Studienablauf mit Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC); Confusion Assessment Method of Intensive Care Unit (CAM-ICU); Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score II (APACHE II); Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score

3.2 Erhebung von APACHE II, SOFA-Score und Laborparameter

APACHE II:

Der Akute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II) ist eine Klassifikation für die Erkrankungsschwere von Patienten der Intensivstation und der Notaufnahme (63). 1985 von Knaus et al. veröffentlicht, zählt er bis heute zu den etablierten Scores der Intensivmedizin und findet hier täglich Anwendung (63). In den 80er Jahren wollte W. A. Knaus ein Klassifikationssystem entwickeln, welches in der täglichen Routine einfach zu erheben ist, auf objektiven Parametern basiert und möglichst therapie- und diagnoseunabhängig, also allgemeingültig anwendbar ist (63). Der APACHE II ist die Fortsetzung eines komplizierteren APACHE Scores und untersucht 12 Kriterien (63). Er wird typischerweise innerhalb der ersten 24h, d.h. vor Beginn einer spezifischen Therapie auf der ITS, erhoben und dokumentiert die bis dahin am stärksten derangierten Parameter des Patienten (63). Der APACHE II ist prognoserelevant (63–65).

Die 12 Kriterien sind gemeine Vital- und Laborparameter (s. Kap. 8.5 Studienbögen). Pro bewerteten Parameter können 0 bis 4 Punkte gegeben werden. Ist der Parameter im Normbereich, werden 0 Punkte, ist er derangiert, werden je nach Abstufung bis zu 4 Punkte vergeben.

Dazu addiert werden

1. Glascow Coma Scale, subtrahiert von 15 (15 - GCS)
2. Score B (je nach Alter des Patienten können 0 bis 6 Punkte vergeben werden)
3. Score C (für chirurgische Patienten, je nach elektiver (2 Punkte) oder Notfall-OP (5 Punkte) werden bei bestimmten Organerkrankungen zusätzlich Punkte vergeben)

Insgesamt können somit 0 bis 71 (48 + 12 + 6 + 5) Punkte erreicht werden. (s. Kap. 8.5 Studienbögen)

SOFA- Score:

Der Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score wurde 1994 durch die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) entwickelt, um Sepsis bedingte Organdysfunktionen zu graduieren und die Schwere des Multiorganversagens zu klassifizieren (66). Die Organdysfunktion bzw. das Organversagen wird als Prozess verstanden, welcher mit Hilfe des SOFA-Scores ggf. täglich objektiv dokumentiert werden kann (66).

Es wurden 6 Kriterien entwickelt, wobei jedes Kriterium ein Organsystem widerspiegelt (s. Kap. 8.5 Studienbögen). Die Atmung, die Nierenfunktion, die Leberfunktion, das Herz-Kreislaufsystem, die Gerinnung und das Zentralnervensystem werden im SOFA-Score abgebildet. Mit Hilfe nur eines Parameters, welcher einfach in der täglichen Routine bestimmt werden kann, wird jedes Organsystem charakterisiert. Je nach Schwere der Organdysfunktion werden Punkte von 0 bis 4 vergeben. Summiert können minimal 0 und maximal 24 Punkte erreicht werden. Ein hoher SOFA-Score geht mit einer schweren und ggf. multiorganen Dysfunktion oder Versagen und folglich mit steigender Letalität einher (66). Bereits ein SOFA-Score von ≥ 2 Punkten bedeutet für den Patienten potentiell ein 3 bis 11fach erhöhtes Risiko im Krankenhaus zu versterben (13, 67).

Mit der Sepsis-3 Definition kommt dem SOFA-Score mehr Bedeutung zu (13). Eine akute Änderung im SOFA-Score um ≥ 2 Punkte (neue Organdysfunktion) im Zuge einer Infektion, spricht für das Vorliegen einer Sepsis (13).

Laborparameter:

Für die Studie wurden auf den Intensivstationen (ITS) und nach Verlegung auf der peripheren Station, im Rahmen der regulären Behandlung, untersuchte Laborwerte aus

dem Patientendatenmanagementsystem „COPRA“ bzw. „SAP“ dokumentiert. Entsprechend der Studientage geschah dies für die Sepsis-Gruppe an den Tagen 1, 3, 7, 14 und 28 und für die Kontroll-Gruppe wurden die Laborparameter an den Tagen 1, 3 und 28 übernommen. Es wurden keine zusätzlichen Blutentnahmen bei den Studienpatienten vorgenommen. Die dokumentierten Laborstandards waren kleines Blutbild, Plasmatische Gerinnung (Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT)), Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), Leberwerte (Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Bilirubin), Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT)), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), Glukose, und auf der ITS eine arterielle Blutgasanalyse (BGA). Die BGA beinhaltete pH-Wert, arterieller Sauerstoff- Partialdruck (PaO2), arterieller Kohlstoffdioxid- Partialdruck (PaCO2), Standardbikarbonat (BIC), Base Excess (BE), Elektrolyte, Glukose und Laktat.

3.3 Delirscores ICDSC und CAM-ICU

ICDSC:

Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) und die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) sind weltweit bewährte intensivmedizinische Scores zur Delirdiagnostik (68).

Die ICDSC lässt sich in kürzester Zeit erheben, ihre Form, eine Art „Checkliste“, macht das möglich. Allerdings ist eine intensive pflegerische und ärztliche Beobachtung des Patienten im Vorhinein notwendig (69). In der täglichen Routine empfehlen Radtke et al. eine mehrmalige tägliche Anwendung, um ein Übersehen des Delirs zu vermeiden (69).

In 8 Kategorien sind jeweils Aussagen getroffen worden, die auf den Patienten zutreffen können oder nicht. Mit JA oder NEIN beantwortet, werden 1 (JA) oder 0 Punkte (NEIN) vergeben.

Folgende 8 Merkmale des Delirs werden untersucht (68, 69):

- Veränderte Bewusstseinslage
- Unaufmerksamkeit
- Desorientierung
- Halluzination, Wahnvorstellung/ Psychose
- Psychomototische Erregung oder Retardierung
- Unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand

- Störung des Schlaf-/ Wachrhythmus
- Wechselnde Symptomatik

Es können maximal 8 Punkte erreicht werden. Ab ≥ 4 Punkten handelt es sich laut Checkliste um ein Delir, 1 bis 3 Punkte sind verdächtig für ein subsyndromales Delirium, 0 Punkte heißt, es liegt kein Delir vor (69). Der Test lässt sich bei sedierten, beatmeten und spontanatmenden Patienten anwenden (68, 69).

In dieser Studie arbeiteten wir mit der 2008 verfassten deutschen Übersetzung des ICDSC von Radtke, Franck und Skrobik, die sich in Validierungsstudien und in der klinischen Anwendung etabliert hat (s. Kap. 8.5 Studienbögen) (69).

CAM-ICU:

Die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) beurteilt mithilfe der Richmond Agitation and Sedation Skale (RASS) das Vorhandensein eines Delirs in einem 2-stufigen Ansatz (70). Stufe 1 ist das Erheben des RASS (s. Kap. 8.5 Studienbögen). Es können maximal +4 und minimal -5 Punkte erreicht werden. Ein RASS von 0 bezeichnet den „Normalzustand", also einen ruhigen und aufmerksamen Patienten (70). Im Gegensatz dazu bedeutet ein RASS von z. B. +4 ein maximal streitlustiger Patient und eine RASS von -5 ein nicht erweckbarer, also komatöser Patient (70). Bei einem RASS von -4 oder -5 kann der CAM-ICU nicht durchgeführt werden, bei RASS > -4 gelangt man weiter zur Stufe 2 (68, 71). In Stufe 2 des Tests werden 4 Merkmale untersucht (70):

Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf

Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung

Merkmal 3: unorganisiertes Denken

Merkmal 4: Bewusstseinsstörung

Alle Merkmale können mit „positiv" oder „negativ" beurteilt werden. Merkmal 1 ist positiv, wenn der geistige Zustand des Patienten sich in den letzten 24h verändert hat (vgl. vorangegangener RASS oder GCS) bzw. anders ist als vor seiner Erkrankung. Merkmal 2 ist positiv, wenn bei mindestens 2 von 10 Buchstaben eines akustisch buchstabierten Wortes (ANANASBAUM oder ABRAKADABR) fälschlich die Hand des Untersuchers gedrückt wurde, denn diese soll richtigerweise nur bei einem „A" gedrückt werden. Alternativ können auch spezifische Bilder für einen visuellen Test verwendet werden. Bei Merkmal 3 werden pro Untersuchung 4 einfache Ja/Nein-Logikfragen gestellt (z.B.

„Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?“) und anschließend der Patient aufgefordert eine Fingerbewegung/ Fingeranzahl des Untersuchers mit beiden Händen zu wiederholen, sodass insgesamt 5 Punkte (4 Ja/ Nein Fragen + 1 Punkt für die richtige Fingermotorik) erreicht werden können. Merkmal 4 ist positiv, wenn der Patient nicht ruhig und aufmerksam ist, also der RASS von 0 verschieden ist. Ein Delir liegt vor, wenn die Merkmale 1, 2 und 3 oder 1, 2 und 4 positiv sind (70).

Für die Studie verwendeten wir die CAM-ICU nach dem Vorbild von Ely, die 2002 veröffentlicht wurde (s. Kap. 8.5 Studienbögen) (70).

3.4 Akustocerebrografie

Wir führten die Akustocerebrografie (ACG) entsprechend des Studienprotokolls (s. Kap. 3.1, Tab. 3 Studienablauf) bei der Sepsis-Gruppe und der Kontroll-Gruppe gleichermaßen durch. Die reine Messzeit betrug 33 min. Es wurde je ein Messzyklus von 3 und 30 min pro Studientag und Patient durchgeführt. Das Gerät ist mobil und konnte bettseitig angewandt werden. Zwei Ultraschallsonden werden mit Hilfe einer flexiblen Kopfhalterung, sich gegenüberliegend, an den Schläfen ohrnah befestigt (s. Abb. 2). Zur Herstellung des luftfreien Kontakts zum Schädel wird herkömmliches Ultraschallgel verwendet. Während der Untersuchung können medizinische Maßnahmen problemlos an dem Patienten durchgeführt werden. Kopfbewegungen, Mobilisierung und Sprechen des Patienten stören die Signalübertragung und sollten während der Messung möglichst vermieden werden. Die Sonden sind direkt mit dem Gerät, das einen Monitor mit manueller Steuerung enthält, verbunden (s. Kap. 8.7 Geräteinformation).

Abbildung 2: Bettseitige Messung mit Akustocerebrografie

Abb. 2: Bettseitige Messung mit Akustocerebrografie, hier bei einer analgosedierten, intubierten Studienpatientin auf der Intensivstation.

Das verwendete Ultraschallsignal liegt zwischen 0,5 und 2,5 MHz, es handelt sich um eine Bündelung aus mehreren Frequenzen und ist damit multifrequent. Anders als bei der konventionellen Sonographie wird auf diesem Monitor kein zweidimensionales Schnittbild des Gewebes abgebildet, vielmehr zeigt der Monitor einen Überblick des untersuchten Frequenzspektrums, ihres Verhaltens bei der Untersuchung, Schallgeschwindigkeit bzw. Durchlaufzeit (TOF, Time of Flight) und Absorption bzw. Dämpfung (ATT, Attenuation) werden in Echtzeit gemessen und abgebildet (72, 73). Das Sendesignal wird über eine Sonde an den Schädel gekoppelt, transmittiert und durch die zweite Sonde empfangen (**s. Abb. 3**).

Abbildung 3: Schema zur Signalübertragung der ACG

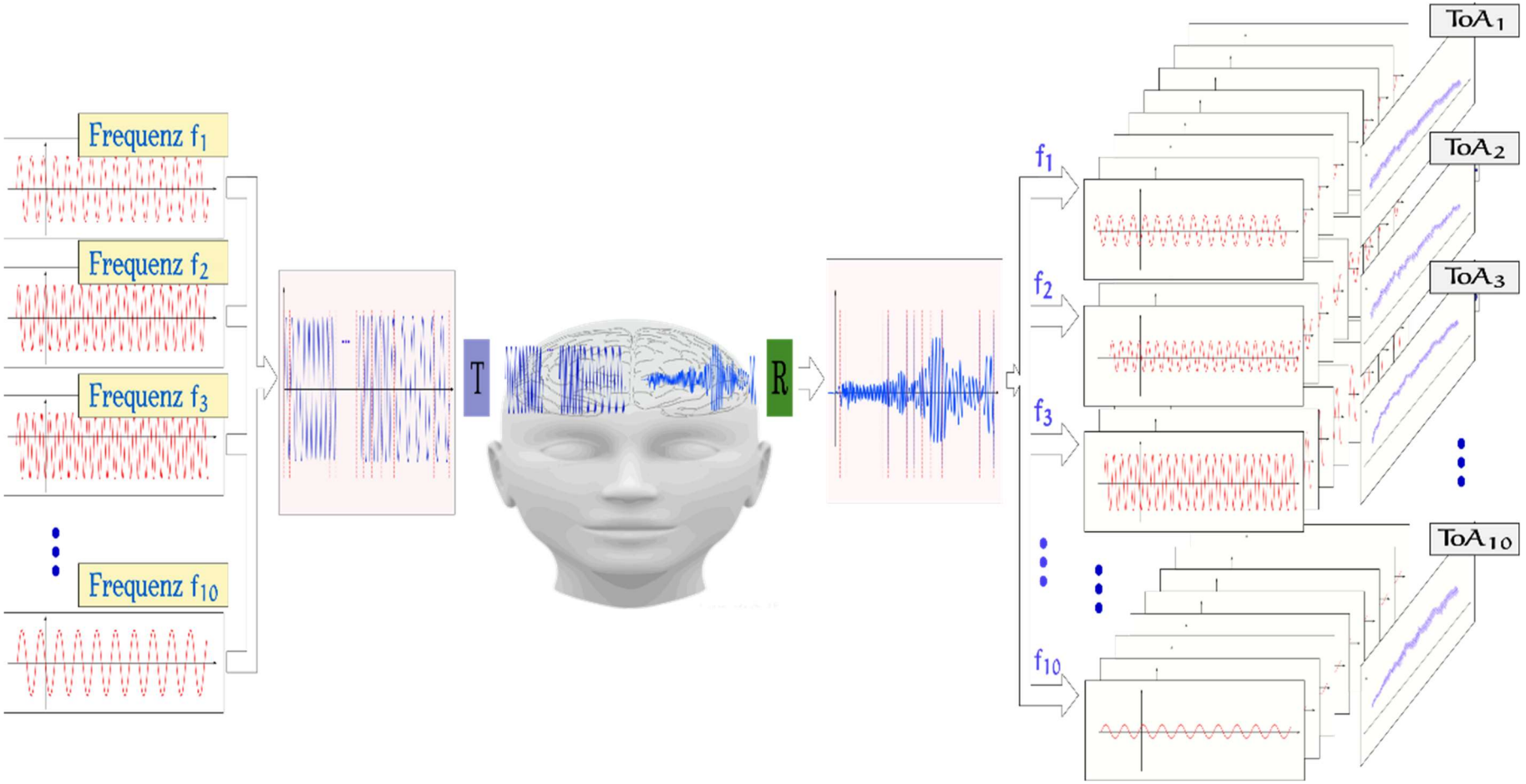


Abb. 3: Schema zur Signalübertragung der ACG: multifrequente Signalübertragung von links nach rechts. Durch Vergleich des Eingangssignals des Frequenzpaketes mit dem Ausgangssignal können Funktionen wie z.B. die Ankunftszeit (ToA) jeder Frequenz (f) ermittelt werden. (mit freundlicher Genehmigung von Adam Kolany,Sonovum AG)

Die Verarbeitungseinrichtung des Geräts ermittelt den Phasenwinkel/ die Phasenverschiebung eines jeden Frequenzpaares (72, 73). Die Ausbreitung des Ultraschalls benötigt Materie, hier das Hirngewebe, das die Qualität der Fortleitung wesentlich beeinflusst (72, 73). Vergleicht man das ankommende Signal mit dem entsendeten Signal, so können Rückschlüsse auf Gewebeeigenschaften bzw. deren Veränderung gezogen werden (72, 73). Die Beschreibung von Dichte und Elastizität des Gehirngewebes mit Hilfe der Komprimierbarkeit und Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wellen im Medium bilden die Grundlage der ACG-Methode (72, 73):

$$Schallgeschwindigkeit = \sqrt{\frac{Elastizitätsmodul}{Dichte}}$$

Die Schallgeschwindigkeit ist auch von Luftfeuchte und Temperatur abhängig, diese werden hier als konstant betrachtet (72, 73). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit (=Schallgeschwindigkeit), also äquivalente Flugzeit (TOF), ist von dem Zustand der Materie und der Frequenz (f) abhängig (72, 73).

Spezifische Schallgeschwindigkeiten (Einheit in m/s) sind: Luft 331, Fett 1468, Wasser 37°C 1526, Gehirn 1530, Blut und Leber 1560, Muskeln 1590, Knochen >3360 (74, 75). Wasser (37° C) und gesundes Hirngewebe haben ganz ähnliche Schallgeschwindigkeiten. Die Dämpfung (ATT) erfolgt exponentiell und ist von der Elastizität und Dichte des Gewebes sowie von der Frequenz abhängig (75). Die Elastizität/ das Elastizitätsmodul bestimmt die Steifigkeit: Je größer das Elastizitätsmodul, desto steifer ist das Gewebe und damit die Dämpfung der Wellen (76). Spezifische Elastizitätsmodule (Einheit in $\frac{kN}{mm^2}$) sind Knochen: 18-20 gegenüber Silikonkautschuk 0,01-0,1 beispielsweise (76). Diese Gewebeeigenschaften bestimmen die Transmission, Verzögerung, Dämpfung und Reflektion des Signals (75). Phase und Amplitude des sinusförmigen Frequenzpaketes werden bestimmt (61, 72). Von der Phasenbeziehung der Frequenzen kann auf die Ankunftszeit des Signals geschlossen werden (61, 72).

Von Bedeutung ist zudem der dispersive Charakter des Hirngewebes. Bei biologischem Gewebe wird der Effekt der Longitudinalwellen-Dispersion beobachtet (61, 73). Dieser führt dazu, dass das nichtlineare Volumenmodul/ Elastizitätsmodul des Mediums zu unterschiedlichen Ausbreitungsgeschwindigkeiten bei einzelnen Frequenzen führt (61, 73). Liegen die Frequenzen sehr dicht beieinander, kann dieser Effekt vernachlässigt werden und die Veränderungen können allein der Dichteänderung zugeschrieben werden (73).

Alle Messmerkmale gehen in einen computergestützten Lernalgorithmus ein (60, 73). Mit Hilfe der vorliegenden Datenbank kann ein individueller Vergleich mit bereits vorhandenen „kranken“ und „gesunden“ Patienten gezogen werden (60).

Darüber hinaus können aktuelle Messergebnisse des Einzelnen, als Momentaufnahme, mit vorangegangenen Messungen (des gleichen Patienten) verglichen werden und so Verläufe beurteilt werden (59, 73, 77).

Die Dimensionalität der Daten ist eine deterministische Art der Betrachtung der Datenauswertung. Das Frequenzmuster eines „cerebral gesunden“ Patienten zeigt eine harmonische Beziehung der Frequenzen zueinander. Ein asynchrones Frequenzmuster spricht für einen „cerebral kranken“ Patienten. Je unharmonischer die Frequenzbeziehung wird, desto größer wird die Dimensionalität. Synchronität bedeutet eine niedrige Dimensionalität der Daten (59) (77) .

Zur Berechnung der Dimensionalität wird mindestens 1 frequenzabhängiges Merkmal benötigt. Beispielsweise könnten die Dämpfung (ATT) und die Flugzeit (TOF) für 10 Frequenzen eine Datenmatrix bilden. Um Hauptkomponenten (HK) zu erhalten, wird die Singulärwertzerlegung der Datenmatrix vorgenommen. Die Singulärwerte werden durch ihre Summe normiert, sodass die Summe aller Werte 1 ergibt. Diese werden der Größe nach sortiert. Die normierten Werte sind gleichbedeutend mit der erklärten Varianz der jeweiligen HK. So wird die Streuung der Messwerte beschrieben. Gesucht wird die minimal benötigte Anzahl der HK, um mindestens 90% der Varianz des Datensatzes (0,90 von der Summe 1) zu beschreiben. Die erste HK beschreibt die größte Varianz der Daten, die zweite HK die zweitgrößte Varianz, sodass mit möglichst wenigen HK ein Großteil des Datensatzes beschrieben wird. Eine geringe Varianz bedeutet geringe Schwankungen und wenig Aussagekraft der HK, sodass die letzten HK vernachlässigt werden können (78).

Eine stochastisch - mathematische Möglichkeit der Auswertung großer Datensätze der ACG ist der Genetische Algorithmus. Der Genetische Algorithmus (GA) zählt zu den evolutionären Algorithmen und basiert auf dem Konzept „The survival of the fittest“ – das Überleben der Stärksten/ Fittesten, welches sich in der Natur als Evolutionstheorie bewährt hat (78). Der erste Entwurf des GA wurde von dem Italiener Nils A. Barricelli beschrieben. Die Grundzüge des hier verwendeten Verfahrens gehen auf den Amerikaner John H.

Holland zurück, der dem GA 1975 zu internationaler Bekanntheit verhalf [67]. Heute existieren unzählige Varianten des ursprünglichen „Basis-Algorithmus“ Hollands (79).

Das natürliche Prinzip der Auslese und Fortpflanzung verwendet bekannte Verfahrensweisen wie Selektion und Variation, dazu zählt Rekombination und Mutation (79). Alle Messungen bilden eine konstante Datenmatrix mit 1717 Spalten (1717 Messwerte pro Messung) und einer Zeilenanzahl, die der Anzahl der Messungen entspricht. Daneben gibt es eine eigens festgelegte Populationsmatrix aus 1000 Individuen (Zeilen), mit 1717 Merkmalen (Spalten), wobei pro Individuum lediglich 15 Merkmale „aktiv“, also mit einer „1“ belegt sind, während die restlichen Merkmale „inaktiv“, mit einer „0“ belegt sind. Die reduzierte Populationsmatrix mit 15 aktiven Merkmalen pro Individuum lässt sich auf die Datenmatrix übertragen. So können 15 Merkmale pro Messung aus der Datenmatrix gefiltert werden. Diese gehen in die Hauptkomponentenanalyse ein. Die erste HK enthält den größten Betrag an der Varianz der Daten. Um den „Fitnesswert“ eines Individuums zu erhalten, wird die erste HK mit einem medizinischen Parameter korreliert. Absolute Fitness ist definiert als absolute Korrelation der HK mit einem ausgewählten medizinischen Parameter (78). Der Fitnesswert liegt zwischen 0 und 1, wobei 1 absolute Fitness bedeutet (78).

Es wird eine zufällige Anfangspopulation gebildet, bestehend aus 1000 Individuen. Zur Kreuzung zweier Individuen setzen sich zunächst die Genome mit der größten Fitness durch (Prinzip der Selektion). Bei der Paarung zweier Individuen entsteht via Rekombination ein neues Individuum/ ein neuer Nachkomme. Folgende Gesetzmäßigkeit für die Rekombination der Merkmale wird angewandt:

1 + 1 → 1 0 + 0 → 0 0 + 1 oder 1 + 0 → 1 oder 0

Merkmale, die bei beiden Individuen vorkommen und „aktiv“ sind, setzen sich fort. Merkmale, die nicht ausgeprägt, also „inaktiv“ sind, gehen verloren. Eigenschaften, die jeweils nur von einem Individuum getragen werden, werden per Zufall mit einer 50:50 Chance vererbt. Auch der Prozess der Mutation findet wie in der Natur statt, was gleichbedeutend einer zufälligen Änderung z. B. einer Merkmalsausprägung des Genoms ist. In die nächste Generation gehen 1000 Nachkommen der fittesten Individuen der Population ein. Dieser Prozess lässt sich beliebig wiederholen, indem sich durchsetzende Individuen mit neuen Individuen gepaart werden. Dies führt dazu, dass sich die „höchste Fitness“ über Generationen durchsetzt. Der Prozess führt nach 200 Generationen zu keiner nennenswerten Besserung in Bezug auf die Fitness (78).

Bei der großen Anzahl der Merkmale ergeben sich theoretisch 2,4 mal 10^{36} Kombinationsmöglichkeiten, sodass klar wird, dass der erste Versuch des GA selten zum Erfolg führt und mehrfache Durchläufe nötig sind. Eine Konvergenz, also das Erreichen eines stationären Zustandes durch den GA, ist nicht immer sicher möglich (79). Die Individuen werden sich immer ähnlicher, mutationsbedingt wird aber kein stationärer Zustand erreicht (79).

Das ACG-Verfahren ist in der Entwicklung und in der klinischen Diagnostik noch nicht etabliert. Es gibt vielversprechende Studien im Zusammenhang mit cerebrovaskulären Pathologien, sog. White Matter Lesions (WML), bei Patienten mit arterieller Hypertonie und in der Schlaganfalldiagnostik (s. Kap. 1.3).

3.5 Statistische Methodik

Die Auswertung der Daten für nicht-parametrische Tests erfolgte mit SPSS für Windows (SPSS Statistics 22 und 25; IBM, Armonk, USA). Die Signifikanzunterschiede bzgl. der Laborwerte und Scores der beiden Gruppen im Vergleich wurden mit Kruskal-Wallis und Mann-Whitney-U-Test berechnet. Für den Gruppenvergleich des CAM-ICU Tests wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Signifikanzunterschiede bzgl. der Laborwerte und Scores der Sepsis-Gruppe im Verlauf wurden mit Friedmann Test und Wilcoxon Test berechnet. Die Ergebnisse wurden auf Normalverteilung getestet.

Die deskriptive Beschreibung der Ergebnisse erfolgte mit Median, 25. und 75. Perzentile.

Die Akustocerebrografie (ACG) Auswertung erfolgte für den Durchschnitt der Messwerte aller Messdaten eines Tages. R Core Team (2015), The R Project for Statistical Computing (80) wurde zur Verarbeitung des ACG-Datensatzes verwandt und um die Pearson-Korrelation mit medizinischen Parametern zu berechnen.

Das Signifikanzniveau für alle Tests wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde mit ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis (81), Viridis: R Package Version 0.4.0. (82) sowie Excel (Microsoft Corporation, 2016) und SPSS durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenanalyse mit Komplikationen, Letalität, ITS- und Krankenhausliegedauer

Es wurden Patienten im Alter von 33 bis 83 Jahren in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre (Sepsis-Gruppe= 64,6 Jahre; Kontroll-Gruppe= 65,9 Jahre). Sowohl in der Sepsis-Gruppe als auch in der Kontroll-Gruppe gab es je 2 weibliche und je 8 männliche Patienten. Die Studienpatienten waren 155 bis 186 cm groß, ihr Gewicht betrug 51 bis 141 Kg und sie hatten einen Kopfumfang von 53 bis 60 cm (hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen).

Es wurden insgesamt 16 allgemeinchirurgische Patienten, davon 13 viszeralchirurgische, 2 gefäßchirurgische und 1 thoraxchirurgischer Patient untersucht. Ebenso wurden je 1 kardiochirurgischer, unfallchirurgischer, MKG-chirurgischer und urologischer Patient eingeschlossen (s. Abb.4). In der Sepsis-Gruppe dominierten visceralchirurgische Patienten. 8 von 10 Patienten hatten eine abdominelle Sepsis aufgrund einer Peritonitis in Folge einer Hohlorganperforation oder -operation. 2 Patienten hatten zusätzlich zur Peritonitis eine Aspirationspneumonie und damit 2 primäre Sepsis-Ursachen. Ein Patient litt an einem Peritonsillarabszess (Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, MKG) und ein weiterer Patient hatte eine schwere Protheseninfektion des implantierten proximalen Femurnagels (Unfallchirurgie).

Abbildung 4: Patientenkollektiv

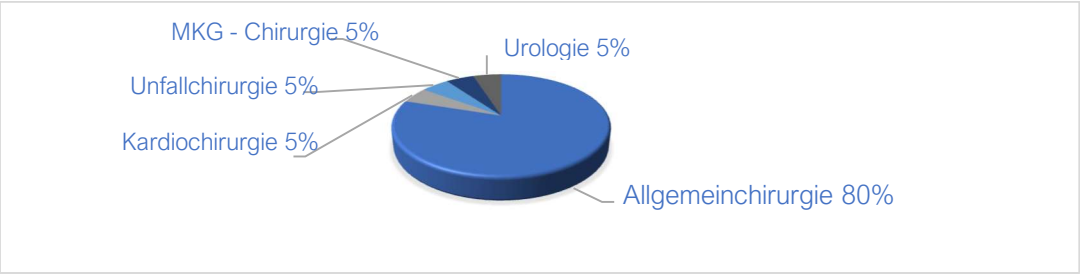


Abb. 4: Patientenkollektiv der Studie: Verteilung entsprechend der Zugehörigkeit zur chirurgischen Fachabteilung in Prozent

In der Kontroll-Gruppe entwickelte ein Patient eine „leichte“ Sepsis aufgrund einer Peritonitis bei Dünndarmleckage nach Pankreaslinksresektion. Er bot einen kurzzeitigen Kreislaufschock und allenfalls ein leichtes Delir.

Alle 10 Patienten der Sepsis-Gruppe und 2 von 10 Patienten der Kontroll-Gruppe zeigten postoperative Komplikationen (s. Tab. 4). 8 Patienten der Kontroll-Gruppe hatten einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

Tabelle 4: Komplikationen

	Komplikation	Sepsis n=10	Kontrolle n=10
Neurologisch	Delir	10	(1)
	Depression/Anpassungsstörung	4	0
	Krampfanfall	1	0
	Angststörung	1	0
	CIP/CIM	3	0
	Lagerungsschaden	1	0
Respiratorisch	Pneumonie	4	1
	Respiratorische Insuffizienz	3	0
	Tracheotomie	4	0
Kardial/ hämodynamisch	Schock	10	(1)
	Kardiale Dekompensation	1	0
	Rhythmus-Komplikation	7	0
	Mechanische Reanimation	2	0
Renal	Akute Nierenschädigung	10	0
	Nierenersatz	3	0
	HWI	1	1
Operativ	Darm/Naht-Insuffizienz	4	0
	Wundrevision/ Wundinfektion	9	0
	Iatrog. Verletzung (Ureter, Darm)	2	1
Sonstige	Akute Cholezystitis	1	0
	Katheter-Infektion (ZVK)	2	0
	GIB	2	0
	Thrombose	1	0
	Tod	1	0

Tab. 4: Auflistung der postoperativen, teils Sepsis bedingte Komplikationen mit deren Häufigkeit; meist mehr als 1 Komplikation pro Studienpatienten; Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP); Critical-Illness-Myopathie (CIM); Harnwegsinfekt (HWI); Zentralvenöser Katheter (ZVK); Gastrointestinale Blutung (GIB)

Die mediane Beatmungsdauer der Sepsis-Patienten auf der Intensivstation betrug 11,2 Tage (25. Perzentile: 5,8 Tage, 75. Perzentile: 21,3 Tage). Die Patienten der Kontroll-Gruppe benötigten postoperativ keine Beatmung. Alle Patienten der Sepsis-Gruppe hatten einen septischen Schock nach Sepsis-1/2 Definition und zeigten begleitend eine akute Nierenschädigung. 3 Patienten benötigten temporär ein Nierenersatzverfahren (Sepsis-Gruppe). Hier wurde die Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) verwendet. Es kam kein weiteres Organersatzverfahren zum Einsatz.

In der Sepsis-Gruppe gelangen teils Keimnachweise im Abstrich unter der Operation bzw. in der Blutkultur. Manche Patienten erlitten sekundär z. B. eine Pneumonie oder einen Harnwegsinfekt. Alle Keimnachweise der Patienten der Sepsis-Gruppe sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (**s. Tab. 5**). Oft konnten mehrere Erreger pro Studienpatient nachgewiesen werden. Bei einem Sepsis-Patienten mit Protheseninfektion (Femurnagel) wurden in verschiedenen Abstrichen insgesamt 11 verschiedene Keime isoliert.

Tabelle 5: Keimnachweise der Sepsis-Gruppe, ITS Aufenthalt

Erreger	Patienten n = 10	Nachweisregion
Escherischia coli	7	OP-Abstrich; BK; BS
Enterococcus faecium	5	OP-Abstrich; BK
Candida albicans	4	OP-Abstrich
Candida glabrata	2	OP-Abstrich; BK
Enterobacter aerogenes	2	OP-Abstrich; TS; DK
Staphylococcus hämolyticus	2	OP-Abstrich; BK
Enterococcus faecalis	2	OP-Abstrich
Streptococcus anginosus	1	OP-Abstrich
Staphylococcus aureus	1	TS
Bacteroides fragilis	1	OP-Abstrich
Klebsiella oxytoca	1	OP-Abstrich
Proteus penneri Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus epidermidis Corynebacterium tuberculostearicum Enterobacter cloacae	1	OP-Abstrich (Femurnagel)

Tab. 5: Keimnachweise: Auflistung aller pathogenen Keime der Sepsis-Gruppe während des ITS Aufenthalts, beginnend mit dem Häufigsten, mehrere Erreger pro Studienpatient möglich; Operation (OP); Blutkultur (BK); Bronchialsekret (BS); Trachealsekret (TS); Dauerkatheter der Blase (DK)

Die mediane ITS-Liegedauer der Sepsis-Gruppe betrug 22,5 Tage (25. Perzentile: 14,5 Tage; 75. Perzentile 24,5 Tage). Die Patienten der Kontroll-Gruppe blieben im Median 2 Tage auf der Intensivstation (25. Perzentile: 2 Tage; 75. Perzentile: 2,75 Tage).

Die mediane Krankenhausliegedauer der Sepsis-Gruppe betrug 29,5 Tage (25. Perzentile: 26 Tage; 75. Perzentile 50,5 Tage). Die Kontroll-Gruppe hatte eine mediane Krankenhausliegedauer von 16,5 Tagen (25. Perzentile: 8,75 Tage; 75. Perzentile: 19,5 Tage). Insgesamt 16 Patienten sind vor Ablauf der 28 Studientage entlassen worden (6 Patienten der Sepsis-Gruppe, 10 Patienten der Kontroll-Gruppe). Davon beendete ein Patient auf eigenen Wunsch die Studie vorzeitig an Tag 14 (Sepsis-Gruppe).

Ein Patient verstarb vor Ablauf der Studie an Tag 24 an den Folgen der Sepsis, 19 Patienten überlebten während des Krankenhausaufenthalts.

4.2 Analyse der Laborparameter, APACHE II und SOFA-Score

Die folgende Tabelle zeigt die medianen Werte der Laborparameter inklusive der 25. und 75. Perzentile für Tag 1 beider Gruppen (**s. Tab. 6**).

Tabelle 6: Laborparameter Tag 1 - Gruppenvergleich

Tag 1					
Parameter	Sepsis-Gruppe n	Median (25./ 75.)	Kontroll-Gruppe n	Median (25./ 75.)	Signifikanz p
Hb (mmol/l)	10	6,7 (6,4/ 7,8)	10	7,4 (7/ 7,6)	n. s.
Leukozyten (10^9/l)	10	10,6 (8,0/ 14,4)	10	8,9 (7,2/ 10,8)	n. s.
Thrombozyten (10^9/l)	10	205 (179/ 268)	10	152 (121/ 176)	0,013
Quick (%)	10	64 (58/ 77)	10	85 (80/ 91,5)	0,017
PTT (sec)	10	40 (38/ 45)	10	29 (27/ 31)	< 0,001
Natrium (mmol/l)	10	141 (139/ 144)	10	140 (138/ 140)	n. s.
Kalium (mmol/l)	10	4,4 (4,1/ 4,5)	10	4,1 (3,7/ 4,3)	n. s.
ALAT (U/l)	9	23 (17/ 47)	7	23 (17/ 36)	n. s.
ASAT (U/l)	9	34 (30/ 66)	7	21 (16/ 56)	n. s.
Bilirubin (µmol/l)	10	21 (13/ 38)	10	12 (8/ 15)	n. s.
Kreatinin (µmol/l)	10	134 (103/ 200)	10	83 (72/ 90)	0,013
Harnstoff (mmol/l)	10	10,8 (7,1/ 11,9)	10	4,5 (3,8/ 5,4)	0,003
Glukose (mmol/l)	10	8,2 (7,1/ 8,5)	10	8,1 (6,9/ 9,5)	n. s.
pH	10	7,35 (7,34/ 7,38)	10	7,39 (7,38/ 7,41)	0,028
Laktat (mmol/l)	10	2,6 (1,4/ 3,1)	10	1,0 (0,7/ 1,1)	0,003
Bikarbonat (mmol/l)	10	23,1 (21,7/ 25)	10	24,1 (22,8/ 24,8)	n. s.
PaO2 (kPa)	10	14,2 (11,2/ 16,3)	9	19,6 (14,6/ 20,2)	n. s.
PaCO2 (kPa)	10	5,65 (5,0/ 6,0)	9	5,1 (5/ 5,7)	n. s.
CRP (mg/l)	4	381 (320/ 342)	0	n. b.	n. b.
PCT (ng/ml)	10	14,7 (7,4/ 34,6)	0	n. b.	n. b.

Tab. 6: Auswertung der Laborparameter an Tag 1. Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Natrium, Kalium, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, pH-Wert, Laktat, Bikarbonat, arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO2), arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO2), C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT). Vergleich der medianen Werte für Kontroll-Gruppe und Sepsis-Gruppe, inklusive 25. und 75. Perzentile. Die Signifikanz (p) wurde mit Mann-Whitney U Test berechnet. Nicht signifikant (n. s.); Nicht bestimmt (n. b.).

Die Auswertung der Laborparameter für Tag 1 zeigte signifikante Unterschiede der Gerinnungsparameter (Thrombozytenzahl, Quick, PTT), der Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), des pH-Wertes und des Laktats zwischen der Kontroll- und der Sepsis-Gruppe.

Die folgende Tabelle zeigt die medianen Werte der Laborparameter inklusive der 25. und 75. Perzentile für Tag 3 beider Gruppen (**s. Tab. 7**).

Tabelle 7: Laborparameter Tag 3 - Gruppenvergleich

Tag 3					
Parameter	Sepsis-Gruppe n	Median (25./75.)	Kontroll-Gruppe n	Median (25./75.)	Signifikanz p
Hb (mmol/l)	10	5,7 (5,2/ 6,6)	10	6,6 (6,5/ 7,1)	n. s.
Leukozyten (10^9/l)	10	12,3 (10/ 14,7)	10	8,4 (6,1/ 10,2)	0,045
Thrombozyten (10^9/l)	10	162 (125/ 213)	10	134 (123/ 153)	n. s.
Quick (%)	10	96 (86/ 103)	10	92 (84/ 93)	n. s.
PTT (sec)	10	37 (32/ 40)	10	30 (29/ 31)	0,019
Natrium (mmol/l)	10	143 (141/ 150)	10	140 (139/ 140)	0,036
Kalium (mmol/l)	10	4,2 (4/ 4,7)	10	3,9 (3,7/ 4,1)	n. s.
ALAT (U/l)	9	31 (24/ 56)	6	27 (20/ 37)	n. s.
ASAT (U/l)	9	63 (29/ 127)	6	25 (16/ 39)	n. s.
Bilirubin (µmol/l)	10	19 (17,2/ 22)	4	6,1 (0/14)	n. s.
Kreatinin (µmol/l)	10	100 (89/ 182)	10	73 (66/ 88)	0,028
Harnstoff (mmol/l)	10	13,2 (7,7/ 16)	10	4,8 (4,1/ 6,2)	0,005
Glukose (mmol/l)	10	6,4 (5,9/ 7,6)	5	7,5 (5,9/ 7,5)	n. s.
pH	10	7,42 (7,36/ 7,46)	4	7,42 (7,42/ 7,43)	n. s.
Laktat (mmol/l)	10	1 (0,7/ 1,2)	4	0,8 (0,8/ 1)	n. s.
Bikarbonat (mmol/l)	10	25,9 (23,5/ 27,3)	4	25,7 (25,6/ 25,8)	n. s.
PaO2 (kPa)	10	16,8 (12,4/ 19,2)	4	12,4 (9,4/ 15,6)	n. s.
PaCO2 (kPa)	10	5,8 (4,8/ 6,3)	4	5,4 (5,1/ 5,6)	n. s.
CRP (mg/l)	6	319 (143/ 374)	4	101 (57,7/ 150)	n. s.
PCT (ng/ml)	10	9,4 (4,6/ 35)	2	0,5 (0,5/ 0,5)	(0,032)

Tab. 7: Auswertung der Laborparameter an Tag 3. Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Natrium, Kalium, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, pH-Wert, Laktat, Bikarbonat, arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO2), arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO2), C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT). Vergleich der medianen Werte für Kontroll-Gruppe und Sepsis-Gruppe, inklusive 25. und 75. Perzentile. Die Signifikanz (p) wurde mit Mann-Whitney U Test berechnet. Nicht signifikant (n. s.).

An Tag 3 waren die Leukozytenzahl, die PTT, die Natriumkonzentration und weiterhin die Retentionsparameter (Kreatinin und Harnstoff) zwischen Kontroll-Gruppe und Sepsis-Gruppe signifikant unterschiedlich. Auch das Procalcitonin (PCT) unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen, allerdings wurde es in der Kontroll-Gruppe nur bei 2 von 10 Patienten bestimmt.

Die folgende Tabelle zeigt die medianen Werte der Laborparameter inklusive der 25. und 75. Perzentile für Tag 28 (oder letzter Wert) beider Gruppen (**s. Tab. 8**).

Tabelle 8: Laborparameter Tag 28 oder letzter Wert - Gruppenvergleich

Tag 28 oder letzter Wert					
Parameter	Sepsis-Gruppe n	Median (25./75.)	Kontroll-Gruppe n	Median (25./75.)	Signifikanz P
Hb (mmol/l)	10	5,5 (5,3/ 6,1)	8	6,6 (6,3/ 7,3)	0,011
Leukozyten (10^9/l)	9	11,9 (8,3/ 14,5)	8	5,7 (4,5/ 7,2)	0,011
Thrombozyten (10^9/l)	9	370 (264/ 478)	8	248 (198/ 317)	0,043
Quick (%)	8	80 (69/ 91)	4	80 (60/ 90)	n. s.
PTT (sec)	7	33 (29/ 37)	3	28,9 (28/ 29)	n. s.
Natrium (mmol/l)	9	137 (137/ 141)	8	138 (137/ 140)	n. s.
Kalium (mmol/l)	9	3,9 (3,8/ 4,1)	8	3,8 (3,6/ 4)	n. s.
Kreatinin (µmol/l)	9	73,3 (51,5/ 131)	8	67,5 (59,1/ 90,3)	n. s.
Harnstoff (mmol/l)	9	3,9 (1,9/ 8,9)	8	2,7 (2,2/ 4)	n. s.
CRP (mg/l)	9	121 (57,1/ 160)	7	55 (28,4/ 72,5)	n. s.
PCT (ng/ml)	6	0,1 (0,1/ 0,2)	0	n. b.	n. b.

Tab. 8: Auswertung der Laborparameter an Tag 28 (oder letzter Wert). Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT). Vergleich der medianen Werte für Kontroll-Gruppe und Sepsis-Gruppe, inklusive 25. und 75. Perzentile. Die statistische Signifikanz (p) wurde mit Mann-Whitney-U-Test berechnet. Nicht signifikant (n. s.); nicht bestimmt (n. b.).

An Tag 28 (bzw. letzter Messzeitpunkt) zeigten sich noch signifikante Unterschiede der Hämoglobin-Konzentrationen, den Leukozyten- und Thrombozytenzahlen zwischen beiden Gruppen.

Im Folgenden wurden für die Sepsis-Gruppe die jeweiligen Laborwerte im Verlauf betrachtet. Die Studienzeitpunkte Tag 1, 3, 7, 14 und 28 wurden miteinander verglichen (s. Kap. 8.3 Werteanhang). Es lässt sich zusammenfassend sagen:

1. Entzündung:

   Die eindeutigsten Änderungen zeigte hier des PCT. An Tag 1 und 3 waren die PCT Werte der Sepsis-Gruppe signifikant höher als an allen Folgetagen, auch Tag 7 und 14 waren noch signifikant höhere Konzentrationen als an Tag 28 nachweisbar. Das CRP hat einen signifikanten Abfall zwischen Tag 3 und Tag 14, während die Leukozytenzahlen keine signifikanten Unterschiede zeigten.

2. Laktat:

   Die Laktat-Konzentrationen waren an Tag 1 signifikant höher als an den Tagen 3, 7 und 14.

3. Organdysfunktionen:

   Die Retentionswerte (Kreatinin und Harnstoff) zeigten innerhalb der 1. Woche die höchsten Werte und fielen an den Folgestudientagen unterschiedlich stark. Während das Kreatinin an den Tagen 1 oder 3 den höchsten Wert erreichte, lag das Harnstoff-Maximum eher am Ende der 1. Woche. Die Unterschiede des Kreatinins zwischen Tag 1 und den Tagen 7, 14 und 28 waren jeweils signifikant. Auch die Reduktionen zwischen Tag 3 - Tag 7, Tag 3 - Tag 14 sowie Tag 7 - Tag 14 waren signifikant. Die Veränderungen der Harnstoffkonzentrationen an den Tagen 1, 3 und 7 im Vergleich zu Tag 28 waren ebenso signifikant.

   Im Tagesvergleich der Leberwerte Bilirubin- und ALAT-Konzentrationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Sepsis-Gruppe. Allein die ASAT war an Tag 7 signifikant höher als an Tag 28.

   In Bezug auf die Gerinnungswerte konnten folgende Unterschiede gezeigt werden: Die Thrombozytenzahlen waren jeweils an den Tagen 1, 3 und 7 signifikant niedriger als an den Folgetagen 14 und 28. Die Quick-Werte sind an Tag 3 signifikant am höchsten gegenüber den Tagen 1, 7, 14 und 28. Die PTT dagegen, zeigte keine signifikanten Unterschiede.

4. Sonstiges:

Die Hämoglobin Werte der Sepsis-Gruppe waren an Tag 1 signifikant höher als an allen anderen Studientagen. Auch an Tag 3 waren die Hämoglobin Werte noch signifikant höher als an den Tagen 7 und 14.

Der Elektrolythaushalt zeigte ein signifikant erhöhtes Natrium an Tag 3 gegenüber den Tagen 1 und 28. Ebenso an Tag 7 war das Natrium signifikant höher als an Tag 28. Das Kalium war an Tag 1 signifikant höher gegenüber den Tagen 7, 14 und 28.

Im Säure-Base-Haushalt fielen signifikant niedrige pH-Werte und Bikarbonatkonzentrationen an Tag 1 gegenüber den Folgestudientagen auf. Der PaCO2 war an den Tagen 1, 3 und 7 signifikant höher als an Tag 14.

Der PaO2 und der Glukosewert der Sepsis-Gruppe zeigten im Verlauf keine signifikanten Unterschiede (s. Kap. 8.3 Werteanhang).

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE) II, der den schlechtesten Zustand der Patienten während der ersten 24h auf der Intensivstation widerspiegelt, war signifikant unterschiedlich im Gruppenvergleich ($p < 0{,}001$). Der mediane APACHE II der Sepsis-Gruppe lag bei 26 Punkten (Minimum: 24 Punkte; 25. Perzentile: 26 Punkte; 75. Perzentile: 31 Punkte; Maximum 36 Punkte). Der mediane APACHE II der Kontroll-Gruppe war 9,5 Punkte (Minimum: 4 Punkte; 25. Perzentile: 7 Punkte; 75. Perzentile: 12 Punkte; Maximum: 19 Punkte) (s. Abb. 5).

Abbildung 5: APACHE II - Gruppenvergleich

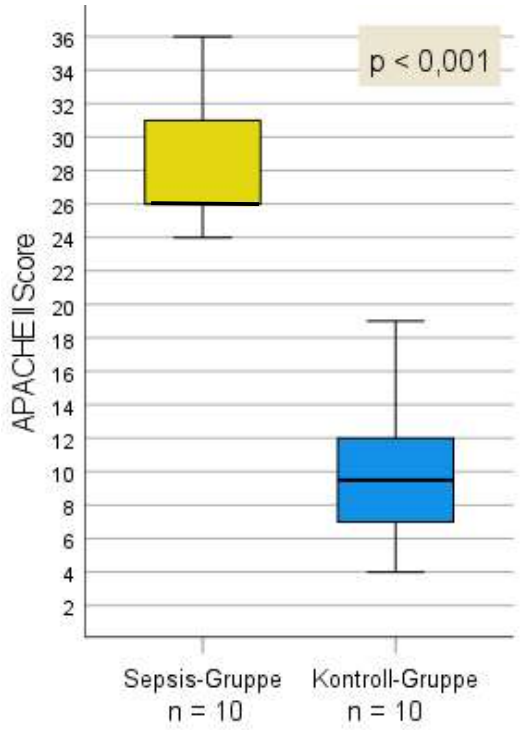


Abb.5: Ergebnisse des Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Scores (APACHE) II als Kastengrafik; Patientenanzahl (n); Sepsis-Gruppe (ocker) und Kontroll-Gruppe (hellblau) im Vergleich. Die statistische Signifikanz (p) wurde mit Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Der SOFA-Score, der den Status der 6 Organfunktionen Atmung, Nierenfunktion, Leberfunktion, Herz-Kreislaufsystem, Gerinnung und Zentralnervensystem abbildet, war in der Sepsis-Gruppe an den Tagen 1 und 3 signifikant höher ($p < 0,001$) als der SOFA-Score der Kontroll-Gruppe. An Tag 7 lagen nur Werte für die Sepsis-Gruppe vor. Die Ergebnisse waren etwas geringer als die Werte an Tag 3. Der SOFA-Score der Sepsis-Gruppe war an Tag 28 noch größer als der, der Kontroll-Gruppe. Die Ergebnisse des SOFA-Scores beider Gruppen an Tag 28 unterschieden sich nicht signifikant (s. Abb.6).

Die SOFA-Scores der Sepsis-Gruppe an den Tagen 1 bis 28 (bzw. letzter Wert) wurden zudem miteinander im Verlauf verglichen. Hier zeigte sich der SOFA-Score der Sepsis-Gruppe an Tag 1 signifikant größer als an den Tagen 3, 7 und 28. Die Ergebnisse an den Tagen 3 und 7 waren noch signifikant größer als an Tag 28. Der SOFA-Score an Tag 3 und Tag 7 unterschied sich nicht signifikant (s. Kap. 8.3 Werteanhang).

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Ergebnisse des SOFA-Scores an den Tagen 1, 3, 7 und 28 (bzw. letzter Wert) der Sepsis-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (s. Abb. 6):

Abbildung 6: SOFA-Score - Gruppenvergleich

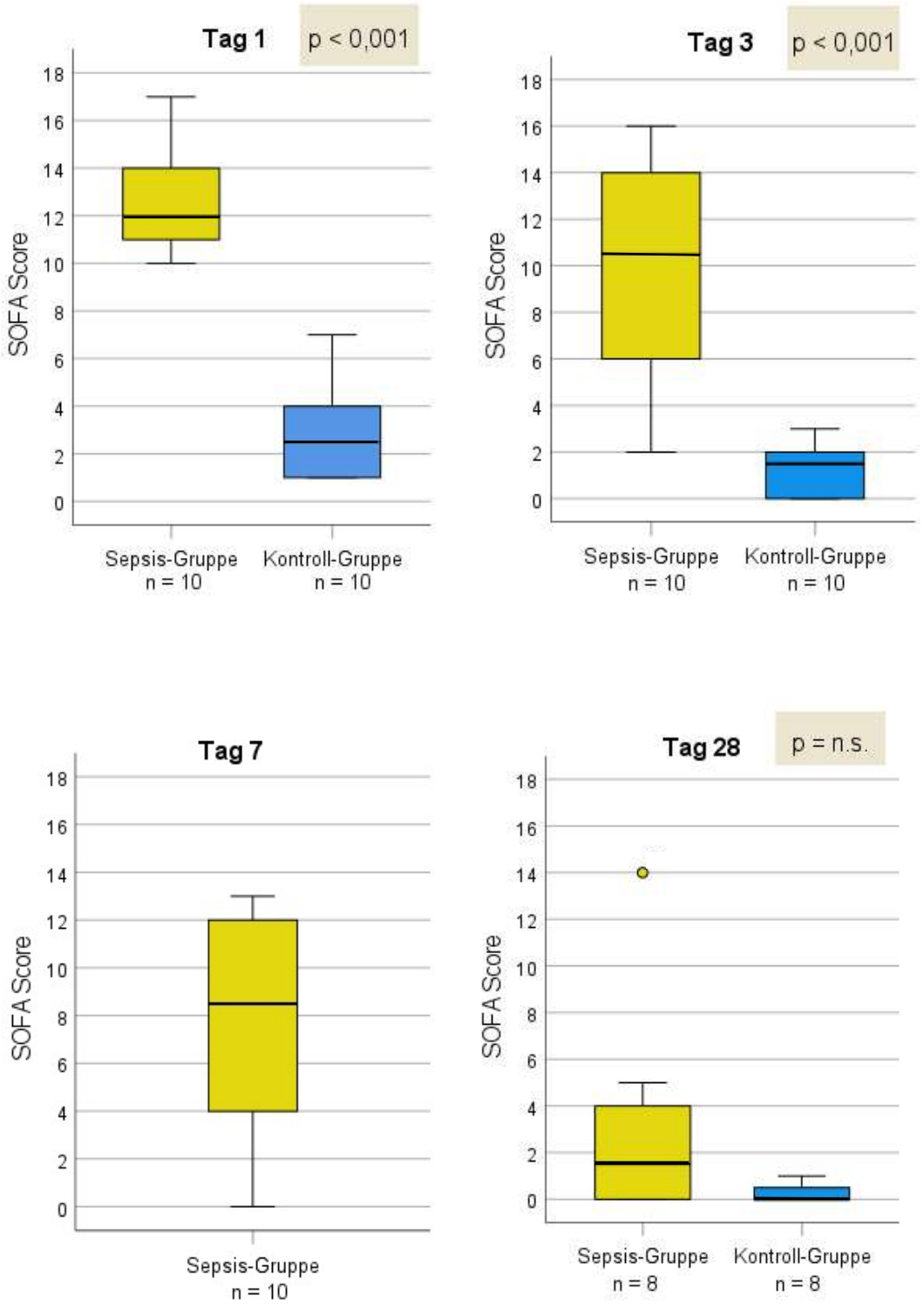


Abb. 6: Ergebnisse des Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Scores an Tag 1, Tag 3, Tag 7 und Tag 28 (oder letzter Wert) als Kastengrafik; Patientenanzahl (n); nicht signifikant (n.s.); Sepsis-Gruppe (ocker) und Kontroll-Gruppe (hellblau) im Vergleich; Die statistische Signifikanz (p) wurde mit Mann-Whitney-U-Test berechnet.

4.3 Analyse der Delir-Scores (ICDSC, CAM-ICU)

Alle 10 Patienten der Sepsis-Gruppe boten Symptome eines Delirs, mit Verdacht auf eine Septische Enzephalopathie (SE). In der Kontroll-Gruppe entwickelte 1 Patient einen kurzzeitigen Septischen Schock am 3. Tag nach der 1. Operation mit leichtem Delir. Er wurde nach der Revision erneut auf die Intensivstation aufgenommen (Tag 1). Bei allen anderen Patienten der Kontroll-Gruppe bestand kein Verdacht für ein Delir bzw. eine SE.

An den Tagen 1 und 3 wurden durch die Sepsis-Gruppe im Median ähnliche Werte bei der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) erreicht, aber die Streuung der Ergebnisse an Tag 3 war sehr viel größer. Die Kontroll-Gruppe dagegen, hatte sowohl an Tag 1 als auch Tag 3 im Median 0 Punkte, aber es gibt Ausreißer. Der Unterschied der ICDSC der Kontroll-Gruppe im Vergleich zur Sepsis-Gruppe war an den Tagen 1 und 3 hoch signifikant ($p<0,001$). An den Tagen 7 und 14 lagen nur Ergebnisse für die Sepsis-Gruppe vor. An beiden Tagen waren die Werte noch erhöht und mit ähnlich großer Streuung (s. Abb. 7).

Die Betrachtung der Ergebnisse der ICDSC der Sepsis-Gruppe im Verlauf, an den Tagen 1, 3, 7 und 14 im Vergleich miteinander, zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse der ICDSC der Sepsis-Gruppe an den Tagen 1, 3, 7 und 14 im Vergleich zur Kontroll-Gruppe an den Tagen 1 und 3 (s. Abb.7):

Abbildung 7: ICDSC - Gruppenvergleich

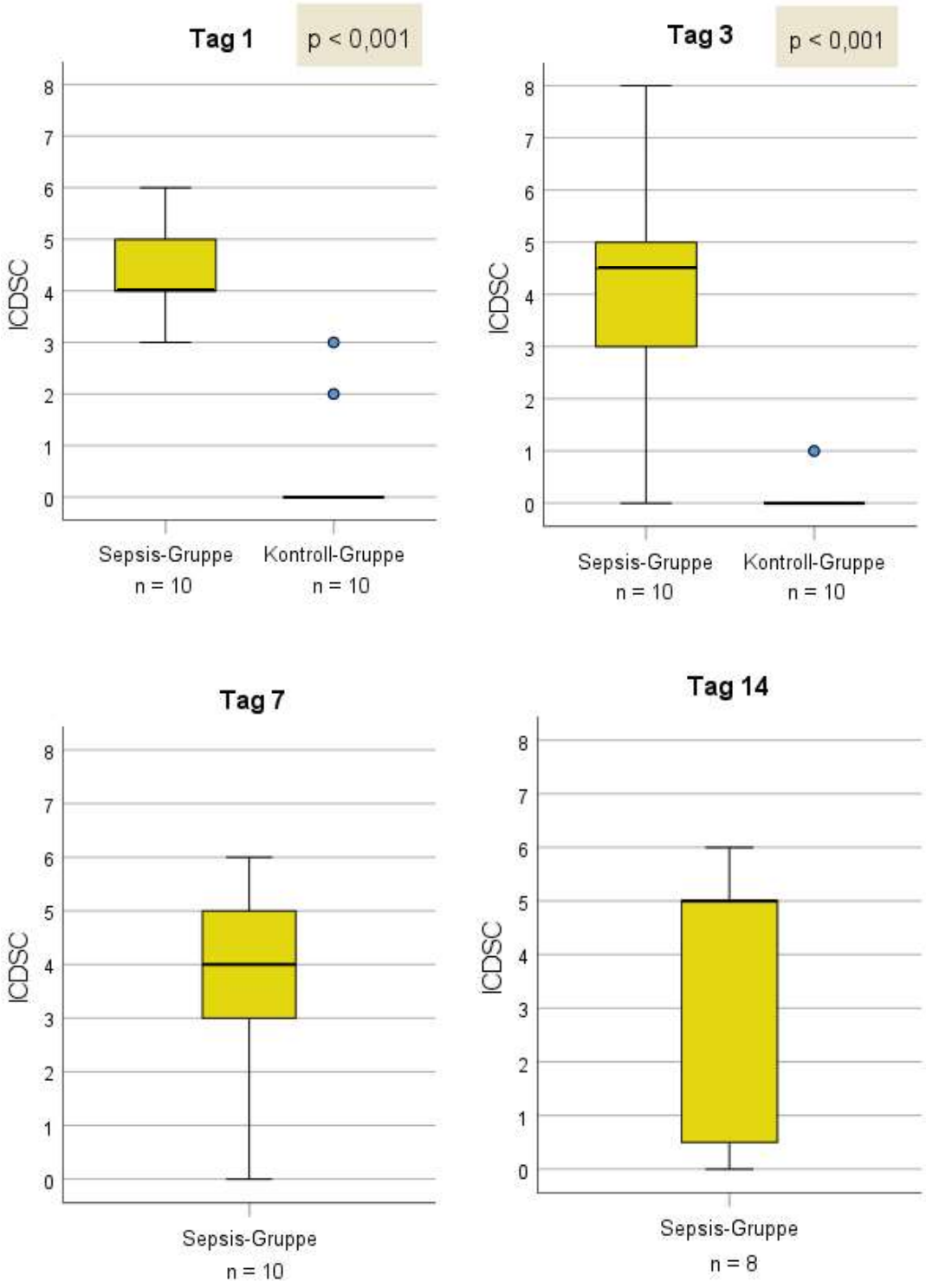


Abb. 7: Ergebnisse der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) als Kastengrafik; Sepsis-Gruppe (ocker) an Tag 1, Tag 3, Tag 7 und Tag 14 im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (hellblau) an Tag 1 und Tag 3; Patientenanzahl (n). Die statistische Signifikanz (p) wurde mit Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) wurde positiv (Delir) oder negativ (kein Delir) bewertet. Mit Einschränkungen wurden alle Ergebnisse verwertet (s. Kap. 5.2). An Tag 14 konnten nur 8 von 10 Sepsis-Patienten bewertet werden, da 2 Patienten den Test ablehnten.

An Tag 1 hatten 10 von 10 Sepsis-Patienten ein positives Ergebnis der CAM-ICU während in der Kontroll-Gruppe 0 von 10 Patienten positiv bewertet wurden. Tag 3 zeigte sich das gleiche Ergebnis wie an Tag 1 bei der Kontroll-Gruppe. In der Sepsis-Gruppe hatten an Tag 3 noch 9 von 10 Patienten eine positive CAM-ICU. Diese Ergebnisse im Gruppenvergleich an den Tagen 1 und 3 waren hoch signifikant ($p<0,001$).

In der Sepsis-Gruppe waren es an Tag 7 noch 8 von 10 positive und an Tag 14 noch 5 von 8 positive Ergebnisse in der CAM-ICU.

4.4 Analyse der Akustocerebrografie

Die Patienten der Kontroll-Gruppe wurden je einmal an den Tagen 1 und 3 mit der Akustocerebrografie (ACG) gemessen. Die Patienten der Sepsis-Gruppe wurden an den Tagen 1, 3, 7 und 14 gemessen (s. Kap. 3.4. Abbildung zur bettseitigen Messung). Die ACG-Daten wurden während der Messung mit einer durchschnittlichen Signalstärke von 80,9 % (± 14,6 %) erhoben. Das gilt als ausreichend hoch.

Zur Verarbeitung der Daten wurde ein deterministischer Ansatz, die Dimensionalität der Daten, und ein zweiter, stochastischer Ansatz, der Genetische Algorithmus, verwendet (Beschreibung s. Kap. 3.4). Ziel der Auswertung war, auch mit Hilfe der ACG die Sepsis-Gruppe mit Verdacht auf eine Septische Enzephalopathie (SE) von der Kontroll-Gruppe zu diskriminieren. Wir verwendeten die Pearson-Korrelation, um ein Merkmal zu finden, das mit dem ACG-Datensatz und den medizinischen Parametern korreliert. Die folgende Tabelle zeigt die Korrelationskoeffizienten basierend auf der Dimensionalität gegenüber den Korrelationskoeffizienten des Genetischen Algorithmus mit den klinischen Parametern (**s. Tab. 9**):

Tabelle 9: Korrelationskoeffizient - Dimensionalität vs. Genetischer Algorithmus

Parameter	Korrelationskoeffizient Dimensionalität	Korrelationskoeffizient Genetischer Algorithmus
Hb	-0,06	0,47
Leukozyten	0,22	0,64
Thrombozyten	-0,10	0,46
Quick	-0,26	0,50
PTT	0,46	0,51
Kreatinin	0,13	0,70
Harnstoff	0,21	0,51
Bilirubin	0,45	0,78
Laktat	0,32	0,75
PCT	0,17	0,82
CRP	0,34	0,77
SOFA Score	0,66	0,82
ICDSC	0,45	0,75
CAM-ICU	0,48	0,59

Tab. 9: Korrelationskoeffizienten der ACG-Daten mit den Laborparametern und Scores; Verwendung der Pearson-Korrelation, auf Basis der Dimensionalität und auf Basis des Genetischen Algorithmus im Vergleich; Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Laktat, Procalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP), Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score, Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU).

Die beste Korrelation bei der Auswertung der ACG-Daten bestand mit dem SOFA-Score (Genetischer Algorithmus und Dimensionalität). Insgesamt korrelierte die Auswertung der ACG-Daten mit Genetischem Algorithmus besser mit den medizinischen Parametern und Scores. Die Sepsis-Gruppe ließ sich in beiden Fällen von der Kontroll-Gruppe diskriminieren. Allerdings war die Zuordnung mit Hilfe des Genetischen Algorithmus eindeutiger. Die besten Ergebnisse sind im Folgenden graphisch dargestellt (s. Abb. 8-11):

Abbildung 8: Dimensionalität der Daten und SOFA-Score

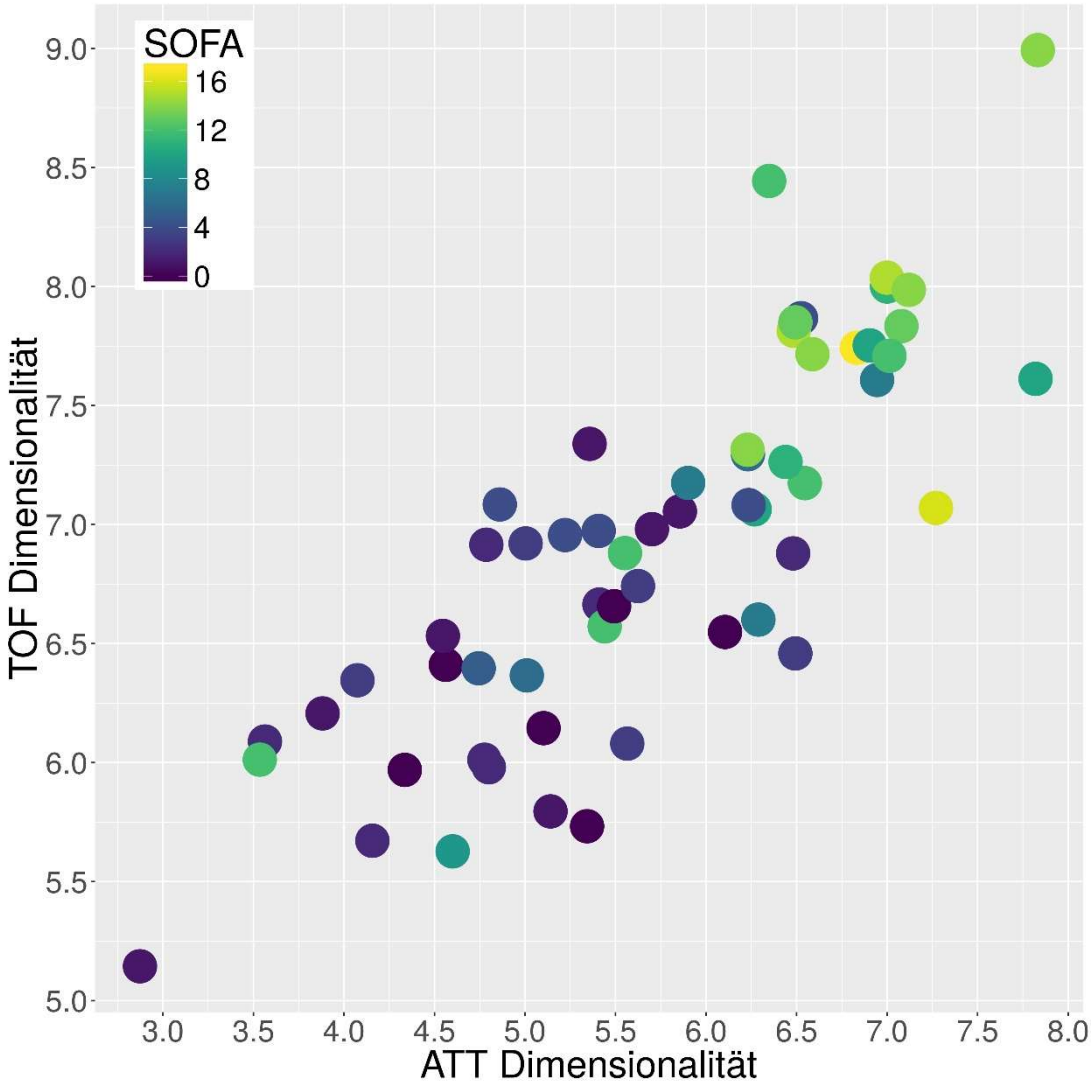


Abb. 8: Darstellung der Dimensionalität der Dämpfung (ATT) gegenüber der Dimensionalität der Flugzeit (TOF) mit dem Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score. Jeder Punkt stellt die Messung eines Patienten an einem Tag dar. Die Farbe zeigt die Punktzahl des SOFA-Scores an einem Messtag.
Korrelation: r (ATT, SOFA) = 0,66; r (TOF, SOFA) = 0,62

Auf der X- Achse wurden die aus der Dämpfung (ATT) berechnete Dimensionalität der Daten und auf der Y-Achse die aus der Flugzeit (TOF) berechnete Dimensionalität der Daten aufgetragen. Es bestand eine positive Korrelation der Dimensionalitäten mit dem SOFA-Score. Die Korrelation beider Dimensionalitäten miteinander betrug 0,82. Es gab Ausreißer mit hohem SOFA-Score und niedriger Dimensionalität, als auch Ausreißer mit niedrigem SOFA-Score und hoher Dimensionalität.

Abbildung 9: Genetischer Algorithmus der Daten, mit SOFA-Score und ICDSC

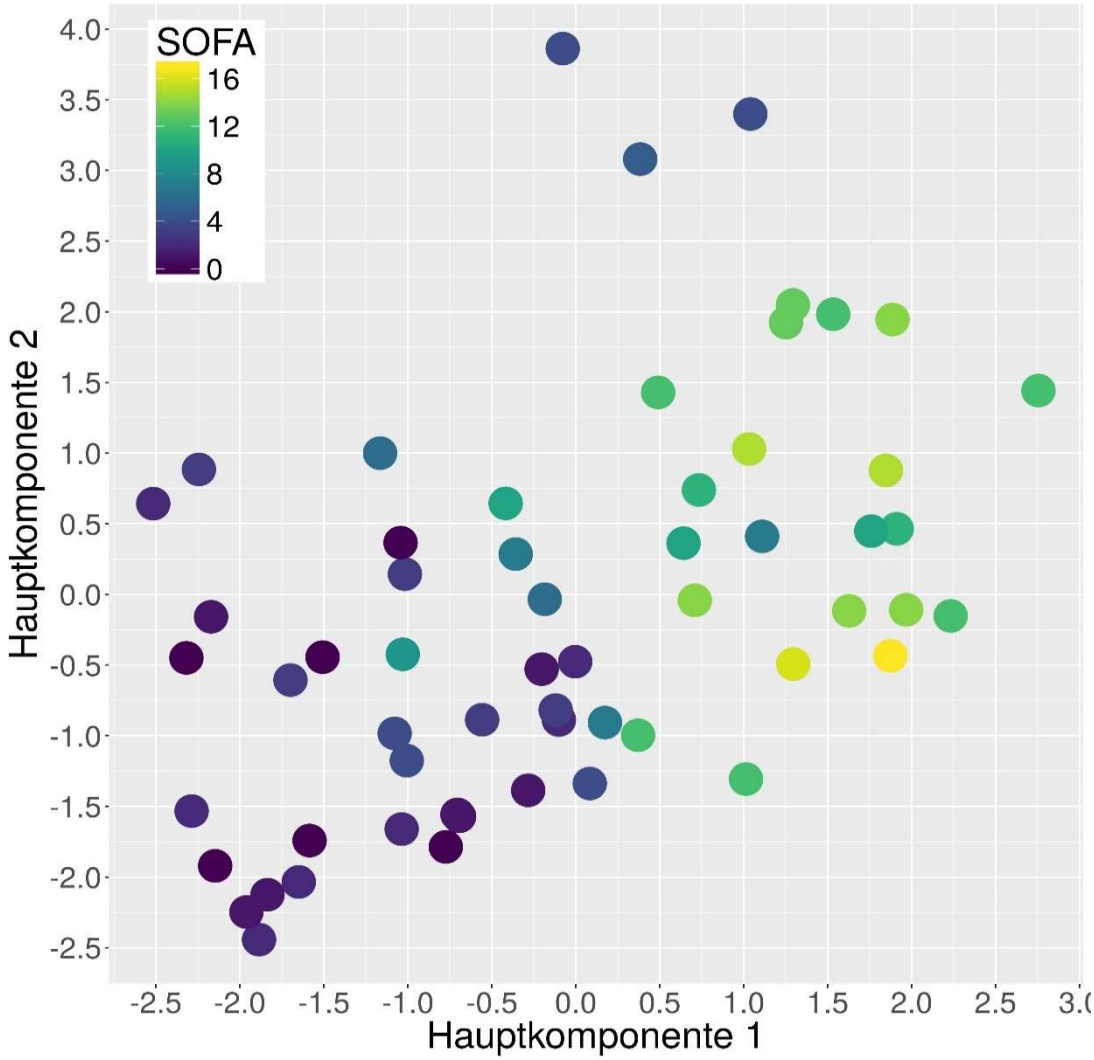


Abb. 9: Darstellung der Hauptkomponente 1 gegenüber der Hauptkomponente 2, je abgeleitet durch den Genetischen Algorithmus (GA) basierend auf dem SOFA-Score (x-Achse) und der ICDSC (y-Achse). Jeder Punkt repräsentiert einen Patienten an einem Tag. Die Farbe zeigt die Punktzahl des SOFA Scores an einem Messtag.
Korrelation: r (HK1, SOFA) = 0,82; r (HK2, ICDSC) = 0,75

Auf der x-Achse wurden die 1. Hauptkomponente, basierend auf dem Genetischen Algorithmus (GA) des SOFA-Scores und auf der y-Achse die 2. Hauptkomponente, basierend auf dem GA der ICDSC, aufgetragen. Es bestand eine positive Korrelation der Hauptkomponenten (besonders HK1) mit dem SOFA-Score. Die Korrelation beider Hauptkomponenten miteinander betrug 0,48.

Abbildung 10: Dimensionalität der Daten und ICDSC

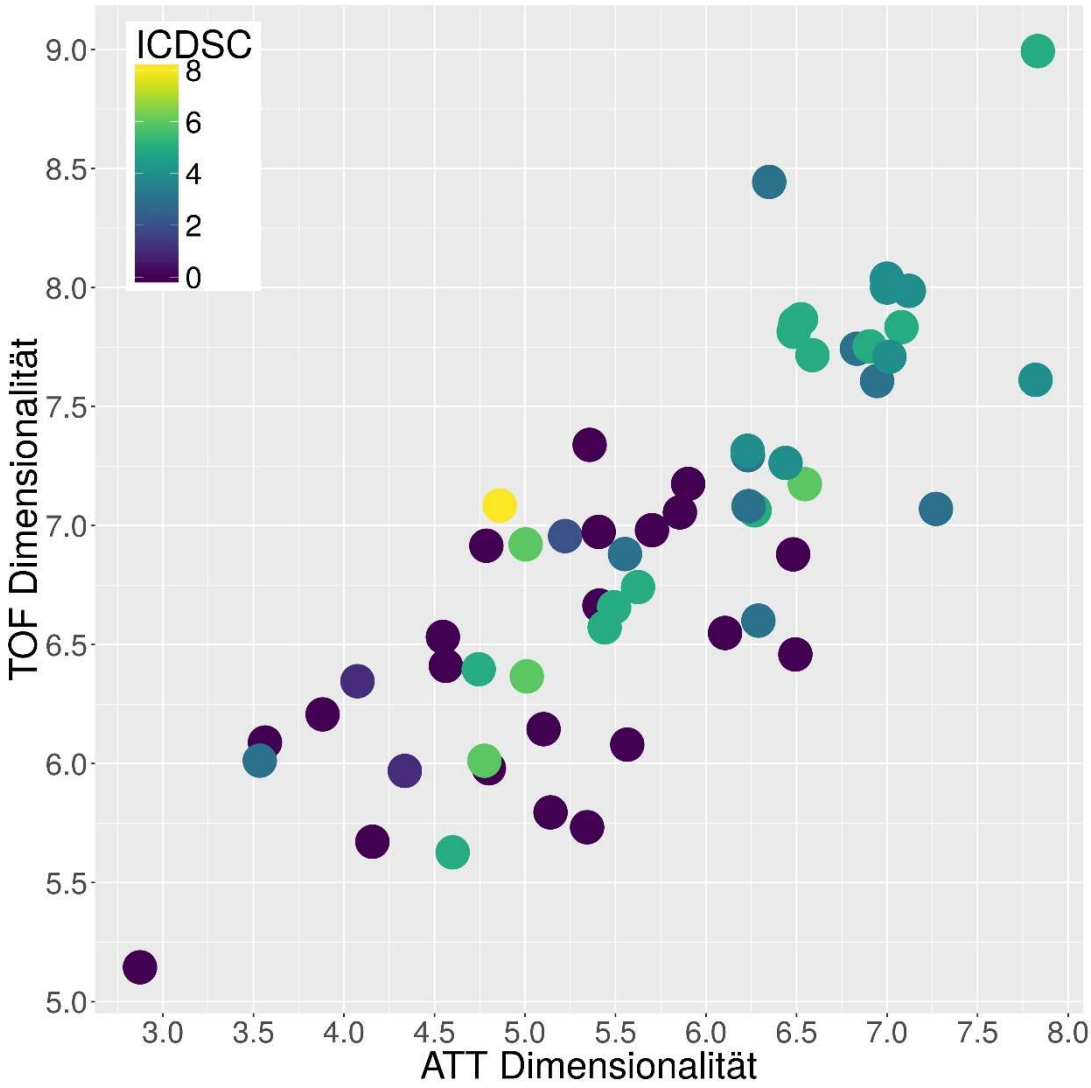


Abb. 10: Darstellung der Dimensionalität der Dämpfung (ATT) gegenüber der Dimensionalität der Flugzeit (TOF) mit der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Jeder Punkt stellt die Messung eines Patienten an einem Tag dar. Die Farbe zeigt die Punktzahl des ICDSC an einem Messtag.
Korrelation: r (ATT, ICDSC) = 0,45; r (TOF, ICDSC) = 0,38

Auf der X- Achse wurden die aus der Dämpfung (ATT) berechnete Dimensionalität der Daten und auf der Y-Achse die aus der Flugzeit (TOF) berechnete Dimensionalität der Daten aufgetragen. Es besteht eine positive Korrelation der Dimensionalitäten mit dem ICDSC.

Abbildung 11: Genetischer Algorithmus der Daten, mit ICDSC

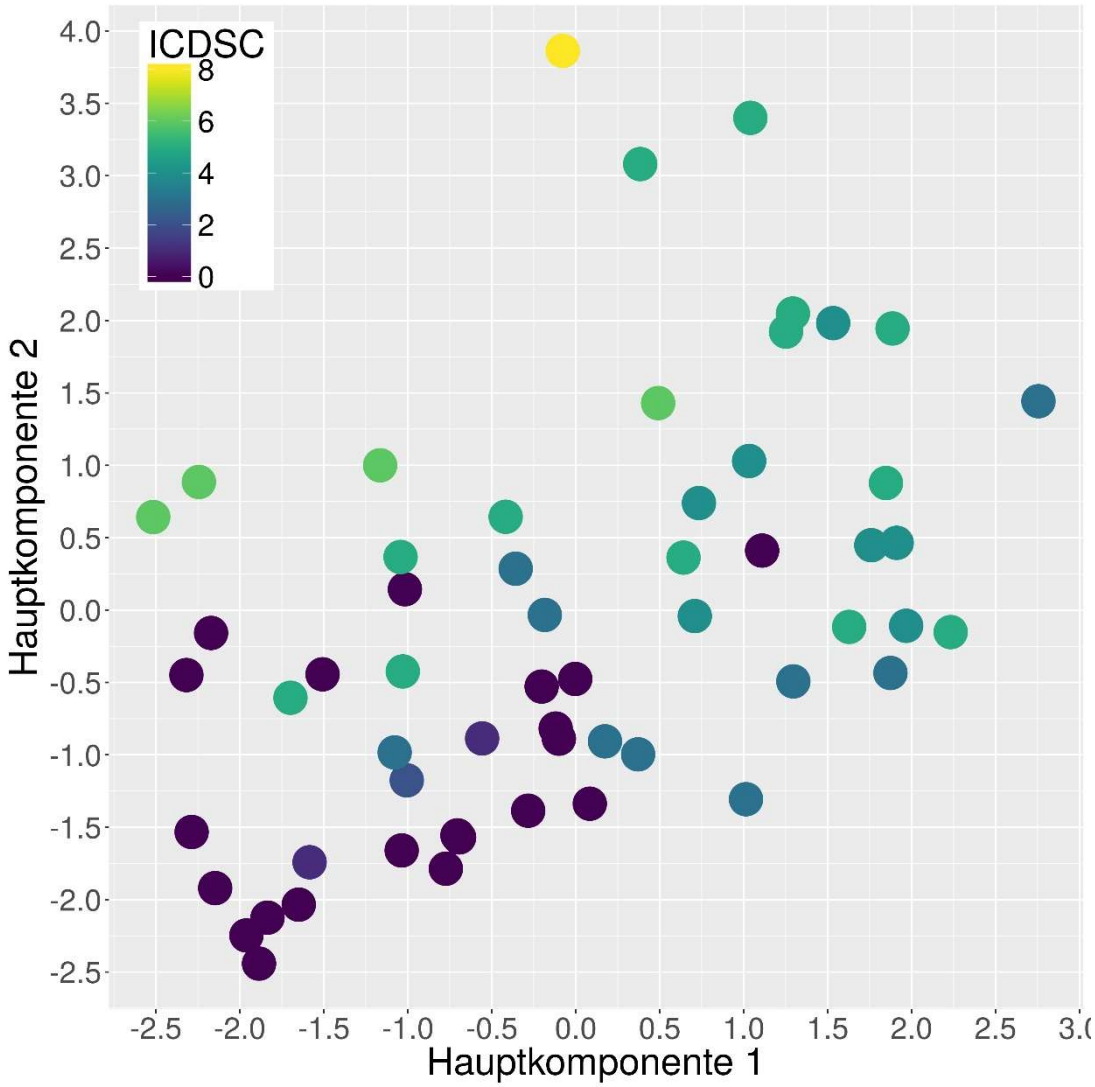


Abb. 11: Darstellung der Hauptkomponente 1 gegenüber der Hauptkomponente 2, je abgeleitet durch den Genetischen Algorithmus (GA) basierend auf der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Jeder Punkt repräsentiert einen Patienten an einem Tag. Die Farbe zeigt die Punktzahl der ICDSC an einem Messtag.
Korrelation: r (HK1, ICDSC) = 0,41; r (HK2, ICDSC) = 0,75

Auf der x-Achse wurde die 1. Hauptkomponente, basierend auf dem GA des ICDSC und auf der y-Achse die 2. Hauptkomponente, basierend auf dem GA des ICDSC, aufgetragen. Es besteht eine positive Korrelation der Hauptkomponenten mit dem ICDSC.

Die Merkmalsauswahl für den GA wurde unter Verwendung aller verfügbaren Daten geschult. Für den Ansatz des GA wurde eine zehnmal wiederholte 2-fache Kreuzvalidierung verwendet, um die Daten wiederholt in eine Trainingsgruppe und eine Testgruppe zu

trennen. Es wurde die k-means Clusteranalyse und die Support Vektor Maschine als Klassifizierungsalgorithmus verwendet. Die ersten 10 Patienten bildeten die Trainingsdaten, anhand derer mit Pearson Korrelation und GA die Hauptkomponenten berechnet wurden. Die Testdaten wurden auf die gleiche Weise aus den weiteren 10 Patienten gebildet. Im Vergleich der Testkorrelation zur Trainingskorrelation lagen die besten Ergebnisse beim SOFA Score (SOFA-r Training: 0,67; SOFA-r Test: 0,51) und bei der ICDSC (ICDSC-r Training: 0,61; ICDSC-r Test: 0,51) vor. So konnten 5 von 10 Fälle korrekt vorhergesagt werden, 1 Fall war nicht korrekt und bei 4 Fällen fiel das Ergebnis unentschieden aus oder variierte.

Bisher wurden zur Darstellung der Ergebnisse die 2 stärksten Hauptkomponenten verwendet (Abb. 9 und Abb. 11). Die folgenden 2 Abbildungen zeigen die Anzahl der benötigten Hauptkomponenten, um mindestens 90% der Varianz der Daten abzubilden.

Pro Messung wurden die Flugzeit (Time of Flight – TOF) und die Dämpfung (Attenuation – ATT) aus 10 verschiedenen Frequenzpaaren extrahiert (s. Abb. 12 und Abb. 13).

Abbildung 12: Anzahl der Flugzeit (TOF)-Hauptkomponenten Tag 1 + 3

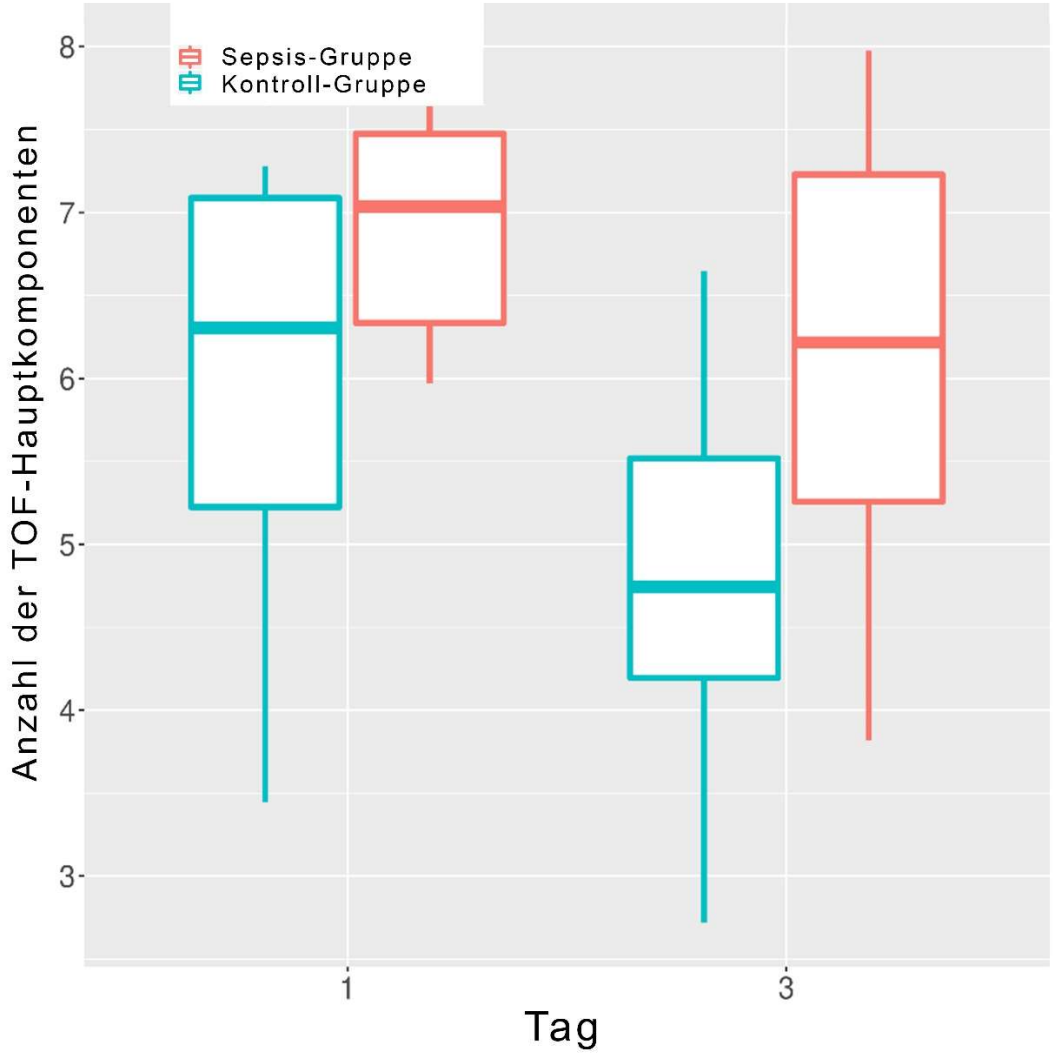


Abb. 12: Darstellung der Anzahl der Hauptkomponenten (HK) aus den Flugzeiten (TOF=Time of flight), extrahiert aus 10 verschiedenen Frequenzen; Anzahl der HK, die nötig sind, um 90% der Varianz der Daten abzubilden; als Kastengrafik mit Gruppenvergleich: Sepsis-Gruppe (rot) und Kontroll-Gruppe (türkis) an Tag 1 und Tag 3.

Die Anzahl der nötigen TOF-Hauptkomponenten, um 90% der Varianz der Daten zu charakterisieren, unterschied sind sowohl zwischen den Gruppen als auch zwischen Tag 1 und Tag 3. Die Sepsis-Gruppe benötigte gegenüber der Kontroll-Gruppe eher mehr TOF-Hauptkomponenten, allergings gibt es eine große Streuung der Ergebnisse. Es konnte ein Abfall der Anzahl der Hauptkomponenten zwischen Tag 1 und Tag 3 bei der Kontroll-Gruppe und bei der Sepsis-Gruppe gesehen werden.

Abbildung 13: Anzahl der Dämpfung (ATT)-Hauptkomponenten Tag 1 + 3

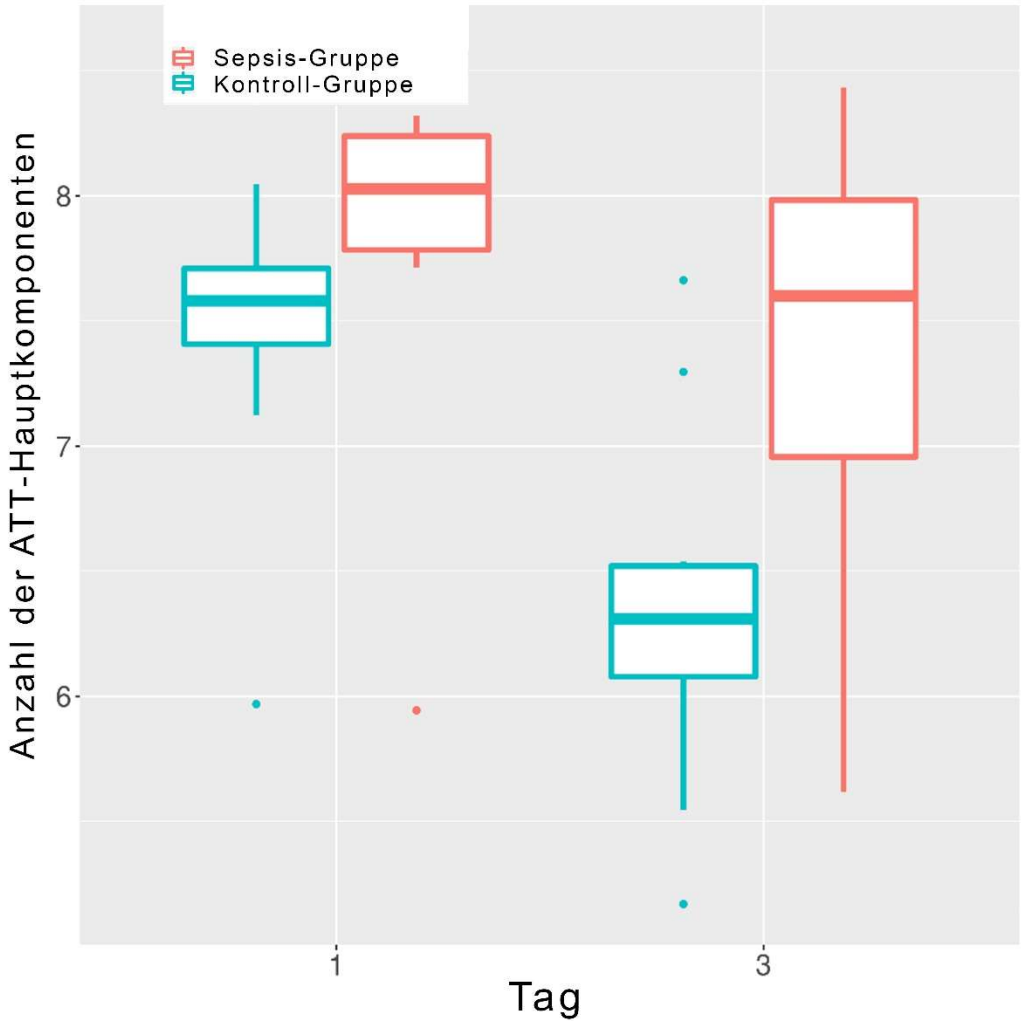


Abb. 13: Darstellung der Anzahl der Hauptkomponenten (HK) aus den Dämpfungen (ATT = Attenuation), extrahiert aus 10 verschiedenen Frequenzen; Anzahl der HK, die nötig sind, um 90% der Varianz der Daten abzubilden; als Kastengrafik mit Gruppenvergleich: Sepsis-Gruppe (rot) und Kontroll-Gruppe (türkis) an Tag 1 und Tag 3.

Die Anzahl der nötigen ATT-Hauptkomponenten, um 90% der Varianz der Daten zu charakterisieren, unterschied sind sowohl zwischen den Gruppen als auch zwischen Tag 1 und Tag 3. Die Sepsis-Gruppe benötigte gegenüber der Kontroll-Gruppe eher mehr ATT-Hauptkomponenten, wobei die Ergebnisse der Gruppen an Tag 1 sehr dicht beieinander liegen. Es konnte ein Abfall der Anzahl der Hauptkomponenten zwischen Tag 1 und Tag 3 vor allem bei der Kontroll-Gruppe gesehen werden. Bei der Sepsis-Gruppe ist der Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 3 nicht groß, allerdings gibt es an Tag 3 eine große Streuung. Es gibt viele Ausreißer.

5. Diskussion

Es konnte trotz niedriger Patientenzahl ein Querschnitt der erwachsenen Bevölkerung hinsichtlich Alter (33 bis 83 Jahre) und Konstitution (155 bis 186 cm Körpergröße und 51 bis 141 Kg Körpergewicht sowie 53 bis 60 cm Kopfumfang) abgebildet werden. Nach aktueller Datenlage erliegt mindestens ein Viertel der Sepsis-Patienten den Folgen der Erkrankung (4, 8). In unserem Beobachtungszeitraum von 28 Tagen ist 1 Patient (1 von 10 = 10%) im protrahierten Septischen Schock verstorben. Dieses niedrige Ergebnis resultiert am ehesten daraus, dass Patienten mit primär infauster Prognose entsprechend dem Studienprotokoll nicht in die Studie eingeschlossen wurden (s. Kap. 3.1 Ausschlusskriterien).

Eine 2015 durchgeführte amerikanische Kohortenstudie mit 600 Patienten zeigte die Pneumonie als häufigste Ursache des Versterbens bei Sepsis-Patienten (ca. 50%), gefolgt von intraabdominellen Infektionen (ca. 20%) (83). Wir beobachteten 8 von 10 Sepsis-Patienten mit einem intraabdominellen Fokus, 4 von 10 Sepsis-Patienten hatten eine Pneumonie. Diese Umkehr verwundert nicht, wenn man bedenkt, dass es sich hierbei um operative Patienten einer chirurgischen Intensivstation handelte, bei denen die Operation am Beginn der Beobachtung stand. 9 von 10 Sepsis-Patienten hatten Wundheilungsstörungen und 4 von 10 Sepsis-Patienten Nahtinsuffizienzen. Ein prolongierter Heilungsverlauf bzw. eine erschwerte Fokussanierung bei abdomineller Sepsis könnte möglicherweise mit der Ausbildung und dem Schweregrad der Septischen Enzephalopathie (SE) in Verbindung stehen (33, 84).

Psychologische Probleme sind häufig nach intensivmedizinischem Aufenthalt. Hierbei sind vor allem Ängste, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörungen zu nennen (85). Wir konnten bei 4 von 10 Patienten der Sepsis-Gruppe und Verdacht auf eine SE, die Entwicklung einer depressiven Verstimmung feststellen, ohne dass das Studienprotokoll spezifische Tests hierfür vorhielt. Diese Patienten wurden von unserer Psychologin auf Intensivstation mitbehandelt. Ebenso eine Critical-Illness-Polyneuropathie (CIP) / Critical-Illness-Myopathie (CIM) zeigte sich bereits bei 3 von 10 Sepsis-Patienten bei der allgemeinen klinischen Untersuchung, weitere geringere Ausprägungen sind möglich.

Bei allen 10 Sepsis-Patienten konnte eine akute Nierenschädigung nachgewiesen werden, 3 von ihnen erhielten ein Nierenersatzverfahren. Dieses Ergebnis passt zu den Daten von Sonneville et al., der 2017 eine Assoziation von SE mit Akuter Niereninsuffizienz und Metabolischer Entgleisung herausstellte (34). Ein direkter Zusammenhang konnte nicht

nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnten hier bei 9 von 10 Sepsis-Patienten Rhythmuskomplikationen, hauptsächlich intermittierendes Vorhofflimmern, beobachtet werden.

Escherichia coli und Enterococcus faecium waren die häufigsten Erreger, die in der Sepsis-Gruppe bei allgemeinchirurgischen Patienten (80% der Sepsis-Gruppe) nachgewiesen werden konnten. Die Ergebnisse passen zu den nationalen Daten, die 2010-2014 durch das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) erhoben wurden (86, 87).

Die Patienten der Sepsis-Gruppe dieser Studie hatten eine deutlich verlängerte ITS-Liegedauer gegenüber der nicht enzephalopathischen Kontroll-Gruppe (durchschnittlich 20 Tage vs. 3 Tage) (88). Auch die Beatmungsdauer auf der Intensivstation und die Krankenhausliegedauer der Sepsis-Gruppe war verlängert (88). Dies deckt sich mit den Daten aus der Literatur bei Delir-Patienten (89–94).

Laborchemisch fielen in der Sepsis-Gruppe an Tag 1 signifikant erhöhte Thrombozyten auf, bei ausgelenkten Gerinnungsparametern (Quick vermindert und PTT erhöht). Im Verlauf (Tag 14 und 28) war in der Sepsis-Gruppe ein signifikanter Anstieg der Thrombozyten zu verzeichnen. Der Quick Wert senkte sich nach einem primären Anstieg (Tag 3) im Verlauf wieder ab. Die Veränderungen der PTT blieben unterhalb des Signifikanzniveaus, zeigten aber durchaus einen Abfall in den Verläufen. Das könnten Zeichen einer intermittierend vermehrten Gerinnungsaktivität im Sinne einer milden Disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) sein. Lokale Gerinnungsveränderungen sollen ebenso bei der Pathogenese der SE eine Rolle spielen (26, 27). Kreatinin und Harnstoff waren an den Tagen 1 und 3 aber nicht mehr an Tag 28 signifikant erhöht, passend zu einer akuten Nierenschädigung, die sich bis Tag 28 konsolidiert hatte. Das Kalium war in der Sepsis-Gruppe an Tag 1 signifikant höher als an den Folgetagen, was die Folge der gebesserten Nierenfunktion sein könnte. Die akute Niereninsuffizienz ist eine bekannte Sepsis-Komplikation (95). Die Leberwerte (Bilirubin, ALAT, ASAT) zeigten insgesamt keine relevanten Unterschiede, was daraus resultiert, dass keine relevanten Leberdysfunktionen in der Sepsis-Gruppe vorlagen. Untypisch für die Sepsis: Es gibt zu keiner Zeit signifikante Unterschiede in der Glukosekonzentration zwischen Sepsis- und Kontroll-Gruppe, dies lag sicher an der BZ-gesteuerten Insulintherapie auf der Intensivstation. So wurden relevante Hyperglykämien vermieden, und eine passagere Hypoglykämie wäre umgehend mit Glukosegabe behandelt worden. Der pH-Wert war lediglich an Tag 1 bei der Sepsis-Gruppe signifikant vermindert. Im Verlauf wurden ggf. nötig Nierenersatzverfahren etabliert und darüber hinaus könnte ebenso mit der Beatmung eine metabolische Azidose kompensiert

worden sein. Auch das Laktat war unter der Therapie nur an Tag 1 bei der Sepsis-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe signifikant erhöht, bereits an Tag 3 lagen normale Laktatkonzentrationen (< 2mmol/l) unter der Sepsis-Therapie vor. Eine signifikante Leukozytenerhöhung konnte bei der Sepsis-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe am 3. Tag gezeigt werden. Auch an Tag 28 war der Unterschied noch signifikant, da der Wert der Kontroll-Gruppe im Vergleich stärker abfiel als bei der Sepsis-Gruppe. Ein Hinweis dafür, dass es in der Kontroll-Gruppe keine relevanten systemischen Infektionen gab. Aussagen zum Procalcitonin (PCT) und C-reaktiven Protein (CRP) der Sepsis-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe konnten nicht getroffen werden, da diese in der Kontroll-Gruppe nicht zum Standard gehörten. Alle Patienten der Sepsis-Gruppe wiesen erhöhte PCT Werte (>0,5 ng/dl) auf. Im Verlaufsvergleich der Sepsis-Gruppe waren die PCT Werte entsprechend des Sepsis-Verlaufes an den Tagen 1 und 3 signifikant höher als an den Folgetagen 7 und 14 und hier noch signifikant höher als an Tag 28 (96). Das CRP der Sepsis-Gruppe zeigte einen signifikanten Abfall zw. Tag 3 und Tag 7, was ebenso einen typischen Verlauf unter Therapie darstellte (97).

Die Sepsis-Patienten hatten an Tag 3 signifikant erhöhte Natriumkonzentrationen gegenüber der Kontroll-Gruppe. Nur bei 5 von 10 Sepsis-Patienten lagen allerdings die Natriumkonzentrationen oberhalb des Normbereiches, 2 davon hatten bereits an Tag 1 erhöhte Natriumwerte.

Der Hämoglobin-Wert (Hb) war in der Sepsis-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe an Tag 28 signifikant vermindert. Beide Gruppen hatten einen Abfall der Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf. Durch Revisionsoperationen und vermehrte Blutentnahmen ist der Mangel bei der Sepsis-Gruppe stärker ausgeprägt. Die Gabe von Blutprodukten wurde nicht untersucht. Im Zuge der Blutgasanalyse (BGA) - gesteuerten Beatmungsanpassung bzw. suffizienter Spontanatmung zeigten sich im arteriellen Sauerstoff-Partialdruck (PaO2) und arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (PaCO2) der Intensivpatienten keine signifikanten Unterschiede.

Eine Kumulation der Vitalwerte und Laborparameter stellt der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE) II dar: Seine klinische Gültigkeit konnte Knaus mit einer 1979-1982 angelegten, großen multizentrischen Studie (13 Krankenhäuser, 5030 operative und nicht-operative Patienten) untermauern (63). Hier konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des APACHE II und der Krankenhaussterblichkeit gezeigt werden (63) (s. Tab. 10).

Tabelle 10: Krankenhaussterblichkeit nach Knaus et al. entsprechend der ermittelten APACHE II auf der Intensivstation (63)

APACHE II Punktzahl	0 – 4	5 – 9	10 – 19	20 - 29	30 – 34	> 34
Sterblichkeit im Krankenhaus	~ 2 %	~ 4 %	~ 13-26 %	~ 30-50 %	~ 73 %	~ 84 %

Tab. 10: Krankenhaussterblichkeit in Abhängigkeit vom Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score (APACHE) II; Sterblichkeit in Prozent (%)

Es konnte weiterhin gesehen werden, dass chirurgische Patienten gegenüber nicht-chirurgischen Patienten bei gleich hohen APACHE II insgesamt eher niedrigere Krankenhaussterblichkeitsraten aufwiesen (63, 64, 98). Diese schon früh herausgestellte Tatsache konnte auch in dieser kleinen Studie gezeigt werden (Durchschnittlicher APACHE II Kontroll-Gruppe = 10 Punkte, Durchschnittlichter APACHE II Sepsis-Gruppe = 28 Punkte). Insgesamt scheint der APACHE II zur Charakterisierung von chirurgischen und/ oder Sepsis-Patienten nicht gut geeignet. Für große Patientenzahlen und Einschluss sehr kranker Sepsis-Patienten kann er möglicherweise besser geeignet sein.

Der Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score eignet sich besser zur Charakterisierung der Sepsis. Dies wurde jüngst in der neuen Sepsis-3 Definition festgehalten (21). In dieser Studie (Sepsis-1/2 Definition) wurde der SOFA-Score nicht zum Einschluss der Sepsis-Patienten genutzt. Dennoch konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den SOFA-Scores an den Tagen 1 und 3 gegenüber der Kontroll-Gruppe gezeigt werden. Ein hoher SOFA-Score geht mit einer schweren und ggf. multiorganen Dysfunktion/ Organversagen und folglich steigender Mortalität einher (66). Das konnte in einer retrospektiven großen Studie mit 1643 Sepsis-Patienten durch die European and North American Study of Severity System (ENAS) herausgestellt werden (66). Schon bei einem SOFA-Score ab 2 Punkten und einer vermuteten Infektion besteht ein Sterblichkeitsrisiko von etwa 10% (1).

Gemessen an der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) und der Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) lag bei den eingeschlossenen Sepsis-Patienten ein Delir vor. Die Kontroll-Patienten hatten eindeutig negative Ergebnisse in den Delir-Scores. Ein Kontroll-Patient entwickelte ein mildes Delir, allerdings ohne relevante Auslenkung der Delir-Scores. Beide Tests haben eine insgesamt sehr hohe Sensitivität und Spezifität für die Delir Diagnostik. Diese werden in der Literatur inhomogen angegeben. Die ICDSC ist mit 74 - 99 % extrem sensitiv, ihre Spezifität beträgt 64 - 82 %

(69, 99, 100). Vergleicht man die Anwendung der ICDSC zwischen Pflegepersonal und Ärzten, wird eine Interrater-Reliabilität von > 94 % angeben (69, 99, 100). Die CAM-ICU besitzt eine Sensitivität von 75 - 80% und ist mit 95 % sehr delirspezifisch (30, 99, 101). Beide Tests sind nicht spezifisch für die SE. Sie gehen nicht auf die Ursache des Delirs ein und können bei psychiatrisch vorerkrankten oder dementen Patienten zwar falsch positiv ausfallen, können aber dennoch laut der Autoren mit Bedacht angewendet werden (25, 70, 100). Bei allen Patienten der Studie lag vor Einschluss keine bekannte psychiatrische oder neurologische Erkrankung vor (vgl. Ausschlusskriterien). Schwere Leberdysfunktionen konnten bei den Patienten nicht festgestellt werden und von einer Urämischen Enzephalopathie konnte bei frühzeitiger Dialysetherapie auf unserer Intensivstation ebenso nicht ausgegangen werden. Nichtsdestotrotz bleibt hier die Septische Enzephalopathie eine Ausschlussdiagnose. Ebenso wären ein postoperatives kognitives Defizit (POCD) und Sedierungseffekte neben der SE möglich gewesen (48, 102, 103). Weitere Mischformen wären ebenso denkbar.

Die Untersuchung der Sepsis-Gruppe mit der ACG zeigte „optisch" einen veränderten Verlauf der Frequenzen. Die Wellen erschienen „ungeordneter" und „unharmonischer" als die der Kontroll-Gruppe. Die Korrelation einzelner Laborparameter mit der Dimensionalität der Daten zeigten keine sehr guten Korrelationen. Es verwundert allerdings nicht, dass ein Laborparameter allein nicht ausreichend „mit dem Zustand des Gehirns" korrelieren kann. Das beste Ergebnis hatte hier noch der SOFA-Score (ein „Kombinierter Parameter/ Summe wichtiger Laborparameter") mit der Dimensionalität der Daten. Die Auswertung mit dem Genetischen Algorithmus zeigte ebenso gute Korrelationen mit dem SOFA-Score und darüber hinaus mit den Entzündungsparametern und dem ICDSC. Es gab allerdings viele Ausreißer. Zudem konnten Unterschiede bei den nötigen Anzahlen der Flugzeit (TOF)- und Dämpfung (ATT)- Hauptkomponenten zwischen den Gruppen festgestellt werden. Insgesamt benötigte die Sepsis-Gruppe eher mehr Hauptkomponenten um 90% der Varianz der Daten zu beschreiben. Der Unterschied zwischen der Sepsis-Gruppe und der Kontroll-Gruppe war sowohl bei der Dämpfung (ATT) als auch der Flugzeit (TOF) an Tag 3 stärker ausgeprägt als an Tag 1. Wenn man davon ausgeht, dass eine größere Anzahl der Hauptkomponenten mit einer größeren Dimensionalität der Daten einhergeht, dann hat die Sepsis-Gruppe eine größere Dimensionalität als die Kontroll-Gruppe. Dies würde den Eindruck, das Frequenzmuster wäre bei der Sepsis-Gruppe „optisch" „unharmonischer" und „kranker" als bei der Kontroll-Gruppe, bestätigen. Allerdings gab es eine große Streuung und Ausreißer in den Ergebnissen.

Die bisher in anderen Studien mit der Akustocerebrografie (ACG) erhobenen Daten unterschieden sich deutlich hinsichtlich der Dimensionalität der Daten in Bezug auf Flugzeit (TOF) und Dämpfung (ATT) des Signals (s. Abb. 14). Im Vergleich zum Querschnitt der Bevölkerung (247 Freiwillige, ohne spezifisch untersuchte Vorerkrankungen im Alter von 18 bis 84 Jahren, in Polen) (59) und zu den Daten aus einer Studie mit Patienten, die Vorhofflimmern hatten (97 asymptomatische Patienten Alter von 60 bis 72 Jahren, in Polen) (61, 62), hatten die Patienten der Sepsis-Gruppe hier sichtbar erhöhte Ergebnisse in Bezug auf die Dimensionalität der Flugzeit (TOF) und der Dämpfung (ATT).

Abbildung 14: Kohorten-Vergleich: Dimensionalität der Flugzeit (TOF) und der Dämpfung (ATT)

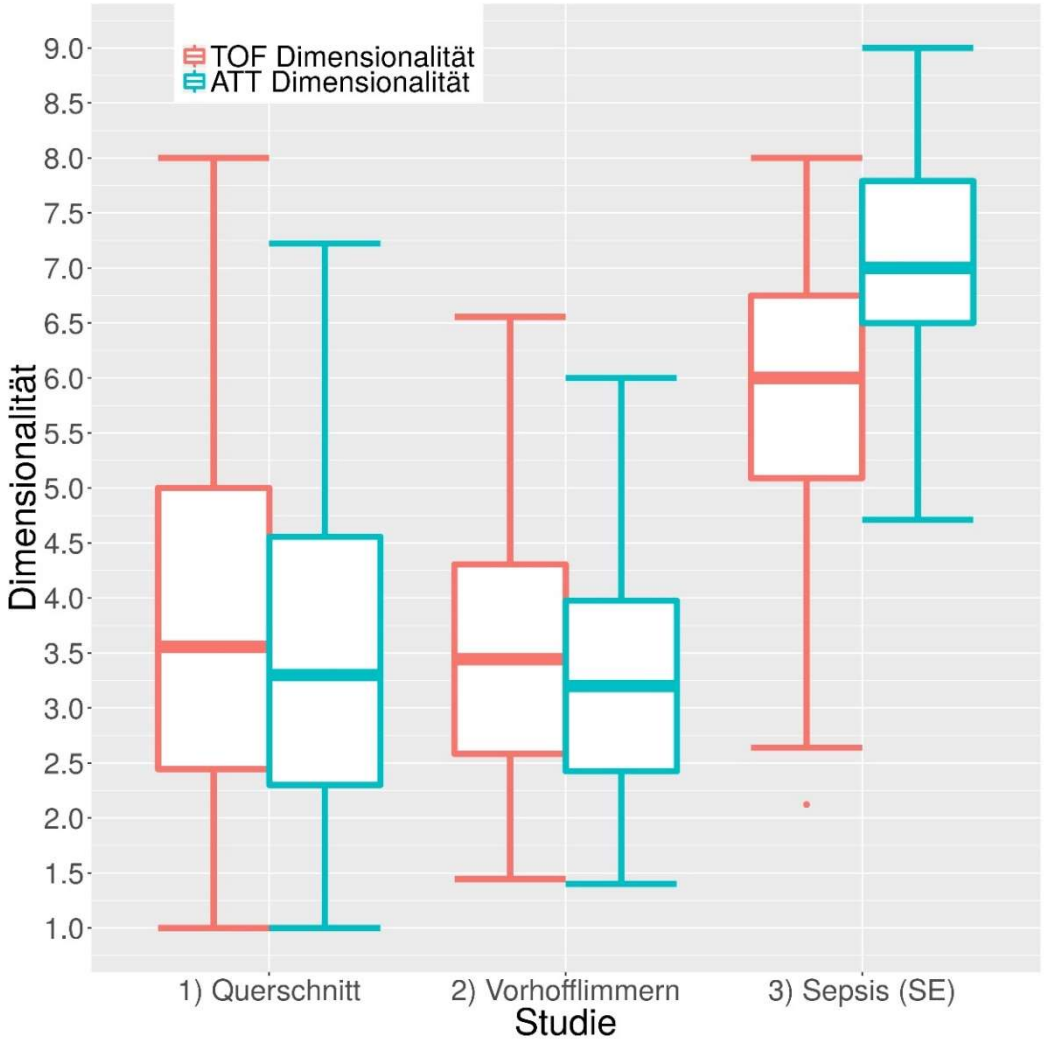


Abb. 14: Darstellung der Flugzeit (TOF = Time of Flight) und Dämpfung (ATT = Attenuation) aus der Dimensionalität der Daten, im Vergleich; 1. Querschnitt der Bevölkerung (59); 2. Patienten mit Vorhofflimmern (61, 62); 3. Patienten mit Sepsis und Verdacht auf eine Septische Enzephalopathie (SE); Abb. von Dr. Miroslaw Wrobel (Sonovum) zur Verfügung gestellt

Offenbar zeigte sich hier bei der Messung mit der Akustocerebrografie eine akute qualitative Zustandsänderung des Gehirns während der Sepsis gegenüber den nicht-septischen Patienten. Aus der Pathogenese der Septischen Enzephalopathie wissen wir, dass u. a. lokale Ischämien, Mikroblutungen, Blut-Hirnschranken-Störungen, ein direkter Zellschaden sowie cerebrales Gewebsödem auf struktureller, zellulärer Ebene eine Rolle spielen (28, 29). Die Veränderungen sind allerdings subtil, u. a. mit CT und MRT nicht nachweisbar oder sogar voll reversibel (26, 32). Dies unterscheidet diese Daten von bisherigen Studien mit der ACG. Dobkowska et al. konnten sich festlegen, dass mit Zunahme der Menge an WML

im Gehirn, das Gewebe homogener zu werden scheint und die Schallgeschwindigkeit frequenzabhängig zunimmt (61). Wrobel et al. beschrieben eine Zunahme der Dämpfung (ATT) des Schallsignals bei Patienten mit Schlaganfallrisikofaktoren (59). Und Dobkowska und Wrobel et al. stellten eine Zunahme des Volumenelastizitätsmoduls in Form von vermehrter Gewebesteifigkeit bei Bluthochdruckpatienten heraus (62). Das alles sind a. e. permanente Veränderungen und nicht reversibel. Bei der Septischen Enzephalopathie würde man mit reversiblen und ggf. auch permanenten Veränderungen rechnen. Wir konnten bei unseren Sepsis-Patienten ebenso eine Dynamik der Daten feststellen, was die Auswertung umso schwieriger machte. Die erhöhte Dimensionalität der Daten in Bezug auf die Dämpfung (ATT) und Flugzeit (TOF), die wir hier ebenso bei der Sepsis-Gruppe im Gegensatz zur Kontroll-Gruppe zeigen konnten, zeigte aber die gestörte Hämostase/ Gewebeintegrität und damit veränderte Schallleitung eines „Kranken“ (unharmonisch) im Vergleich zum „Gesunden“ (harmonisch). Mazur et al. untersuchte 45 akute Schlaganfallpatienten mit Enzephalodensometer (EDM, nur monofrequent) und konnte hier bereits dynamische Dichteveränderungen indirekt nachweisen (58). Er war der Meinung, eine Abnahme der Hirnperfusion führt zu einer Abnahme der Hirndichte, was ebenfalls mit der Klinik der Patienten korrelierte (58). Der Insult-Patient bot konsekutiv Bewusstseinsstörungen (58). Die Ischämie führte zu einer Aufhebung der Gewebeintegrität, einer Störung der Barriere mit erhöhter Membrandurchlässigkeit, was eine vermehrte Hydratation und damit Dichteänderung des Hirngewebes bedingte, so Mazur (58). Rückfolgend konnte er so anhand der Dichteänderung Rückschlüsse auf die Hirnperfusion ziehen (58). Keiner unserer Sepsis-Patienten bot Symptome eines großen fokalen Schlaganfalls (Hemiparese, Aphasie o. ä). Eine Ischämie-Komponente könnte disseminiert, mikrozirkulär vorgelegen haben. Eine relative Ödem-Komponente scheint hier möglich, wenn man die Dimensionalität der Dämpfung und Flugzeit betrachtet. Relativ betrachtet, ist die Dämpfung (ATT) gegenüber der Flugzeit (TOF) bei der Sepsis-Gruppe im Vergleich höher als bei den anderen Probanden (**s. Abb. 14**). Wasser (37° Grad) und Hirngewebe haben ähnliche Schallgeschwindigkeiten (äquivalente TOF), aber die Dämpfung (ATT) ist beim Gehirn viel höher. Das bedeutet, dass bei Hirnödem die Schallgeschwindigkeit (TOF) eher gleichbleibt und die Dämpfung (ATT) relativ zunimmt. Unter dieser Vorstellung könnte eine relative Ödem-Komponente bei den Sepsis-Patienten zu den Ergebnissen passen. Für die Ödem-Komponente spricht auch die Reversibilität. Bei den Patienten der Sepsis-Gruppe konnte eine Besserung der Neurologie beobachtet werden, was sich ebenso in den Delir-Scores widerspiegelt. Sollte ein relatives Ödem vorgelegen haben, dann wäre mit einer erhöhten Gewebedichte zu rechnen. In Abhängigkeit von der Elastizität ist beispielsweise

bei erhöhter Gewebesteifigkeit die Schallgeschwindigkeit frequenzabhängig nicht wesentlich verändert. Die Dämpfung (ATT) sollte bei Hirnödem aber zunehmen. Es bleibt zu prüfen, ob die ACG Ergebnisse nach überstandener Sepsis und SE (z. B. nach 3 Monaten oder nach einem halben Jahr), denen eines Normalbefundes ähneln oder ob sich mit der ACG Residuen und neuronaler Untergang nachweisen lassen. Autopsien von Verstorbenen Sepsis-Patienten zeigen mikroskopisch Areale Hypoxischer Hirnschädigung (28). Neuronaler Untergang könnte mit einer Zunahme der Steifigkeit, aber Abnahme der Dichte einhergehen. Die freien Räume werden mit Liquor aufgefüllt, was die Schallgeschwindigkeit zu Gunsten von Flüssigkeiten nicht wesentlich verändern sollte. Allerdings weiß man nicht, inwieweit eine erhöhte Gewebesteifigkeit oder eine verminderte Dichte zu Gunsten erhöhter Schallgeschwindigkeit ins Gewicht fällt. Hierzu liegen bisher keine ACG Befunde vor.

Sepsis ist eine zeitkritische und nicht vorhersehbare Diagnose, daher war der Patienteneinschluss in die Sepsis-Gruppe deutlich schwieriger als in der Kontroll-Gruppe. Insgesamt war das Erheben des CAM-ICU gegenüber dem ICDSC aufwändiger und erforderte die Mitarbeit des Patienten (100). Da unsere Untersuchung nur eine kurze Momentaufnahme abbildete, sammelten wir für das Erheben der Scores stets zusätzliche Informationen über die Neurologie und Psyche des Patienten der letzten 24h mit Hilfe der betreuenden Pflege und behandelnden Ärzten (mündlich plus Eintragungen im Copra Patientendatensystem auf Intensivstation) sowie der Angehörigen. Einige Sepsis-Patienten waren perioperativ intubiert und niedrig dosiert mit Sufentanil, Propofol oder Midazolam sediert, was per se kein Ausschluss für die CAM-ICU oder ICDSC darstellte (70). Sedierungsfenster wurden auf unserer Intensivstation täglich durchgeführt. Nichtsdestotrotz wurden 4 mal ein Richmond Agitation and Sedation Skale (RASS) < - 3 erhoben (definitionsgemäß ist dann die Erhebung des CAM-ICU Scores untersagt (70)). 4 Sepsis-Patienten hatten bei der ersten Untersuchung für die Studie postoperativ auf Intensivstation (Tag 1) einen RASS - 4 oder - 5. Hier nutzten wir die Informationen der Angehörigen und des Anästhesisten über den präoperativen Zustand des Patienten (entsprach den letzten 24h) und konnten so den ICDSC und CAM-ICU mit Einschränkungen aufnehmen. Einer der Sepsis-Patienten erreichte während des Aufenthalts nicht mehr als - 3 Punkte im RASS. Er hatte ein inadäquates Aufwachverhalten während der Sedierungsfenster über Tage. Er war unruhig und gestresst und musste zudem mehrfach operativ revidiert werden, sodass er anfangs relativ tief analgosediert blieb. Er wurde im CAM-ICU positiv bewertet, weil ein Delir sehr nahe lag. Bei einem RASS von - 3 Punkten

ist der CAM-ICU laut Ely zu verwerten (70) (hier 11 mal RASS - 3). Es stellt jedoch eine Grauzone dar. Bei diesen schweren Verläufen waren die Delir-Scores nur bedingt von Nutzen. Darüber hinaus wurden Delirs auf unserer Intensivstation mit Clonidin und bedarfsgerecht Haloperidol oder Pipamperon behandelt. Dies könnte insbesondere den Punktwert der Scores beeinflusst haben. Die mittleren ICDSC Punktwerte der Sepsis-Gruppe zwischen 4 und 5 Punkten erscheinen verhältnismäßig gering. Zudem konnte ein nummerischer Score wie der ICDSC gegenüber der CAM-ICU leichter statistisch ausgewertet werden, da es auch Abstufungen gibt. Bei der CAM-ICU erhält man entweder ein positives oder negatives Ergebnis, „grenzwertige Ergebnisse" bildet der CAM-ICU nicht ausreichend ab.

In zukünftigen Studien sollten neben den Delir-Scores zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden, um das bunte Bild der SE besser darstellen zu können. Zum einen könnten bildgebende Verfahren wie eine cranielle CT oder MRT zum Nachweis struktureller Veränderungen hilfreich sein. Es sollten ebenso elektrophysiologische Untersuchungen mittels EEG, die in der SE Diagnostik etabliert sind (40, 104), durchgeführt werden. Unter Umständen könnte zudem der Transkranielle Doppler einen Anhalt für die cerebrale Perfusion geben und als cerebrales Monitoring in zukünftigen Studien sinnvoll sein (45, 105). In größer angelegten Studien wären standardisierte Blutentnahmen der Laborparameter in beiden Gruppen sinnvoll. Hierzu könnten ggf. auch Sepsis-Biomarker wie IL6, NSE, S100ß Protein, Neurofilament Spiegel usw. herangezogen werden, die aktuell von steigendem Interesse sind (43, 106–108). All diese Befunde sollten mit den Ergebnissen der ACG Messung verglichen werden.

Die Ergebnisse sind bei der niedrigen Patientenzahl (n = 20) mit Einschränkungen zu bewerten, da das System mit den ersten 10 Patienten zunächst trainiert wurde, um dann an weiteren 10 Patienten getestet zu werden. Unter den ersten 10 Patienten (Trainings-Gruppe) waren 3 Sepsis-Patienten und 7 Kontroll-Patienten, während in den weiteren 10 Patienten (Test-Gruppe) 7 Sepsis-Patienten und 3 Kontroll-Patienten waren. Zudem wurden die Sepsis-Patienten ebenso im Verlauf untersucht: hier fand eine Besserung der Sepsis und Septischen Enzephalopathie statt und vermutlich ebenso eine qualitative Veränderung des Hirngewebezustandes. Der Einschluss größerer Patientenzahlen könnte dazu führen, ein homogeneres Datenvolumen ebenso für dynamische Veränderungen des Gewebes zu generieren, um das System ausreichend zu trainieren und valide zu machen.

Diese prospektive, kontrollierte Pilotstudie wurde entworfen, um erstmals das Potential der Akustocerebrografie für die klinische Diagnostik auf Intensivstation zu prüfen. Es ist ein

neues Verfahren zur Anwendung gekommen und das Studienkollektiv war klein (n = 20); aber es konnten Unterschiede zwischen Sepsis und Nicht-Sepsis beobachtet werden. Es konnten Korrelationen zwischen den ACG-Ergebnissen und den Delir-Scores, dem SOFA, dem Laktat und den Entzündungswerten festgestellt werden.

Die ACG ist ein neues Verfahren zur Untersuchung des Gehirns, welches praktische Vorteile bietet. Das Verfahren ist nicht-invasiv, bettseitig verfügbar, arbeitet ohne Röntgenstrahlung oder Magnetfeld, benötigt zudem nur eine kurze Messdauer und bietet dahingehend potentielle Vorteile gegenüber CT und MRT. Die Anwendung des ACG-Gerätes UltraEasy2 war simple und intuitiv. Es konnten problemlos und schnell verwertbare Daten (Signalstärke > 75 %) erhoben werden. Leider ist die Auswertung bzw. Interpretation der Ergebnisse komplex, da es sich um Massendaten handelt. Hier existieren noch mehrere Auswertmöglichkeiten und es wird ein Spezialist/ Mathematiker benötigt. Sollte das Gerät in Zukunft so weiterentwickelt werden, dass es bettseitig interpretierbar wäre, z. B. mit Vergleichswerten anderer Verdachtsdiagnosen, dann kann ich mir vorstellen, dass es zur cerebralen Diagnostik, als ein zusätzlicher Baustein, beitragen könnte. Hierfür sind allerdings noch weitere Anwendungen und belegende Studien nötig (ggf. auch mit internistischen Sepsis-Patienten). Mit dieser Studie lässt sich ein Nutzen der ACG für die Diagnostik der SE noch nicht belegen.

Eine Möglichkeit der zukünftigen Datensammlung wäre, die Messungen nach cerebralem Krankheitsbild zu katalogisieren, sodass der Speicher Krankheitsbild-typische Eigenschaften (bezüglich TOF, ATT usw.) enthält. Die neuen Messungen werden dann zur Diagnosefindung mit den bekannten Daten verglichen. In Bezug auf die SE kann ich mir vorstellen, dass zeitliche Untergruppen gefunden werden können, um die akute Phase mit den eventuellen cerebralen Spätfolgen der SE zu vergleichen. Es gibt Hinweise, dass gerade die SE, anders als die urämische oder hepatische Enzephalopathie, mit neuronalem Untergang einhergeht und daher ein kognitives Defizit als Langzeitfolge bedingt (102, 109).

Aktuell gibt es Untersuchungen mit Intensivpatienten und Covid-19 Erkrankung mit der ACG im Klinikum Magdeburg. Einige weitere Studien im Bereich der Neurologie und Kardiologie sind auf den Weg gebracht. Das Gerät befindet sich fortlaufend in Weiterentwicklung.

6. Zusammenfassung

Um die Prognose septischer Patienten zu verbessern und eventuell ihre Krankheitsdauer zu verkürzen, ist die frühe Diagnose der Sepsis maßgeblich entscheidend. Nur so kann eine sich anschließende frühe Therapie die hohe Sterblichkeit unserer Patienten senken. Für die Frühdiagnose könnte sich die Septische Enzephalopathie (SE) eignen, da bis zu 80% der Sepsis-Patienten eine SE entwickeln. Da aber die exakte Früherkennung der SE aktuell in der klinischen Praxis fast nicht möglich ist und auch das entscheidende praktikable Diagnostikum hierfür fehlt (die SE ist aktuell eine Ausschlussdiagnose), besteht dringend die Notwendigkeit zur Entwicklung neuer Ideen oder Geräte für das cerebrale Monitoring. Seit 2015 gibt es die Möglichkeit mit Hilfe der Akustocerebrografie Zustandsänderungen des Gehirngewebes zu monitoren.

In einer Pilotstudie wurden an der Universitätsmedizin Rostock 2016 bis 2017 erstmals 20 Intensivpatienten mit der Akustocerebrografie untersucht. In 2 Gruppen wurden die Ergebnisse von mutmaßlich enzephalopathischen Sepsis-Patienten (Sepsis-Gruppe) mit kognitiv gesunden postoperativen chirurgischen Patienten (Kontroll-Gruppe) verglichen. Neben den Delir-Scores Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) und Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) wurden der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II, der Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score und Laborparameter zur Charakterisierung der Gruppen herangezogen. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 28 Tagen wurden die Patienten entsprechend den jeweiligen Gruppen wiederholt an den vorgegebenen Studienzeitpunkten (Tag 1, 3, 7, 14 und 28) untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Sepsis-Gruppe hinsichtlich der Intensivliegedauer, Beatmungsdauer, Krankenhausliegedauer und Letalität trotz geringer Patientenzahl signifikant von der Kontroll-Gruppe unterschied. 80 % der Patienten der Sepsis-Gruppe hatten einen abdominellen Fokus. Alle Sepsis-Patienten hatten einen septischen Schock mit akuter Nierenschädigung und 30% temporäre Nierenersatztherapie. Ein Großteil der Sepsis-Patienten (>70%) entwickelten Herzrhythmuskomplikationen und Wundheilungsstörungen. Einige (<50%) erlitten respiratorische Komplikationen (Pneumonie, Tracheotomie bei Respiratorischer Insuffizienz) oder Critical Illness Polyneuropathie (CIP)/ Critical Illness Myopathie (CIM) sowie Anpassungsstörungen und depressive Verstimmungen. Alle Sepsis-Patienten hatten bei Einschluss den Verdacht auf eine Septische Enzephalopathie und wiesen pathologische Delir-Scores auf. Sowohl ICDSC, CAM-ICU, APACHE II als auch SOFA Score waren signifikant unterschiedlich

zwischen den Gruppen, sind aber zur Charakterisierung der SE bei Intensivpatienten nicht ausreichend. Während der APACHE II Score die Schwere der Sepsis bei chirurgischen Patienten nicht hinreichend zu charakterisieren scheint, hat der SOFA-Score bessere Ergebnisse und kann ebenso im Verlauf beurteilt werden. Die Laborparameter zeigten signifikante Unterschiede bzgl. der Laktatwerte, der Entzündungsparameter (Leukozyten), der Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) und der Gerinnungsparameter (Quick, PTT, Thrombozyten) zwischen den Gruppen. Im Beobachtungszeitraum der Sepsis-Gruppe konnte mit klinischer Besserung der Sepsis ein Abfall der Laktatwerte, der Entzündungsparameter (v. a. PCT) und der Retentionswerte (Kreatinin, Harnstoff) gesehen werden. Sowohl Sepsis als auch Enzephalopathie besserten sich im Verlauf, ein direkter Zusammenhang kann nur vermutet werden.

Die Benutzung der Akustocerebrografie war einfach in der Handhabung und es konnten in kurzer Zeit bettseitig und nicht-invasiv auswertbare Daten gewonnen werden. Die computergestützte Auswertung der Massendaten dagegen ist komplex und erforderte primär die Schulung des Systems, um valide Ergebnisse zu gewinnen. Die Auswertungen mittels Genetischen Algorithmus und Dimensionalität der Daten korrelierten am besten mit dem SOFA-Score und dem ICDSC. Laktat, Procalcitonin, C-reaktives Protein, Bilirubin und Kreatinin korrelieren bei Auswertung mit Genetischen Algorithmus ebenso mit den ACG Daten. Dies lässt Potential für zukünftige Studien mit Sepsis und septischer Enzephalopathie vermuten. Bildlich zeigte sich ein unharmonisches Frequenzmuster in der ACG bei der Sepsis-Gruppe. Das nummerische Korrelat ist die Dimensionalität der Daten (Dämpfung und Flugzeit), die in der Sepsis-Gruppe eher größer war im Vergleich zur Kontroll-Gruppe und anderen nicht septischen Vergleichspatienten. Aber es gab auch viele Ausreißer. Um die Ergebnisse eindeutiger werden zu lassen, sind weitere Studien mit größerem Patientengut nötig. Von Interesse ist auch, welches pathophysiologische Korrelat zu den neuen Ergebnissen passen könnte. In Zusammenschau mit dem Wissen über Dichte und Dämpfung von Wasser oder Hirngewebe und dem Wissen aus anderen Studien könnte eine relative cerebrale Ödem-Komponente während der Sepsis zu den Ergebnissen passen. Aber auch lokale Ischämien, Mikroblutungen oder zellulärer Untergang müssen berücksichtigt werden. Zukünftige Studien mit differenziertem Patientenklientel und cerebraler Bildgebung könnten hier mehr Aufschluss bringen.

7. Thesen

(1) Sepsis ist eine zeitkritische Diagnose. Bis zu 80% der Sepsis-Patienten entwickeln eine Septische Enzephalopathie (SE), die oft sehr früh in Erscheinung tritt. Weil bisher kein ideales Diagnostikum zur Verfügung steht, ist die SE eine Ausschlussdiagnose. Die frühe Diagnose könnte mit Einleitung der Sepsis-Therapie die hohe Sterblichkeit senken.

(2) Seit 2015 können Zustandsänderungen des Gehirngewebes mit Akustocerebrografie (ACG) nachgewiesen werden. Ein multifrequenter Ultraschall (0,5 bis 2,5 MHz) wird ohrnah entsendet und an der gegenüberliegenden Sonde die Phase und die Amplitude frequenzspezifisch bestimmt sowie Durchlaufzeit (TOF) und Dämpfung (ATT) ermittelt. Die Auswertung erfolgt computergestützt. Zur Verarbeitung der großen Datenmenge werden der Genetische Algorithmus und die Dimensionalität der Daten herangezogen. Bisher wurde die ACG überwiegend bei Patienten mit cerebrovaskulären Vorerkrankungen erforscht.

(3) In einer Pilotstudie sollte die klinische Anwendbarkeit des Sonovum ACG-Diagnosesystems erstmals für Patienten mit schwerer Sepsis/ septischem Schock (Sepsis-1/2 Definition) geprüft werden, um in Erfahrung zu bringen, ob sich die ACG zur Diagnostik der SE eignen könnte.

(4) 10 Sepsis-Patienten mit Verdacht auf eine SE wurden mit 10 postoperativen Kontroll-Patienten über einen Zeitraum von 28 Tagen nach definiertem Studienprotokoll untersucht. Neben der ACG wurden der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, der Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score, die Delir-Scores Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) und Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) sowie Laborparameter zur Charakterisierung der Gruppen herangezogen.

(5) Hinsichtlich Alter und Konstitution konnte trotz geringer Patientenzahl ein guter Querschnitt der erwachsenen Bevölkerung in beiden Gruppen untersucht werden. 80% der Studienpatienten wurden allgemeinchirurgisch operiert, 8 von 10 Sepsis-Patienten hatten eine abdominelle Sepsis. Alle Sepsis-Patienten hatten einen

septischen Schock mit akuter Nierenschädigung, 3 davon erhielten temporäre Nierenersatztherapie. Die Sepsis-Gruppe hatte eine deutlich verlängerte Beatmungsdauer, ITS- und Krankenhausliegedauer im Vergleich zur Kontroll-Gruppe.

(6) Die Sepsis-Gruppe zeigte primär signifikant erhöhte Entzündungswerte (Leukozyten), Laktatwerte, Retentionswerte, eine Änderung der Gerinnung sowie einen gestörten Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Im Verlauf konnten signifikante Unterschiede zwischen den Studientagen 1, 3, 7, 14 und 28 in Bezug auf das Procalcitonin, C-reaktives Protein, Laktatwerte, die Retentionswerte und die Gerinnungswerte in der Sepsis-Gruppe festgestellt werden.

(7) Sowohl der SOFA-Score und der APACHE II waren zwischen der Sepsis-Gruppe und der Kontroll-Gruppe signifikant unterschiedlich. Der SOFA-Score ist zur Charakterisierung der Erkrankungsschwere bei chirurgischen Patienten mit Sepsis besser geeignet und kann den Verlauf dokumentieren.

(8) Die Delir-Scores ICDSC und CAM-ICU waren bei allen Sepsis-Patienten positiv und signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Kontroll-Gruppe. Im Verlauf konnten keine signifikanten Änderungen in den Delir-Scores bei der Sepsis-Gruppe festgestellt werden. Bei kritisch kranken, (intubierten) Sepsis-Patienten sind die Delir-Scores zum Monitoring einer SE nur bedingt anwendbar.

(9) Ein Großteil der prägnanten Laborparameter wird im SOFA-Score abgebildet. In unserem Kollektiv korrelieren der SOFA-Score und der ICDSC am besten mit den ACG Ergebnissen (Auswertung durch Genetischen Algorithmus und Dimensionalität der Daten). Laktatwerte, Procalcitonin, C-reaktives Protein, Bilirubin und Kreatinin korrelieren auch bei der Auswertung mit Genetischen Algorithmus mit den ACG Daten.

(10) Bei der Sepsis-Gruppe waren mehr TOF-Hauptkomponenten und mehr ATT-Hauptkomponenten nötig um 90% der Varianz der ACG Daten zu beschreiben als bei der Kontroll-Gruppe. An Tag 3 war der Unterschied stärker ausgeprägt als an Tag 1. Eine größere Anzahl an nötigen Hauptkomponenten geht mit einer größeren Dimensionalität einher.

(11) Optisch zeigte die Sepsis-Gruppe ein „unharmonisches“ Frequenzmuster in der ACG, was sich von dem „harmonischen“ Normalbefund unterschied. Das nummerische Korrelat ist die Dimensionalität der Daten. Sie war bei der Sepsis-Gruppe größer als bei der Kontroll-Gruppe und dem nicht-septischen Bevölkerungsquerschnitt aus anderen Studien.

(12) Schwere Sepsis/ Septischer Schock bedingen neben lokalen Ischämien, Mikroblutungen und zellulären Untergang, ein cerebrales Gewebsödem. In Zusammenschau mit vorangegangenen Studien könnte eine Ödem Komponente zu den nachgewiesenen dynamischen Veränderungen während der Sepsis passen. Diese lassen sich möglicherweise aufgrund einer Zunahme der Hirndichte mit der ACG nachweisen.

(13) Anhand der TOF und ATT können Dichte- und Elastizitätsänderungen des Hirngewebes festgestellt werden. Eine größere Dämpfung spricht für eine Dichtezunahme und Abnahme der Elastizität des Hirngewebes. Dies könnte auch die Grundlage zur Feststellung permanenter Veränderungen wie Ischämie und Nekrose in zukünftigen Untersuchungen sein.

(14) Die Ergebnisse sind aufgrund des kleinen Studienkollektivs mit Einschränkungen zu bewerten. Nichtsdestotrotz konnten Unterschiede zwischen der Sepsis-Gruppe und der Kontroll-Gruppe unter Verwendung der ACG festgestellt werden. Es konnten einfach, schnell, bettseitig und nicht invasiv auswertbare Daten gewonnen werden. Das ist von Vorteil für die Untersuchung von kritisch kranken (Intensiv)-Patienten. Es gibt Potential bei der noch sehr komplexen Datenauswertung.

(15) Weitere, größere Studien mit Sepsis-Patienten und weiterem differenziertem Patientengut sind zwingend nötig und im Vergleich zu betrachten. Das ACG Diagnosesystem muss mit möglichst präzisen Daten geschult werden, um valide Ergebnisse zu erhalten. Zur Interpretation der Daten könnten z.B. CT, MRT, transcranieller Doppler und EEG beitragen. So könnte in Zukunft eventuell ein Nutzen der ACG für den klinischen Alltag herausgestellt werden.

8. Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Model zur Pathogenese der SE, zusammengefasst aus (26, 27, 29, 30, 33, 37, 38, 47) 15

Abbildung 2: Bettseitige Messung mit Akustocerebrografie..... 27

Abbildung 3: Schema zur Signalübertragung der ACG..... 28

Abbildung 4: Patientenkollektiv..... 33

Abbildung 5: APACHE II – Gruppenvergleich..... 44

Abbildung 6: SOFA-Score – Gruppenvergleich..... 46

Abbildung 7: ICDSC – Gruppenvergleich..... 48

Abbildung 8: Dimensionalität der Daten und SOFA-Score..... 51

Abbildung 9: Genetischer Algorithmus der Daten, mit SOFA-Score und ICDSC..... 52

Abbildung 10: Dimensionalität der Daten und ICDSC..... 53

Abbildung 11: Genetischer Algorithmus der Daten, mit ICDSC..... 54

Abbildung 12: Anzahl der Flugzeit (TOF)-Hauptkomponenten Tag 1+3..... 56

Abbildung 13: Anzahl der Dämpfung (ATT)-Hauptkomponenten Tag 1+3..... 57

Abbildung 14: Kohorten-Vergleich: Dimensionalität der Flugzeit (TOF) und der Dämpfung (ATT)..... 64

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen der Enzephalopathie, Vgl. (26, 28)..... 13

Tabelle 2: Zusammenfassung Gruppencharakteristik..... 20

Tabelle 3: Studienablauf..... 22

Tabelle 4: Komplikationen..... 34

Tabelle 5: Keimnachweise der Sepsis-Gruppe, ITS Aufenthalt..... 36

Tabelle 6: Laborparameter Tag 1 – Gruppenvergleich..... 38

Tabelle 7: Laborparameter Tag 3 – Gruppenvergleich..... 40

Tabelle 8: Laborparameter Tag 28 oder letzter Wert – Gruppenvergleich..... 41

Tabelle 9: Korrelationskoeffizient - Dimensionalität vs. Genetischer Algorithmus..... 50

Tabelle 10: Krankenhaussterblichkeit nach Knaus et al. entsprechend der ermittelten APACHE II auf der Intensivstation (63)..... 61

8.3 Werteanhang

Laborparameter im Verlauf (Sepsis-Gruppe)

Sepsis-Gruppe			
Parameter	Vergleich		Signifikanz p
Hb n=10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	0,008 0,005 0,005 0,015 0,026 0,010 n. s. n. s. n. s. n. s.
Leukozyten n=9-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s.
Thrombozyten n=9-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. n. s. 0,008 0,008 0,022 0,011 0,008 0,008 0,028 n. s.
Quick n=8-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	0,012 0,008 n. s. n. s. n. s. 0,012 0,050 n. s. n. s. n. s.

PTT n=7-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s.
Natrium n=9-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	0,018 n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. 0,034 n. s. 0,013 n. s
Kalium n=9-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. 0,050 0,042 0,035 n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s.
ALAT n=5-9	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s.

ASAT n=5-9	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. 0,043 n. s.
Bilirubin n=7	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s.
Kreatinin n=9-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. 0,022 0,008 0,011 0,047 0,028 n. s. 0,028 n. s. n. s.
Harnstoff n=9-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	0,053 n. s. n. s. 0,021 n. s. 0,051 0,008 n. s. 0,028 n. s.
Glukose n=4-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s.

pH n=4-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. 0,011 0,012 n. s. n. s. n. s. n. s. 0,041 n. s. n. s.
Laktat n=4-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	0,005 0,008 0,018 n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s.
Bikarbonat n=4-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	0,007 0,021 0,030 n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. n. s.
PaO2 n=4-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s.
PaCO2 n=4-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. n. s. 0,028 n. s. n. s. 0,035 n. s. 0,025 n. s. n. s.

CRP n=4-9	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. n. s. n. s. n. s. n. s. 0,043 n. s. n. s. n. s. n. s.
PCT n=6-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 3 Tag 7 Tag 7 Tag 14	Tag 3 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 7 Tag 14 Tag 28 Tag 14 Tag 28 Tag 28	n. s. 0,008 0,012 0,028 0,008 0,012 0,028 n. s. 0,028 0,028

Auswertung relevanter Laborparameter im Verlauf, Sepsis-Gruppe, Vergleich der Tage 1, 3, 7, 14 und 28 miteinander in Bezug auf folgende Laborparameter: Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Natrium, Kalium, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Glukose, pH-Wert, Laktat, Bikarbonat, arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO2), Arterieller Kohlstoffdioxidpartialdruck (PaCO2), C-reaktive Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT), Patientenanzahl (n); Die Signifikanz (p) wurde mit Wilcoxon-Rangsummen Test berechnet.

SOFA-Score im Verlauf (Sepsis-Gruppe)

Sepsis-Gruppe			
Parameter	Vergleich		Signifikanz p
SOFA n= 8-10	Tag 1 Tag 1 Tag 1 Tag 3 Tag 3 Tag 7	Tag 3 Tag 7 Tag 28 Tag 7 Tag 28 Tag 28	0,032 0,011 0,012 n. s. 0,028 0,017

Auswertung des Sepsis-related-Organ-Failure-Assessment (SOFA)-Scores im Verlauf, Sepsis-Gruppe, Vergleich der Tage 1, 3, 7 und 28 oder letzter Wert miteinander; nicht signifikant (n.s.); Die statistische Signifikanz (p) wurde mit Wilcoxon-Rangsummen Test berechnet.

8.4 Definition Sepsis-1/2, schwere Sepsis, Septischer Schock, SIRS Kriterien; Zusammenfassung der Deutschen Sepsis-Gesellschaft (5, 10)

Diese Definition wurde 1991 von einer Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) weitergeführt.

Bakteriämie
Vorkommen lebensfähiger Bakterien im Blut

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)
Generalisierte hyperinflammatorische Reaktion verschiedener Ursachen
(z.B. Infektion, Verbrennung, Trauma)

Sepsis
SIRS hervorgerufen durch eine Infektion

Schwere Sepsis
Sepsis mit Organdysfunktionen

Septischer Schock
Sepsis mit Schock

Der Kriterienkatalog für die Diagnose der Sepsis wurde von der Arbeitsgruppe Sepsis der European Society of Intensive Care Medicine wie folgt modifiziert:

Eine **schwere Sepsis** liegt vor, wenn sämtliche folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

I. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation

(mindestens eines der folgenden Kriterien):

- mikrobiologisch gesicherte Infektion
- klinisch gesicherte Infektion
- vermutete Infektion

II. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)

(mindestens zwei der folgenden Kriterien):

- Hypo- (<36°C) oder Hyperthermie (>38°C)
- Tachykardie (>90/min)
- Tachypnoe (>20/min) und/oder arterieller pCO2 <4,3kPa (33mmHg) und/oder maschinelle Beatmun
- Leukozytose >12.000/µl oder Leukopenie <4.000/µl und/oder Linksverschiebung >10% im Diff.-BB

III. Infektionsbezogene Organdysfunktion

(mindestens eines der folgenden Kriterien):

- Akute Enzephalopathie (reduzierte Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit, Delir ohne Beeinflussung durch Psychotropika)
- Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000/µl oder Thrombozytenabfall >30% in 24Std. ohne Blutverlust als Ursache)
- Arterielle Hypoxämie (paO2 <10kPa (75mmHg) unter Raumluft, paO2/FiO2 <33kPa (250mmHg) ohne manifeste pulmonale o. kardiale Erkrankung als Ursache)
- Arterielle Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck <90mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck <70mmHg über mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumenzufuhr bei Abwesenheit anderer Schockursachen)
- Renale Dysfunktion (Urinausscheidung <0,5ml/kg/Std. über mindestens eine Stunde trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder Anstieg des Serum-Kreatinins >2x über den Referenzbereich des jeweiligen Labors
- Metabolische Azidose (Basendefizit >5,0mEq/l oder eine Plasma-Laktat-Konzentration >1,5x oberhalb des Referenzbereichs des jeweiligen Labors)

Ein **septischer Schock** liegt vor, wenn sämtliche folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

I. Nachweis eines infektiösen Ursprungs der Inflammation (siehe oben)

II. Nachweis einer systemischen inflammatorischen Wirtsreaktion (SIRS)

III. Nachweis einer arteriellen Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie:

Systolischer Blutdruck <90mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck <70mmHg für mind. 2 Stunden bzw. Einsatz von Vasopressoren (Dopamin >5µg/kgmin bzw. Noradrenalin, Adrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin in jeder Dosierung) erforderlich, um den systolischen Blutdruck >90mmHg oder den arteriellen Mitteldruck >70mmHg zu halten

8.5 Studienbögen

APACHE II, vgl. (63)

APACHE II Score: bei Aufnahme auf der Intensivstation									
Parameter	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temp (C°)	> 41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,9	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	< 29,9
MAP (mmHg)	> 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		< 49 oder KA
HF	> 180	140 - 179	110 - 139		70 - 119		55 - 69	40 - 54	< 39
AF	> 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		< 5
FiO_2 > 0,5 $AaDO_2$ (kPa) ***oder*** FiO_2 < 0,5; PaO_2 (kPa)	> 66,6	46,6 - 66,5	26,6 - 46,5		< 26,5 > 9,3	8,1 - 9,3		7,3 - 8,1	< 7,3
art. pH	> 7,7	7,6 - 7,69		7,5 -7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
HCO_3 (mmol/l)*	> 52	41 - 51,9		32 - 40,9	23 - 31,9		18 - 22,9	15 - 17,9	< 15
Natrium (mmol/l)	> 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	< 110
Kalium (mmol/l)	> 7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Kreatinin** (µmol/l)	> 350/ NE	200 - 349	150 - 199		60 - 149		< 60		
Hämatokrit (%)	> 60		50 - 59	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Leuk (x1000/mm^3)	> 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1

Summe	
15 – **GCS**	
Score B	
Score C	
Total Score	

Glasgow Coma Scale (GCS)

Augen	Punkte	**Sprache**	Punkte	**Motorik**	Punkte
spontan offen	4	orientiert	5	Aufforderung	6
auf Aufforderung	3	verwirrt	4	gezielte Abwehr	5
auf Schmerzreiz	2	Worte	3	ungezielte Abwehr	4
keine Reaktion	1	Laute	2	Beugesynergismen	3
		keine	1	Strecksynergismen	2
				keine Reaktion	1

Score C - Punkte für chirurgische Patienten

Organsystem	Vorerkrankung	elektiv	Notfall
Leber	Zirrhose, portaler HT	2	5
Herz	NYHAIV	2	5
Lunge	COPD, PAH	2	5
Niere	Dialyse	2	5
Immunologie	Immuninsuffizienz	2	5

Score B

Alter	Punkte
< 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
66 - 74	5
>75	6

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Score wurde nach dem Vorbild von W.A. Knaus et al. erstellt (63); rektale Temperatur (Temp), Arterieller Mitteldruck (MAD), Katecholamintherapie (KA), Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF), Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz ($AaDO_2$) wenn die FiO_2>50% ist, arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) wenn die FiO_2<50% ist. arterieller pH (art. pH), Bikarbonat (HCO_3)* venös nur wenn keine arterielle BGA vorliegt, Kreatinin** Punkte verdoppeln bei akuter Nierenschädigung, Leukozyten (Leuk), Hypertonus (HT), New York Heart Association Class IV (NYHA IV), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Pulmonalarterieller Hypertonus (PAH).

SOFA-Score, vgl. (66, 110)

Organ Parameter	1	2	3	4
Lunge PaO_2(mmHg)/ FiO_2	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere Kreatintin (µmol/l) oder Ausfuhr (ml/d)	100 - 170	171 - 299	300 - 440 200 - 500	> 440 < 200/ Ersatz
Leber Bilirubin (µmol/l)	20 - 32	33 - 101	102 - 204	> 204
Herz/Kreislauf Blutdruck (mmHg), Katecholamine	MAD < 70	Katecholamine niedrig	Katecholamine mittel	Katecholamine hoch
Blut Thrombozyten (Gpt/l)	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS Glasgow Coma Scale	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

bei besseren Werten in den Organsystemen: 0 Punkte
Minimum: 0 Punkte
Maximum: 24 Punkte

<u>Katecholamine niedrig:</u>
Dopamin < 5 µg/kg/min
Dobutamin jede Dosis

<u>Katecholamine mittel:</u>
Dopamin > 5 µg/kg/min
Adrenalin < 0,1 µg/kg/min
Noradrenalin < 0,1 µg/kg/min

<u>Katecholamine hoch:</u>
Dopamin > 15 µg/kg/min
Adrenalin > 0,1 µg/kg/min
Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min

Punktwert SOFA:

Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score wurde nach dem Vorbild von J. L. Vincent et al. erhoben (66), arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), Sauerstofffraktion (FiO_2), Tag (d), Arterieller Mitteldruck (MAD), Zentralnervensystem (ZNS).

CAM-ICU (70)

Zusammenführung von Sedierung- und Delir-Monitoring
ein 2-stufiger Ansatz zur Beurteilung des Bewußtseins

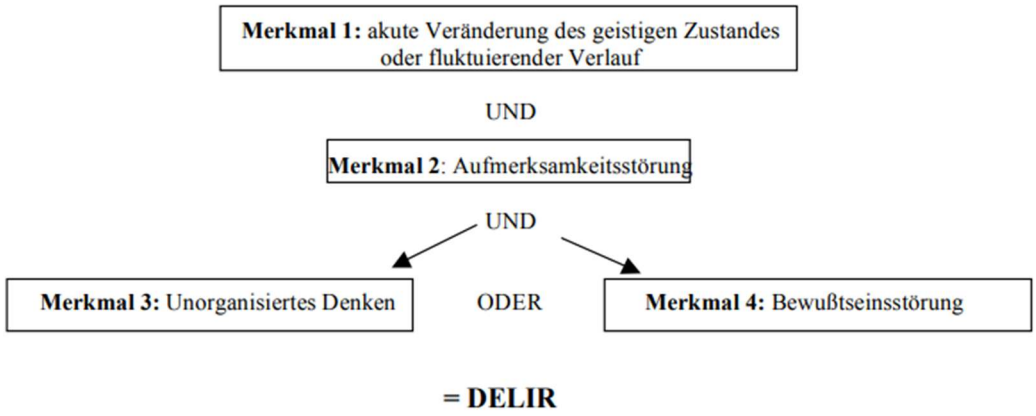
Stufe 1: Erfassen der Sedierung

Die „Richmond Agitation and Sedation Scale“: RASS *

Score	Bezeichnung	Beschreibung	
+4	sehr streitlustig	gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal	
+3	sehr agitiert	Aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus	
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät	
+1	unruhig	ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig	
0	aufmerksam, ruhig		
–1	schläfrig	nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt ≥ 10 sec)	Ansprache
–2	leichte Sedierung	kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache < 10 sec.	Ansprache
–3	mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt	Ansprache
–4	tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung	Berührung
–5	nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung	Berührung

falls RASS –4 oder –5 → STOP, spätere Wiederholung
falls RASS über –4 (–3 bis +4) → weiter zu Stufe 2

Stufe 2: Delir-Einstufung



= DELIR

---

* Sessler, et al. AJRCCM 2002; 166: 1338 – 1344
* Ely, et al. JAMA 2003; 289: 2983 - 2991

Name, Vorname _____ Datum _____

CAM-ICU Arbeitsblatt

Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf Positiv, wenn entweder in 1A oder 1B mit JA beantwortet	**Positiv** ☐	**Negativ** ☐
1 A: Ist der geistige Zustand des Pat. anders als vor der Erkrankung? **ODER** **1 B:** Zeigt der Pat. in den letzten 24 h Veränderungen in seinem Geisteszustand, z.B. anhand der Richmond-Skala (RASS), Glasgow Coma Scale (GCS) oder voraus-geganener Delir-Einstufung?		
Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung Positiv, wenn einer der beiden Scores (2A oder 2B) kleiner als 8 ist. Zuerst die ASE-Buchstaben versuchen. Falls Pat. diesen Test durchführen kann und das Ergebnis eindeutig ist, Ergebnis dokumentieren und weiter zu Merkmal 3. Falls der Pat. den Test nicht schafft oder das Ergebnis nicht eindeutig ist, werden die ASE-Bilder angewendet. Falls beide Tests notwendig sind, werden die Ergebnisse der ASE-Bilder zur Einstufung verwendet.	**Positiv** ☐	**Negativ** ☐
2 A: ASE-Buchstaben: Einstufung notieren (NE für nicht erfasst) Anleitung: Sagen Sie dem Patient: „Ich lese Ihnen jetzt hintereinander einige Buchstaben vor. Wenn Sie ein „A" hören, drücken Sie meine Hand." Dann die folgenden Buchstaben in normaler Lautstärke vorlesen: **A N A N A S B A U M** (alternativ könnte z.B. **A B R A K A D A B R** verwendet werden) Einstufung: als Fehler wird gewertet, wenn Pat. die Hand bei einem „A" nicht drückt und wenn Pat. die Hand bei einem anderen Buchstaben als dem „A" drückt.	Summe (von 10):_____	
2 B: ASE-Bilder: Einstufung notieren (NE für nicht erfasst)	Summe (von 10):_____	
Merkmal 3: unorganisiertes Denken Positiv, wenn die Summe aus Score 3A und 3B weniger als 4 ergibt	**Positiv** ☐	**Negativ** ☐
3A: Ja/Nein Fragen (entweder Set 1 oder Set 2 verwenden, falls notwendig tageweise abwechseln)	Summe (3A und 3B) _____ (max. 5)	

Set 1	**Set 2**
1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?	1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser?
2. Gibt es Fische im Meer?	2. Leben Elefanten im Meer?
3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?	3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?
4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?	4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?

Summe _____ (1 Punkt für jede richtige der 4 Antworten, max. also 4)

3B: Aufforderung
Sagen Sie dem Pat.: „Halten Sie so viele Finger hoch", (Untersucher hält 2 Finger hoch), „jetzt machen Sie dasselbe mit der anderen Hand" (ohne dass erneut die Anzahl der gewünschten Finger genannt wird). Falls Pat. nicht beide Arme bewegen kann, wird für den 2. Teil der Frage die Anleitung „fügen Sie einen Finger hinzu" gegeben.

Summe____ (max. nur 1 Punkt, wenn Pat. alle Anleitungen vollständig ausführen kann)

Merkmal 4: Bewusstseinsstörung Positiv, wenn der aktuelle RASS von Null verschieden ist	**Positiv** ☐	**Negativ** ☐
Gesamt CAM-ICU (Merkmale 1 und 2 UND entweder 3 oder 4 positiv)	**Positiv** ☐	**Negativ** ☐

Copyright © 2002, E. Wesley Ely, MD, MPH und Vanderbilt University, all rights reserved

Verwendeter Studienbogen der Confusion Assessment Method for Intensiv Care Unit (CAM-ICU); Übernommen aus dem Übungsleitfaden von E. W. Ely et al. (70)

ICDSC (69)

1. Veränderte Bewusstseinslage:	
A) Keine Reaktion oder B) die Notwendigkeit einer starken Stimulation, um irgendeine Reaktion zu erhalten, bedeutet, dass eine schwere Veränderung der Bewusstseinslage vorliegt, welche eine Bewertung unmöglich macht. Befindet sich der Patient die meiste Zeit der Untersuchungsperiode im Koma (A) oder im Stupor (B), so wird ein Strich eingetragen (-), und für diese Untersuchungsperiode wird keine weitere Bewertung vorgenommen. C) Ist der Patient schläfrig oder reagiert nur bei milder bis mittelstarker Stimulation, wird dies als eine veränderte Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet. D) Wache oder leicht erweckbare Patienten werden als normal betrachtet und mit keinem Punkt bewertet. E) Überregbarkeit wird als eine nicht normale Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet.	**0–1**
2. Unaufmerksamkeit:	
Schwierigkeiten, einem Gespräch oder Anweisungen zu folgen. Durch äußere Reize leicht ablenkbar. Schwierigkeit, sich auf verschiedene Dinge zu konzentrieren. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	**0–1**
3. Desorientierung:	
Ein offensichtlicher Fehler, der entweder Zeit, Ort oder Person betrifft, wird mit 1 Punkt bewertet.	**0–1**
4. Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose:	
Eindeutige klinische Manifestation von Halluzination oder Verhalten, welches wahrscheinlich auf einer Halluzination (z.B. der Versuch, einen nicht existierenden Gegenstand zu fangen) oder Wahnvorstellung beruht. Verkennung der Wirklichkeit. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der Patient 1 Punkt.	**0–1**
5. Psychomotorische Erregung oder Retardierung:	
Hyperaktivität, welche die Verabreichung eines zusätzlichen Sedativums oder die Verwendung von Fixiermitteln erfordert, um den Patienten vor sich selber oder anderen zu schützen (z.B. das Entfernen eines Venenkatheters, das Schlagen des Personals). Hypoaktivität oder klinisch erkennbare psychomotorische Verlangsamung. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der Patient 1 Punkt.	**0–1**
6. Unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand:	
Unangemessene, unorganisierte oder unzusammenhängende Sprechweise. Im Verhältnis zu bestimmten Geschehnissen und Situationen unangemessene Gefühlsregung. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	**0–1**
7. Störung des Schlaf-/ Wachrhythmus:	
Weniger als 4h Schlaf oder häufiges Aufwachen in der Nacht (das beinhaltet nicht Erwachen, das durch das medizinische Personal oder durch laute Umgebung verursacht wurde). Die meiste Zeit des Tages schlafend. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	**0–1**
8. Wechselnde Symptomatik:	
Fluktuation des Auftretens eines der Merkmale oder Symptome über 24h (z.B. von einer Schicht zu einer anderen) wird mit 1 Punkt bewertet.	**0–1**
Punkte Gesamt:	
0 Pkt. = kein Delirium, 1 bis 3 Pkt. = V. a. subsyndromales Delirium, ≥ 4 Pkt. = Delirium	

Verwendeter Studienbogen der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), Übernommen von F.M. Radtke et al. (69)

8.6 Literaturverzeichnis

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Rudd KE, Johnson SC, Naghavi M et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 2020; 395(10219):200–11. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
3. Fleischmann C, Thomas-Rüddel D, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S et al. Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus: Analyse der deutschlandweiten fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik von 2007-2013. Deutsches Ärzteblatt 2016; 113(10):159–66. doi: 10.3238/arztebl.2016.0159.
4. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 2007; 33(4):606–18. doi: 10.1007/s00134-006-0517-7.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6):1644–55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
6. Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. Clinics in Chest Med. 2016; 37(2):165–79. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.002.
7. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. Intensive Care Med 2018; 44(11):1826–35. doi: 10.1007/s00134-018-5377-4.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; 29(7):1303–10. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.

9. Schmidt K, Gensichen J, Fleischmann-Struzek C, Bahr V, Pausch C, Sakr Y et al. Langzeitüberleben nach Sepsis. Deutsches Ärzteblatt 2020; 117(46):775–82. doi: 10.3238/arztebl.2020.0775.

10. Deutsche Sepsisgesellschaft. Sepsisdefinition [Stand: 15.12.2016]. Verfügbar unter: https://www.sepsis-gesellschaft.de/sepsisdefinition.

11. Bracht H, Hafner S, Weiß M. Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2019; 54(01):10–20. doi: 10.1055/a-0625-5492.

12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31(4):1250–6. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.

13. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):762–74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.

14. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):775–87. doi: 10.1001/jama.2016.0289.

15. Briegel J, Möhnle P. Internationale Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign. Anaesthesist 2017; 66(7):530–8. doi: 10.1007/s00101-017-0299-z.

16. Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, Hardcastle TC, Rello J, Watkins RR et al. Raising concerns about the Sepsis-3 definitions. World J Emerg Surg 2018; 13:6. doi: 10.1186/s13017-018-0165-6.

17. Marx G, Weigand M. Sepsis-3: Zweifel an der Überlegenheit der neuen Definition. Dtsch Arztebl International 2017; 114(29-30):A-1429. Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=192612.

18. Rahmel T. Behandlung der Sepsis und des septischen Schocks - die neuen Leitlinien. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2018; 53(02):142–8.

19. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With

Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. JAMA 2017; 317(3):301–8. doi: 10.1001/jama.2016.20329.

20. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. Crit Care 2018; 22(1):128. doi: 10.1186/s13054-018-2050-9.

21. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge AWMF-Registernummer: 079 – 001 Langversion 3.1 – 2018 Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. (federführend). AWMF Online 2018:1–125.

22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45(3):486–552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255.

23. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. BMJ 2019; 364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891.

24. Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A, Eiam-Ong S. Sepsis-associated Acute Kidney Injury. In: Kumar V, Hrsg. Sepsis: InTech; 2017.

25. Calsavara AJC, Nobre V, Barichello T, Teixeira AL. Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors: A systematic review. Aust Crit Care 2018; 31(4):242–53. doi: 10.1016/j.aucc.2017.06.001.

26. Hund E. Septische Enzephalopathie. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132(7):322–4. doi: 10.1055/s-2007-959328.

27. Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chrétien F, Sharshar T. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. Crit Care 2017; 21(1):65. doi: 10.1186/s13054-017-1643-z.

28. Eggers V, Schilling A, Kox WJ, Spies C. Septische Enzephalopathie. Differentialdiagnose und therapeutische Einflussmöglichkeiten. Anaesthesist 2003; 52(4):294–303. doi: 10.1007/s00101-003-0496-9.

29. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Stahel PF. Pathophysiology of septic encephalopathy--an unsolved puzzle. Crit Care 2010; 14(3):165. doi: 10.1186/cc9035.

30. Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy. Adv Med 2014; 2014:762320. doi: 10.1155/2014/762320.

31. Zampieri FG, Park M, Machado FS, Azevedo LCP. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66(10):1825–31. doi: 10.1590/s1807-59322011001000024.

32. Terborg C. Septische Enzephalopathie. Med Klin Intensivmed Notfmed 2012; 107(8):629–33. doi: 10.1007/s00063-012-0122-1.

33. Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. Ann Intensive Care 2013; 3(1):15. doi: 10.1186/2110-5820-3-15.

34. Sonneville R, Montmollin E de, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. Intensive Care Med 2017; 43(8):1075–84. doi: 10.1007/s00134-017-4807-z.

35. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. Intensive Care Med 2020; 46(5):1020–2. doi: 10.1007/s00134-019-05907-4.

36. Klawitter F, Jager M, Klinkmann G, Saller T, Möllendorff F von, Reuter D et al. Sepsis-associated encephalopathy : A nationwide survey on diagnostic procedures and neuromonitoring in German intensive care units. Anaesthesist 2020; 70. doi: 10.1007/s00101-020-00853-z.

37. Oddo M, Taccone FS. How to monitor the brain in septic patients? Minerva Anestesiologica 2015; 81(7):776–88.

38. Bogdanski R, Blobner M, Hänel F, Kochs E. Die septische Enzephalopathie. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS 1999; (34):123–30.

39. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. J Clin Neurophysiol 1992; 9(1):145–52. doi: 10.1097/00004691-199201000-00016.

40. Nielsen RM, Urdanibia-Centelles O, Vedel-Larsen E, Thomsen KJ, Møller K, Olsen KS et al. Continuous EEG Monitoring in a Consecutive Patient Cohort with Sepsis and Delirium. Neurocrit Care 2020; 32(1):121–30. doi: 10.1007/s12028-019-00703-w.

41. van der Kooi AW, Zaal IJ, Klijn FA, Koek HL, Meijer RC, Leijten FS et al. Delirium detection using EEG: what and how to measure. Chest 2015; 147(1):94–101. doi: 10.1378/chest.13-3050.

42. van Dellen E, van der Kooi AW, Numan T, Koek HL, Klijn FAM, Buijsrogge MP et al. Decreased functional connectivity and disturbed directionality of information flow in the electroencephalography of intensive care unit patients with delirium after cardiac surgery. Anesthesiology 2014; 121(2):328–35. doi: 10.1097/ALN.0000000000000329.

43. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci 2019; 20(21). doi: 10.3390/ijms20215376.

44. Khakpour S, Wilhelmsen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. Innate Immun 2015; 21(8):827–46. doi: 10.1177/1753425915606525.

45. Crippa IA, Subirà C, Vincent J-L, Fernandez RF, Hernandez SC, Cavicchi FZ et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. Crit Care 2018; 22(1):327. doi: 10.1186/s13054-018-2258-8.

46. Griton M, Dhaya I, Nicolas R, Raffard G, Periot O, Hiba B et al. Experimental sepsis-associated encephalopathy is accompanied by altered cerebral blood perfusion and water diffusion and related to changes in cyclooxygenase-2 expression and glial cell morphology but not to blood-brain barrier breakdown. Brain Behav Immun 2020; 83:200–13. doi: 10.1016/j.bbi.2019.10.012.

47. Ziaja M. Sepsis and septic encephalopathy: characteristics and experimental models. Folia Neuropathol 2012; 50(3):231–9. doi: 10.5114/fn.2012.30523.

48. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189(6):658–65. doi: 10.1164/rccm.201310-1815OC.

49. Ke L, Jun W, Zhiqun M, Bing C, Lijun W, Juan G et al. Non-pharmacological Treatment of Intensive Care Unit Delirium. American Journal of Nursing Science 2019; 8(3):119–28.

50. Delaney A, Hammond N, Litton E. Preventing Delirium in the Intensive Care Unit. JAMA 2018; 319(7):659–60. doi: 10.1001/jama.2018.0159.

51. Chung H-Y, Wickel J, Brunkhorst FM, Geis C. Sepsis-Associated Encephalopathy: From Delirium to Dementia? J Clin Med 2020; 9(3). doi: 10.3390/jcm9030703.

52. Wrobel M. Molecular Acoustic and Advanced Signal Processing Backgrounds of Acoustocerebrography: Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/355124768_Molecular_Acoustic_and_Advanced_Signal_Processing_Backgrounds_of_Acoustocerebrography [Thesis].

53. Schaaffs W. Molekularakustik: Eine Einführung in die Zusammenhänge zwischen Ultraschall und Molekülstruktur in Flüssigkeiten und Gasen: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 1963.

54. Schössler K. Ultrasound Fundamentals: Technische Universität Berlin [Stand: 23.03.2021]. Verfügbar unter: http://www.lmtc.tu-berlin.de/fileadmin/fg189/P_und_V/Innovative_Technologien_4.pdf.

55. Guicking D. Erwin Meyer: Ein bedeutender deutscher Akustiker [Biographische Notizen]: Universitätsverlag Göttingen; 2012.

56. Kosugi Y, Ikebe J, Hara S, Takakura K. Detection and Analysis of Cranial Bruit. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 1987; BME-34(3):185–91.

57. Sekhar LN, Sun M, Bonaddio D, Sclabassi RJ. Acoustic Recordings From Experimental Saccular Aneurysms in Dogs. Stroke - Journal of the American Heart Association 1990; 21(8):1215–21. doi: 10.1161/01.STR.21.8.1215.

58. Mazur R, Szustakowski M, Książkiewicz B, Binek M, Jodłowski L, Piszczek M et al. Dynamika gęstości mózgu w ostrej fazie udaru niedokrwiennego: Dynamics of brain density in the acute phase of ischemic stroke. Udar Mózgu 2002; 4(1):1–8.

59. Wrobel M, Dabrowski A, Kolany A, Olak-Popko A, Olszewski R, Karlowicz P. On ultrasound classification of stroke risk factors from randomly chosen respondents using non-invasive multispectral ultrasonic brain measurements and adaptive profiles. Biocybernetics and Biomedical Engineering 2015; 36(1):19–28. doi: 10.1016/j.bbe.2015.10.004.

60. Bogdan M, Kolany A, Weber U, Elze R, Wrobel M. Computer Aided Multispectral Ultrasound Diagnostics Brain Health Monitoring System based on Acoustocerebrography: Conference Paper submitted for Medico 2016, Cyprus 2016. doi: 10.1007/978-3-319-32703-7_191.

61. Dobkowska-Chudon W, Wrobel M, Frankowska, Dabrowski A, Karlowicz P, Zegadlo A et al. Comparison of the magnetic resonance imaging and acoustocerebrography signals in the assessment of focal cerebral microangiopathic lesions in patients with asymptomatic atrial fibrillation. Preliminary clinical study results. Hydroacoustics 2016; (19):83–92.

62. Dobkowska-Chudon W, Wrobel M, Karlowicz P, Dabrowski A, Krupienicz A, Targowski T et al. Detecting cerebrovascular changes in the brain caused by hypertension in atrial fibrillation group using acoustocerebrography. PLoS One 2018; 13(7):1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0199999.

63. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman J. E. APACHE II: A severitty of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10):818–29.

64. Chan T, Bleszynski MS, Buczkowski AK. Evaluation of APACHE-IV Predictive Scoring in Surgical Abdominal Sepsis: A Retrospective Cohort Study. JCDR 2016. doi: 10.7860/JCDR/2016/17629.7426.

65. Sekulic AD, Trpkovic SV, Pavlovic AP, Marinkovic OM, Ilic AN. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. Med Sci Monit 2015; 21:2621–9. doi: 10.12659/MSM.894153.

66. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996; 22(7):707–10. doi: 10.1007/BF01709751.

67. Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. Dtsch Arztebl International 2017; 114(29-30):A-1424 [Stand: 30.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=192597.

68. Brummel NE, Vasilevskis EE, Han JH, Boehm L, Pun BT, Ely EW. Implementing delirium screening in the ICU: secrets to success. Crit Care Med 2013; 41(9):2196–208. doi: 10.1097/CCM.0b013e31829a6f1e.

69. Radtke FM, Franck M, Oppermann S, Lütz A, Seeling M, Heymann A et al. Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--Richtlinienkonforme Ubersetzung und Validierung einer intensivmedizinischen Delirium-Checkliste.

Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009; 44(2):80–6. doi: 10.1055/s-0029-1202647.

70. Ely EW, Pun BT, Putensen C, Günther U. Die "Confusion Assessment Method (CAM)" für Intensivstation (CAM-ICU): Übungsleitfaden 2002 [Stand: 27.04.2021]. Verfügbar unter: https://uploads-ssl.webflow.com/5b0849daec50243a0a1e5e0c/5bb415e001d72bfdf7152ad2_CAM_ICU_training_German.pdf.
71. Terry KJ, Anger KE, Szumita PM. Prospective evaluation of inappropriate unable-to-assess CAM-ICU documentations of critically ill adult patients. J Intensive Care 2015; 3:52. doi: 10.1186/s40560-015-0119-y.
72. Wrobel M, Freibert A, inventors. Vorrichtung zur Untersuchung eines flüssigenoder gasförmigen Mediums. DE 103 24 990 B3 2004.11.04.
73. Wrobel M, inventor. Advanced ultrasonic interferometer and method of non-linear classification and identification of matter using same. WO/2007/000047.
74. Hoth M. Querschnittfach 11 Bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung, Strahlenschutz, Ionisierende Strahlen, Grundlagen der Strahlentherapie WS 2015/2016: Thema Ultraschall [Stand: 30.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.uniklinikum-saarland.de/fileadmin/UKS/Einrichtungen/Kliniken_und_Institute/Radiologie/Radiodiagnostik/Studenten/eVorlesung/Vorlesung_Querschnitt_11_Ultraschall_ab_WS16.pdf.
75. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. Duale Reihe Radiologie: Thieme; 2006.
76. Elastizitätsmodul [Stand: 30.03.3021]. Verfügbar unter: https://www.chemie.de/lexikon/Elastizit%C3%A4tsmodul.html.
77. Stergiopoulos S, Wrobel M, inventors. Non-invasive monitoring of intracranial dynamic effects and brain density fluctuations. US7854701B2.
78. Schmude P, Hrsg. Feature Selection in Multiple Linear Regression Problems with fewer Samples than Features: Bioinformatics and Biomedical Engineering [5th International Work-Conference, IWBBIO 2017, Granada, Spain, April 26–28]: Springer; 2017 [Stand: 10.03.2021]. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56148-6_7.
79. Buttelmann M, Lohmann B. Optimierung mit Genetischen Algorithmen und eine Anwendung zur Modellreduktion. Automatisierungstechnik - Methoden und

Anwendungen der Steuerungs-, Regelungs- und Informationstechnik 2004; 52(4):151–63 [Stand: 10.03.2021]. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1524/auto.52.4.151.29416.

80. R. Verfügbar unter: https://www.r-project.org/.
81. ggplot2: elegant graphics for data analysis: Springer Verlag; 2009.
82. Viridis. Verfügbar unter: https://cran.r-project.org/web/packages/viridis/index.html.
83. Rhee C, Jones TM, Hamad Y, Pande A, Varon J, O'Brien C et al. Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. JAMA Netw Open 2019; 2(2):e187571. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7571.
84. Erbguth F, Hrsg. Enzephalopathien bei Enteropathien und nutritivem Mangel: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2013. (Bewusstseinsstörungen und Enzephalopathien) [Stand: 21.02.2022]. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-642-36915-5_19.
85. Scragg P, Jones A, Fauvel N. Psychological problems following ICU treatment. Anaesthesia 2001; 56(1):9–14. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01714.x.
86. Robert Koch-Institut, Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Prä¤vention postoperativer Wundinfektionen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2018; 61(4):448–73. doi: 10.1007/s00103-018-2706-2.
87. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. KISS Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System, Modul OP-KISS: Referenzdaten: Berechnungszeitraum: Januar 2010 bis Dezember 2014 2015:1–42 [Stand: 05.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/op/Referenzdaten_2010-2014.
88. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Crit Care Med 1990; 18(8):801–6. doi: 10.1097/00003246-199008000-00001.
89. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. Crit Care 2010; 14(6):R210. doi: 10.1186/cc9333.

90. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA et al. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 2004; 32(4):955–62. doi: 10.1097/01.ccm.0000119429.16055.92.

91. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. Crit Care Med 2010; 38(12):2311–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f85759.

92. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. Intensive Care Med 2001; 27(12):1892–900. doi: 10.1007/s00134-001-1132-2.

93. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, JR et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 2004; 291(14):1753–62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753.

94. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L et al. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. Crit Care Med 2009; 37(6):1898–905. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819ffe38.

95. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M et al. Acute kidney injury in sepsis. Intensive Care Med 2017; 43(6):816–28. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7.

96. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells an SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. Minerva Anestesiologica 2006; (72):69–80.

97. Hoeboer SH, Groeneveld ABJ. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. PLoS One 2013; 8(6):e65564. doi: 10.1371/journal.pone.0065564.

98. Booth FV, Short M, Shorr AF, Arkins N, Bates B, Qualy RL et al. Application of a population-based severity scoring system to individual patients results in frequent misclassification. Critical care 2005; 9(5):R522-529 [Stand: 22.03.2021]. Verfügbar unter: http://ccforum.com/content/9/5/R522.

99. Appel K. Delir-Screening: gute Noten für etablierte Scores. Journal Club AINS 2012; 1(02):56–7. doi: 10.1055/s-0033-1333802.

100. Rosengarten B, Mayer K, Weigand MA. Klinisch-neurologische Diagnostik des sepsisassoziierten Delirs. Nervenarzt 2011; 82(12):1578–83. doi: 10.1007/s00115-011-3362-z.

101. Busch J, Trierweiler-Hauke B. Pflegewissen Intermediate Care: Für die Weiterbildung und die Praxis. 2. Aufl.: Springer Verlag; 2016.

102. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2018; 6(3):213–22. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6.

103. Tse AHW, Ling L, Joynt GM, Lee A. Prolonged infusion of sedatives and analgesics in adult intensive care patients: A systematic review of pharmacokinetic data reporting and quality of evidence. Pharmacol Res 2017; 117:156–65. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.028.

104. Hunter A, Crouch B, Webster N, Platt B. Delirium screening in the intensive care unit using emerging QEEG techniques: A pilot study. AIMS Neurosci 2020; 7(1):1–16. doi: 10.3934/Neuroscience.2020001.

105. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. Crit Care 2012; 16(5):R181. doi: 10.1186/cc11665.

106. Ehler J, Petzold A, Wittstock M, Kolbaske S, Gloger M, Henschel J et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy - A prospective, pilot observational study. PLoS One 2019; 14(1):e0211184. doi: 10.1371/journal.pone.0211184.

107. Hall RJ, Watne LO, Cunningham E, Zetterberg H, Shenkin SD, Wyller TB et al. CSF biomarkers in delirium: a systematic review. Int J Geriatr Psychiatry 2018; 33(11):1479–500. doi: 10.1002/gps.4720.

108. Ehler J, Petzold A, Sharshar T, Ely EW, Saller T. Biomarker Panel to Differentiate Brain Injury From Brain Dysfunction in Patients With Sepsis-Associated Encephalopathy. Crit Care Med 2020; 48(5):e436-e437 [Stand: 03.04.2020]. Verfügbar unter: https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2020/05000/Biomarker_Panel_to_Differentiate_Brain_Injury_From.47.aspx.

109. Semmler A, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian SA, Okulla T et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. J Neuroinflammation 2008; 5:38. doi: 10.1186/1742-2094-5-38.

110. Lingg C, Kriescher S, Schneider G. Operative Intensivmedizin – highlighted; 2020 [Stand: 27.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2020/03/einzelpdf/BAEBL_3_2020_80_86.pdf.

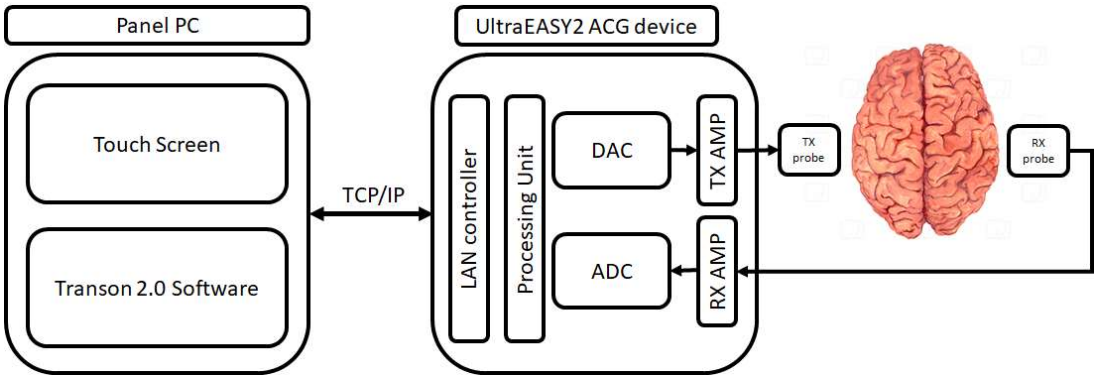
8.7 Geräteinformation, UltraEASY2

Das UltraEASY2-System ist für klinische Studien zugelassen (gemäß EN 60601-1, EN 60601-2-37 und EN 55011).

Es besteht aus zwei ACG-Sonden, die an ein Ausgabegerät mit Touchscreen angeschlossen sind, das ACG-Messdaten anzeigt. Alle Komponenten werden zu einem Wagen zusammengebaut, um transportabel zu sein.

Die Softwarekomponente (Transon 2.0) gibt keine Analyse ab und wird nur zur Datenerfassung verwendet.

Eine Sonde sendet ein vordefiniertes Signalprofil mit bestimmten Frequenzkomponenten, das von der zweiten Sonde empfangen wird. Das empfangene Signal wird mit 96 MHz abgetastet und dann wird jede einzelne Frequenzkomponente entsprechend ihrer Phase und Amplitude verarbeitet.



Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Miroslaw Wrobel

Funktionsdiagramm des UltraEASY2-Geräts: Der Digital-Analog-Wandler (DAC) erzeugt ein Signal, das vom Sendeverstärker (TX AMP) verstärkt und an die Übertragungssonde (TX-Sonde) gesendet und von der Empfangssonde (RX-Sonde) empfangen wird. Das empfangene Signal wird vom Empfangsverstärker (RX AMP) verstärkt und vom Analog-Digital-Wandler (ADC) abgetastet. Die Daten werden verarbeitet und über das TCP / IP-Protokoll an den Panel-PC übertragen und angezeigt.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. habil. Martin Sauer für die Möglichkeit mich mit dem spannenden Thema der septischen Enzephalopathie auseinandersetzen zu können und sie mit dem neuen Verfahren der Akustocerebrografie zu erforschen. Dank seiner Leitung und andauernden Unterstützung konnte ich diese Arbeit anfertigen.

Ich möchte Dr. Miroslaw Wrobel und dem Team der Sonovum AG für die Bereitstellung des Geräts und Materials, die Einweisung in die Handhabung und zur Verfügungstellung der Ergebnisse, Bilder und Grafiken danken. Insbesondere Paul Schmude verdanke ich mein Wissen über die ACG-Methode und den Umgang mit Massendaten (Kap. 3.4) sowie die Aufbereitung der Daten. Dank seines unermüdlichen Einsatzes mir die Methode und Auswertung der ACG zu erläutern, konnte ich einen Einblick bekommen.

Herzlichen Dank an Georg Richter, der mich bei der Datenerhebung und statistischen Auswertung unterstützt hat.

Ein lieber Dank gilt meiner Familie und meinen engsten Freunden, die mich auf meinem bisherigen Weg uneingeschränkt bekräftigt und nach einem Schicksalsschlag wieder aufgebaut haben. Ich danke besonders meinen Eltern, die auf mich vertrauen und deren Liebe und Unterstützung mir Rückhalt geben. Ich danke meinem Partner Kai für seine tägliche Geduld und Motivation sowie liebevolle Fürsorge für unsere Tochter Klara, ohne die das Schreiben der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

11. Ehrenwort

Hiermit versichere ich an Eides statt,

dass ich die eingereichte Dissertation selbständig verfasst habe und keine weiteren als die in der Danksagung benannten Hilfestellungen erhalten habe. Alle ganz oder annährend übernommenen Textstellen sowie verwendete Grafiken, Tabellen und Auswertungsprogramme wurden kenntlich gemacht.

Rostock, 19.05.2022

……

Anika Sievert