

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Der Stellenwert der transösophagealen  
Echokardiographie bei nicht kardiologischen  
medizinischen Intensivpatientinnen und -  
patienten ohne vorbestehende Herzerkrankung  
mit unklarem Sepsisfokus**

Charlotta Margarete Becker

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. apl. Prof. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 14.01.2022 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022  
angenommen.

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Aktueller Forschungsstand.....</b>	<b>4</b>
2.1 Die unklare Sepsis im intensivmedizinischen Bereich .....	4
2.2 Die IE als Fokus der unklaren Sepsis .....	5
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	9
3.2 Erhobene Parameter .....	10
3.3 Scoringssysteme .....	10
3.3.1 Der APACHE II-Score .....	11
3.3.2 Der SOFA-Score .....	12
3.3.3 Die modifizierten Duke-Kriterien .....	13
3.4 Statistik .....	14
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>15</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	15
4.2 Risikoscores APACHE II- und SOFA-Score .....	16
4.3 Modifizierte Duke-Kriterien .....	18
4.4 Erregernachweis.....	21
4.5 Entzündungsparameter.....	23
4.6 Durchführung der TEE .....	26
4.7 Fehlende Messwerte.....	27
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>29</b>
5.1 Der Stellenwert der TEE bei unklarer Sepsis .....	29
5.1.1 Der diagnostische Wert von APACHE II- und SOFA-Score.....	29
5.1.2 Der Einfluss des Durchführungstages der TEE auf die Mortalität.....	31
5.1.3 Der diagnostische Wert der Entzündungsparameter .....	31
5.1.4 Komplikationen der infektiösen Endokarditis.....	34
5.1.5 Der diagnostische Wert der modifizierten Duke-Kriterien .....	35
5.1.6 Die TEE als diagnostisches Instrument .....	39
5.2 Limitationen.....	41

5.3	Fazit und Ausblick .....	42
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>46</b>
	<b>Anhang</b> .....	<b>VII</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>IX</b>
	<b>Liste der Vorveröffentlichungen</b> .....	<b>XXII</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>XXIII</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten des gesamten Patientenkollektivs .....	15
Tabelle 2: Demographische Daten des Kollektivs gruppiert nach Sepsisfokus .....	16
Tabelle 3: Scoring-Ergebnisse APACHE II- und SOFA-Score gruppiert nach Sepsisfokus.....	16
Tabelle 4: Scoring-Ergebnisse von APACHE II- und SOFA-Score gruppiert nach Mortalität.....	17
Tabelle 5: Ergebnisse der modifizierten Duke-Kriterien unter Einschluss der TEE- Ergebnisse .....	18
Tabelle 6: Ergebnisse der modifizierten Duke-Kriterien unter Ausschluss der TEE- Ergebnisse .....	18
Tabelle 7: Nebenkriterien der modifizierten Duke-Kriterien .....	21
Tabelle 8: Erregernachweise .....	22
Tabelle 9: Entzündungsparameter a) bei Aufnahme und b) am Tag der TEE.....	24
Tabelle 10: Differenzen der Entzündungsparameter im Vergleich.....	25
Tabelle 11: Durchführungstage der TEE im Vergleich.....	26
Tabelle 12: Fehlende Messwerte nach Messzeitpunkten a) bei Aufnahme und b) am Tag der TEE.....	28
Tabelle 13: Interpretation des APACHE II-Scores .....	VII

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Resultate“ der modifizierten Duke-Kriterien unter Ein- beziehungsweise Ausschluss der TEE-Ergebnisse.....	20
Abbildung 2: Anatomische Eigenschaften der IE .....	27

## Abkürzungsverzeichnis

$\phi$	Phi-Koeffizient
%	Angabe einer relativen Häufigkeit
<sup>18</sup> F-DG-PET/ CT	18-F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie
AaDO <sub>2</sub>	alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AD	Aufenthaltsdauer
aF	anderer Fokus
AF	Atemfrequenz
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
BK	Blutkultur
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
<i>d</i>	Cohen's <i>d</i>
ESC	European Society of Cardiology
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Score
ggf.	gegebenenfalls
HCO <sub>3</sub>	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
IBM	International Business Machines Corporation
IE	infektiöse Endokarditis
INSEP	Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units
m.	männlich
MAD	mittlerer arterieller Druck
max	Maximum
min	Minimum
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MW	Mittelwert
n.	Angabe einer absoluten Häufigkeit
NBTE	nicht bakterielle thrombotische Endokarditis
OI	Oxygenierungsindex
<i>p</i> .	<i>p</i> -Wert zur Angabe des Signifikanzniveaus
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
<i>r</i> .	Pearson Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie

ü..... überlebt  
v..... verstorben  
vgl..... vergleiche  
w..... weiblich  
z.B..... zum Beispiel

# 1 Einleitung

Durch die aktuelle COVID-19-Pandemie rücken Infektionskrankheiten in den Fokus des öffentlichen Interesses. Dass diese auch vor dem Jahr 2019 von großer Bedeutung für die Weltbevölkerung waren, stellte der kanadische Infektiologe Sir William Osler bereits 1896 fest:

“Humanity has but three great enemies: Fever, famine and war;  
of these by far the greatest, by far the most terrible, is fever.” (Osler, 1896)

Fieber ist eines der Kardinalsymptome der Sepsis (Singer et al., 2016). Damit besitzt Oslers Aussage auch heute noch Wahrheitswert, denn die Sepsis ist mit weltweit 5,3 Millionen Todesfällen pro Jahr eine Erkrankung von globaler Bedeutung (Fleischmann et al., 2016). Innerhalb medizinischer, nicht-kardiologischer Intensivstationen stellt sie sogar den häufigsten Grund für das Versterben von Patientinnen und Patienten dar (Braber & van Zanten, 2010; Engel et al., 2007).

Die Mortalität dieser lebensbedrohlichen Organdysfunktion rangiert international zwischen 17,9 % bis 55 % (Angus et al., 2001; Kaukonen, Bailey, Suzuki, Pilcher, & Bellomo, 2014; Martin, Mannino, Eaton, & Moss, 2003; Tian et al., 2019).

Jeder Sepsis liegt ein Infektfokus zu Grunde (Herold, 2018). Die Endokarditis ist mit 0,5 % eine der seltensten Ursachen für die Sepsis (Mayr, Yende, & Angus, 2014). Jedoch bergen genau dies und die häufig unspezifische Klinik die Gefahr, die Erkrankung zu übersehen: Die Endokarditis ist unter allen Sepsisfokussen mit der zweithöchsten Mortalität behaftet (Engel et al., 2007; Mayr et al., 2014). Laut European Infectious Endocarditis Registry der European Society of Cardiology (ESC) verstarben zwischen 2016 und 2018 53,1% der an Nativklappenendokarditis erkrankten Patientinnen und Patienten an den Folgen einer Sepsis (Habib et al., 2019).

Bei Erkrankten mit unklarer Sepsis ist die frühe und effektive Suche nach dem Fokus und dessen Therapie maßgeblich entscheidend für die Senkung von Morbidität und Mortalität (Bloos et al., 2014). Den Surviving Sepsis Guidelines (Rhodes et al., 2017) folgend sollte die Fokussuche mit Basismaßnahmen begonnen werden: Diese beinhaltet neben laborchemischen und mikrobiologischen Diagnostika die Computertomographie als bildgebendes Verfahren (Barkhausen, Stoblen, Dominguez-Fernandez, Henseke, & Muller, 1999; Dellinger et al., 2013; Tseng et al., 2013).

Erst wenn nach dieser Diagnostikkaskade kein spezifischer Sepsisfokus detektiert werden konnte, folgt in der erweiterten Fokussuche unter anderem eine transösophageale Echokardiographie (TEE) (Hsu, Ben, Shiang, & Feng, 2003; Lehman & Thiessen, 2015). Die TEE hat sich in der Diagnostik der infektiösen Endokarditis (IE) über die Jahre als sehr sensitives und spezifisches bildgebendes Verfahren herausgestellt (Afonso, Kottam, Reddy, & Penumetcha, 2017; Reynolds, Jagen, Tunick, & Kronzon, 2003; Sekar et al., 2017). Im Gegensatz zu der nichtinvasiven transthorakalen Echokardiographie (TTE) erhält man durch die anatomische Nähe zwischen Ösophagus und Herz ein störungsfreies Bild der Herzklappen. Ferner konnte gezeigt werden, dass die TEE im intensivstationären Setting mit einer Komplikationsrate von 0,0 bis 2,6 % eine sehr komplikationsarme Untersuchung ist (Garcia et al., 2017; Huttemann, Schelenz, Kara, Chatzinikolaou, & Reinhart, 2004).

Durch eine rasche Diagnosestellung können Morbidität und Mortalität gemindert werden (Habib, 2006; Schölmerich P., 1970). Dabei stehen im Fall der IE Komplikationen wie strukturelle Endokardschäden (zum Beispiel Klappeninsuffizienzen und -obstruktionen), Embolisationen in Gehirn oder Milz (Thuny et al., 2007; Tornos et al., 2005), infektiöse intrakranielle Aneurysmata (Peters, Harrison, & Lennox, 2006) und akutes Nierenversagen (Le & Gill, 2010) im Vordergrund.

Insbesondere Patientinnen und Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, beispielsweise angeborene Herzfehler oder künstliche Herzklappen, sind von der IE betroffen (Habib et al., 2015). Die Diagnosestellung ist auf Grund der hoch variablen Klinik sehr schwierig. Auch wenn klinische Scores wie die modifizierten Duke-Kriterien (J. S. Li et al., 2000) zur Erhöhung der Detektionsrate beitragen, konnte im Rahmen von klinisch-pathologischen Studien festgestellt werden, dass bis zu 32 % der IE prä mortal unentdeckt bleiben (Berlot et al., 2014; Habib et al., 1999; Zhou, Wilkinson, Cain, Litovsky, & Reilly, 2012).

Deshalb ist es das Ziel der vorgelegten Arbeit, den Stellenwert der TEE auf einer medizinischen, nicht-kardiologischen Intensivstation bei der Suche nach einem unklaren Sepsisfokus bei Patientinnen und Patienten ohne hohes kardiales Risikoprofil zu untersuchen. In diese Bewertung sollen verschiedene Fragen einfließen: Wie häufig wurde durch die TEE eine Endokarditis diagnostiziert? Wie lange dauerte es, bis die an Sepsis erkrankten Menschen nach Aufnahme auf die Intensivstation die Untersuchung erhielten? Hatte diese Latenzzeit Einfluss auf die Mortalität? Mit welcher Wahrscheinlichkeit identifizierten die modifizierten Duke-Kriterien die IE bereits vor Durchführung der TEE?

Außerdem soll untersucht werden, ob bereits andere Merkmale (demographische Daten, Laborparameter, Risikoscores) diagnostische Hinweise auf eine Endokarditis bei Sepsis bereitstellen, um den Prozess der weiterführenden Diagnostik abzukürzen. Würde hierdurch eine IE früher erkannt und entsprechend früher therapiert werden, könnten möglicherweise Folgeschäden beziehungsweise (bzw.) der Tod der Betroffenen verhindert werden.

## 2 Aktueller Forschungsstand

### 2.1 Die unklare Sepsis im intensivmedizinischen Bereich

Die Sepsis ist laut der aktuellen Sepsis 3-Leitlinie als „lebensbedrohliche Organdysfunktion auf dem Boden einer Infektion“ definiert (Schmoch, 2017; Singer et al., 2016). Klinisch wird die Sepsis diagnostiziert, sobald der SOFA-Score<sup>1</sup> einer oder eines Erkrankten sich um zwei oder mehr Punkte verschlechtert und gleichzeitig eine Infektion bewiesen vorliegt oder diese vermutet wird. Ein septischer Schock ist eine Unterform der Sepsis und liegt bei Sepsis mit Kreislaufdysregulation (trotz Volumensubstitution kann der mittlere arterielle Druck [MAD] nur durch Vasopressorengabe auf 65 mmHg gehalten werden) und Erhöhung des Lactatspiegels über 2 mmol/l vor (Singer et al., 2016).

Vor Inkrafttreten der Sepsis-3-Leitlinie wurden nach Levy et al. zwei weitere Subgruppen neben der Sepsis und dem septischen Schock unterschieden: das „Systemic inflammatory response syndrome“, kurz SIRS, sowie die schwere Sepsis (Levy et al., 2003).

Das SIRS stellte eine Vorstufe der Diagnose Sepsis dar, zu der nach Bone et al. zwei von vier Kriterien zutreffen mussten (Bone et al., 1992):

- Fieber über 38 °C oder Unterkühlung unter 36 °C,
- eine Atemfrequenz (AF) über 20/min oder ein arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO<sub>2</sub>) unter 32 mmHg,
- eine Herzfrequenz (HF) über 90/min und/ oder
- eine Thrombozytenzahl über 12000/mm<sup>3</sup>, unter 4000/mm<sup>3</sup> oder über 10 % unreife Leukozyten.

Da ein SIRS auch durch nicht infektiöse Prozesse ausgelöst werden kann, wurde nach der alten Definition erst ab dem Nachweis oder zumindest bei begründeter Vermutung auf eine Infektion von einer Sepsis gesprochen. Konnte neben der Sepsis eine Organdysfunktion nachgewiesen werden, so sprach man von einer schweren Sepsis. Die schwere Sepsis und die SIRS werden mit der neuen Leitlinie unter dem Begriff Sepsis zusammengefasst (Levy et al., 2003; Singer et al., 2016).

Die Therapie der Sepsis fußt auf drei Säulen: antibiotische Therapie, supportive Therapie zur hämodynamischen Stabilisierung und Fokussanierung. Zur effizienten Fokussanierung (gegebenenfalls [ggf.] chirurgisch) ist die Sepsisfokussuche die

---

<sup>1</sup> Sequential Organ Failure Assessment-Score; näheres hierzu in Kapitel 3.3.2

vordringlichste Maßnahme. Das Outcome der Betroffenen verbessert sich beträchtlich, wenn eine Fokusidentifikation und -sanierung innerhalb von zwölf Stunden erreicht wird (Rhodes et al., 2017), einzelnen Studien zufolge innerhalb eines noch kürzeren Intervalls von sechs Stunden (Azuhata et al., 2014; Bloos et al., 2014).

Laut “Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units” (INSEP)-Studie fanden sich als Sepsisfokus auf deutschen Intensivstationen im Jahr 2013 am häufigsten Pneumonien (46,6 %), gefolgt von gastrointestinalen (28,7 %) und urogenitalen (12,6 %) Infektionen. Kardiovaskuläre Fokuse, zu denen auch die Endokarditis zählte, wurden in nur 1,7 % der Fälle ausgemacht, in 3,9 % der Fälle blieb der Fokus unbekannt (SepNet Critical Care Trials, 2016). Eine Studie um Mayr et al. wies ähnliche Ergebnisse innerhalb eines amerikanischen Patientenkollektivs nach (Mayr et al., 2014).

Die Sepsis mit unklarem Fokus bezeichnet den Zustand in der Diagnosefindung, in welchem der Erkrankte bereits die Kriterien der Sepsis nach Singer et al. erfüllt, der Infektfokus jedoch noch nicht detektiert werden konnte.

Die Studienlage zur Sepsis mit unklarem Fokus ist sehr heterogen. Ursachen der verzögerten Fokusidentifikation können sich beispielsweise durch das Alter einer bzw. eines Betroffenen und damit einhergehende unspezifische Symptomatik (Wester, Dunlop, Melby, Dahle, & Wyller, 2013), eingeschränkte Anamnestizierbarkeit oder das nicht in Betracht-Ziehen einer Diagnose ergeben.

Dabei finden sich zum Ablauf der strukturierten Fokussuche weder in den aktuellen (Rhodes et al., 2017) noch in den vorherigen Sepsisleitlinien (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003) konkrete Empfehlungen.

## 2.2 Die IE als Fokus der unklaren Sepsis

Angelehnt an die Diagnostik bei Fieber unklarer Genese wird bei unbekanntem Sepsisfokus zunächst eine möglichst ausführliche Anamnese durchgeführt, gefolgt von laborchemischen und mikrobiologischen Diagnostika (Entzündungsparameter, Organfunktion, Blutkulturen, Entnahme anderer Probenmaterialien zur Erregerdiagnostik) sowie bildgebenden Verfahren (Sonographie, Röntgen-Thorax, Computertomographie [CT] des Abdomens) (Mourad, Palda, & Detsky, 2003).

Sofern eine an Sepsis erkrankte Person ein hohes Risiko für eine IE aufweist, sollte auch eine transthorakale beziehungsweise auf Grund der höheren Sensitivität eine TEE zeitnah forciert werden. Zu dieser Gruppe mit hohem Risiko zählen laut ESC-Guidelines

Patientinnen und Patienten mit angeborenem Herzfehler, Klappenprothesen, bereits stattgehabter Endokarditis und Menschen mit intrakardialen Fremdkörpern wie Schrittmachersonden (Habib et al., 2015).

Ein intermediäres Risiko besitzen weiterhin alle Personen mit erworbenen Klappenervitien (Habib et al., 2015). Bei diesem Krankheitsbild wird durch turbulente bzw. verlangsamt Strömung die Anhaftung von Thrombozyten am Endokard erleichtert, welche wiederum eine Angriffsfläche für Bakterien bieten. So bildet sich eine „nicht-bakterielle thrombotische Endokarditis“ (NBTE) (K. Friedberg, Gross, & Wallach, 1936).

Das intakte Endokard ist normalerweise vor der Anhaftung von Erregern während alltäglicher Bakteriämien, etwa während des Zähneputzens oder Kauens, gefeit (Lockhart et al., 2008), jedoch besitzen einige Bakterien Virulenzfaktoren, die das Haftenbleiben am Endokard ermöglichen. Das bekannteste unter diesen Bakterien ist Staphylokokkus aureus mit dem Oberflächenprotein FimA (Viscount, Munro, Burnette-Curley, Peterson, & Macrina, 1997). Durch solche Virulenzfaktoren ist auch bei intaktem Endokard die Ausbildung einer Endokarditis möglich (Durack, Beeson, & Petersdorf, 1973).

Angesichts dieser pathophysiologischen Begebenheiten ist es nachvollziehbar, dass Dahl et al. unter Endokarditiserkrankten einen Anteil von 61,5 % an Hochrisikopatientinnen und -patienten ausmachen konnten (Dahl et al., 2016). Daher ist es verständlich, dass im Rahmen der Fokussuche bei kardial nicht relevant vorerkrankten Personen mit Sepsis rein empirisch zunächst andere, häufigere Fokusse ausgeschlossen werden. An welcher Stelle der Diagnostikkaskade der Ausschluss einer IE normalerweise erfolgt oder erfolgen sollte, bleibt bisher ungeklärt.

Ein frühestmöglicher Therapiebeginn sowohl bei Diagnose einer Sepsis als auch bei IE ist hingegen ausreichend epidemiologisch belegt und dementsprechend in den neuesten Guidelines empfohlen (Habib et al., 2015; Rhodes et al., 2017).

Bei Verdacht auf IE spricht sich die ESC als Erstmaßnahme für die Erhebung der modifizierten Duke-Kriterien (vgl. Kapitel 3.3.3 „Die modifizierten Duke-Kriterien“) aus (Habib et al., 2015). Zu diesen zählt auch die Echokardiographie (transthorakal oder transösophageal) (J. S. Li et al., 2000) .

Studien kommen überein, dass die Sensitivität der TEE der Sensitivität der TTE überlegen ist [Sensitivität<sub>TEE</sub> 86 % vs. Sensitivität<sub>TTE</sub> 21 % (Sekar et al., 2017); bzw. Sensitivität<sub>TEE</sub> 86 % vs. Sensitivität<sub>TTE</sub> 61 % (Takeda et al., 2013)]. Die Spezifität beider Echokardiographieformen liegt bei etwa 90 % (Habib et al., 2015). Diese Überlegenheit der TEE gilt auch gegenüber neuerer bildgebender Maßnahmen wie der kardialen Magnetresonanztomographie (cMRT) und der 18F-Fluorodeoxyglucose-

Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (<sup>18</sup>FDG-PET/ CT), welche daher gemäß ESC-Leitlinie zur Differenzierung von unklaren TEE-Ergebnissen besonders bei prothetischen Herzklappen empfohlen werden (Habib et al., 2015).

Bei der TEE wird der zu untersuchenden Person nach Betäubung (und ggf. Gabe eines Sedativums) ein im Durchmesser bis 2 cm messender Schlauch peroral in den Ösophagus eingeführt. An der Spitze des Schlauchs befindet sich eine Echokardiographiesonde, mit der durch die Wand des Ösophagus bzw. des Magens hindurch das Herz beurteilt werden kann. Das Standardverfahren ist die Durchführung der zweidimensionalen TEE. Bei besonderen Fragestellungen, etwa der Diagnostik von Endokarditiden bei Vorliegen von künstlichen Herzklappen, kann die Durchführung einer dreidimensionalen TEE von Nutzen sein (Naqvi, Rafie, & Ghalichi, 2010; Tanis et al., 2015).

Die TEE ist ein invasives Verfahren, dass insbesondere mit dem Risiko von Verletzungen der Strukturen im Untersuchungsbereich einhergeht. Ein 2010 veröffentlichtes Review bezüglich der Sicherheit der TEE im allgemeinen Setting ergab, dass die Komplikationsrate zwischen 0,2 und 0,5 %, und die Mortalität bei <0,01 % liegen (Hilberath et al., 2010).

Im Falle einer vorliegenden Endokarditis ist eine individuelle Therapieentscheidung, ob eine rein konservative Therapie oder ob diese in Kombination mit einer chirurgischen Versorgung erfolgen soll, zu treffen. Abhängig von Verlauf, Komplikationen und Ausmaß des Befundes muss - ggf. direkt nach Diagnosestellung - eine chirurgische Sanierung erfolgen (Habib et al., 2015).

Bei einer primär antibiotischen Therapie erfolgt die Applikation über mindestens sechs Wochen. Bis zuletzt wurde die Antibiose über diesen Zeitraum intravenös verabreicht, jedoch bewiesen Iversen et al. die gleiche Wirksamkeit einer nach 17 Tagen oralisierten Antibiose bei Betroffensein der Mitralklappe bzw. Aortenklappe und führten so zu einem Umdenken (Iversen et al., 2019).

Insbesondere eine verzögerte Diagnose bzw. Therapie können zu einer erhöhten Morbidität der Betroffenen führen. Die häufigste Komplikation bei IE ist die Herzinsuffizienz, die bei nativen Herzklappen gleichzeitig den häufigsten Grund für die chirurgische Intervention darstellt (Nadji et al., 2009). Weitere Komplikationen sind in absteigender Häufigkeit Embolisierungen in Lunge und Milz, Schlaganfälle und die Ausbildung intrakardialer Abszesse (Murdoch et al., 2009; Thuny et al., 2005).

Zur Prävention der IE empfiehlt die aktuelle Leitlinie für Hochrisikopatientinnen und -patienten in Situationen, während derer es zu signifikanten Bakteriämien kommen kann

(zum Beispiel [z.B.] bei zahnärztlich-operativen Eingriffen), eine Antibiotikaphylaxe mit Amoxicillin bzw. Clindamycin (Habib et al., 2015).

### 3 Material und Methoden

Die Studie wurde durch ein Ethikvotum der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München zugelassen (Referenznummer 528/ 21S).

#### 3.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv setzte sich aus Patientinnen und Patienten der Intensivstation der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar zusammen. Das Universitätsklinikum der Technischen Universität München ist mit 1161 Betten eine Einrichtung der Maximalversorgung. Die Intensivstation bot zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit acht Erkrankten Platz.

Zur Aufnahme in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten vier Einschlusskriterien erfüllen:

- A) Aufenthalt auf der internistischen Intensivstation,
- B) Bestehen einer Sepsis mit unklarem Fokus,
- C) Durchführung einer TEE zum Ausschluss einer IE und
- D) keine Zugehörigkeit zur IE-Hochrisikogruppe.

Zur Hochrisikogruppe für die Erkrankung an einer IE zählen laut ESC-Guideline Menschen mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern bzw. chirurgisch versorgten Herzfehlern, bei denen ein Shunt gesetzt oder eine Prothese implantiert wurde, außerdem Personen mit prothetischen Herzklappen, intrakardialen Fremdkörpern und vorangegangener IE (Habib et al., 2015).

Im Untersuchungszeitraum zwischen März 2005 und Juli 2016 wurden auf der genannten Intensivstation 1925 an Sepsis Erkrankte behandelt, von denen 133 (6,9 %) bei unklarem Fokus eine TEE zum IE-Ausschluss erhielten. Von diesen 133 Untersuchten wurden zwei (1,5 %) wegen mehr als drei fehlender Parameter, und 23 (17,3 %) auf Grund von Nichtzutreffen von Einschlusskriterium D ausgeschlossen.

In die vorliegende Arbeit wurden Patientinnen und Patienten ab dem Jahr 2005 eingeschlossen, welche bei unklarem Infektfokus nach alter Definition der SIRS entsprachen. Da jeweils ein zugrunde liegender Infekt vermutet wurde, entsprechen diese Krankheitsbilder nach der aktuellen Sepsis-3-Leitlinie einer Sepsis (vgl. Kapitel 2.1) und damit dem Einschlusskriterium B.

Somit ergab sich für diese Studie ein Patientenkollektiv von n=108.

### 3.2 Erhobene Parameter

Alle Daten wurden retrospektiv erhoben. Zunächst wurden demographische Daten der Untersuchten erfasst. Zu diesen zählten das Alter, das Geschlecht, der Grund der intensivstationären Aufnahme, die Komorbiditäten bei der Aufnahme, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Zustand der Patientinnen und Patienten bei der Entlassung von der Intensivstation (Endpunkt der Datenerhebung). Hinsichtlich der TEE wurden Zeitpunkt und Ergebnis der Untersuchung dokumentiert.

Des Weiteren wurden die Infektparameter Temperatur, Procalcitonin (PCT), Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP) und Laktat zu zwei Messzeitpunkten erhoben. Erster Messzeitpunkt war der Aufnahmetag, der zweite Messzeitpunkt der Tag der Durchführung der TEE. Hierdurch sollte der Verlauf der Entzündung für jeden Erkrankten dargestellt werden. Die Laborparameter wurden im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar in Standardverfahren gemessen.

Um mögliche Unterschiede zwischen den auslösenden Erregern zwischen den Erkrankten mit beziehungsweise ohne IE identifizieren zu können, wurde nicht nur erfasst, ob positive Blutkulturen vorlagen und diese den Haupt- oder Nebenkriterien nach den modifizierten Duke-Kriterien entsprachen (vgl. Kapitel 3.3.3 „Die modifizierten Duke-Kriterien“), sondern auch welche Keime identifiziert wurden und welches Gramfärbungsverhalten diese aufzeigten. Die mikrobiologische Diagnostik wurde im Klinikum rechts der Isar vom Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene in Standardverfahren durchgeführt.

### 3.3 Scoringsysteme

Zur Evaluation des Gesundheitszustandes der Erkrankten zu Beginn ihres Intensivaufenthaltes und zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos wurden zwei im Bereich der Intensivmedizin gängige Scoringsysteme angewandt: der „acute physiology and chronic health evaluation“ (APACHE) II - Score und der „Sepsis-related organ failure assessment“ (SOFA) - Score.

Um klinische Symptome und Risikofaktoren einer Endokarditis zu erfassen, wurden die modifizierten Duke-Kriterien erhoben.

In den kommenden drei Kapiteln soll auf die drei genannten Scoringsysteme eingegangen werden.

### 3.3.1 Der APACHE II-Score

Erstmals wurde der APACHE II-Score 1985 von Knaus et al. beschrieben. Er stellt eine Weiterentwicklung und Vereinfachung des APACHE-Scores dar und beurteilt wie sein Vorgänger den Gesundheitszustand von intensivmedizinisch betreuten Patientinnen bzw. Patienten und die Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausganges (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985). Mit dem APACHE III (Knaus et al., 1991) und dem APACHE IV (Zimmerman, Kramer, McNair, & Malila, 2006) existieren Nachfolgeversionen, welche sich jedoch gegen den APACHE II-Score wegen schlechterer Konkordanz zwischen Vorhersage und tatsächlicher Mortalität nicht durchsetzen konnten (Evrans, Serin, Gurses, & Sungurtekin, 2016; Markgraf, Deutschinoff, Pientka, & Scholten, 2000).

Das APACHE II-Scoringssystem setzt sich aus drei Komponenten zusammen (Knaus et al., 1985):

- A) Acute Physiology Score
- B) Age-Points
- C) Chronic Health Points

Zu den physiologischen Parametern des Acute Physiology Scores (Teil A) zählen 12 Werte:

- Körpertemperatur
- mittlerer arterieller Druck (MAD)
- Herzfrequenz (HF)
- Atemfrequenz (AF)
- AaDO<sub>2</sub> (alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz) bei einem FiO<sub>2</sub> (inspiratorische Sauerstofffraktion) größer oder gleich 0,5, sonst der PaO<sub>2</sub> (arterieller Sauerstoffpartialdruck)
- arterieller pH-Wert [alternativ dazu das HCO<sub>3</sub> (Bikarbonat), falls keine arterielle Blutgasanalyse vorliegt]
- Natrium im Serum

- Kalium im Serum
- Kreatinin im Serum
- Hämatokrit
- Thrombozyten
- Glasgow Coma Score (GCS)

Üblicherweise wird jeweils der schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden des Intensivaufenthaltes aufgenommen. Je mehr ein Wert vom Normbereich abweicht, desto höher die Punktzahl im APACHE II-Score. In Teil A können außer dem GCS alle Parameter mit einem Maximalwert von vier Punkten bewertet werden.

Zur Einschätzung des neurologischen Zustandes wurde der GCS erhoben. Dieser Wert wurde nur selten in den Akten dokumentiert, sofern der oder die Erkrankte nicht per Notarztbegleitung in die Klinik aufgenommen wurde, sodass der GCS zumeist aktenanamnestisch aus den intensivstationären Aufnahmebefunden erhoben wurde. Bei sedierten Patientinnen und Patienten wurde ein GCS von drei Punkten dokumentiert.

In Teil B wurden in Abstufungen für das Alter zwischen null und sechs Punkten vergeben. Je höher das Alter, desto größer die Punktzahl.

Je nach Vorhandensein oder Abwesenheit einer schweren Organ- bzw. Immuninsuffizienz wurden in Teil C null bzw. zwei oder fünf Punkte verteilt.

Die Summe der Punkte aller Teile kann zwischen null und 71 liegen. Ein erhöhter APACHE II-Score entspricht einem kritischen Gesundheitszustand, der mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Im Anhang findet sich eine Ausführung bezüglich der Auswertung des APACHE II-Scores (vgl. S. VII).

### 3.3.2 Der SOFA-Score

Der SOFA-Score wurde 1996 erstmals durch Vincent et al. beschrieben (Vincent et al., 1996). Er ist ein einfaches Risikoscoringsystem, in dem anhand von jeweils einem (Labor-) Parameter für sechs Organsysteme die aktuelle Morbidität einer erkrankten Person beschrieben wird. Zu den sechs Organen bzw. Organsystemen gehören der Respirationstrakt, das Gerinnungssystem, die Leber, der kardiovaskuläre Kreislauf, das zentrale Nervensystem und die Nieren. Für jedes System wurde je ein Parameter erhoben:

- Oxygenierungsindex ( $OI = PaO_2/FiO_2$ )
- Thrombozyten

- Bilirubin
- MAD bzw. Gabe und Dosierung kreislaufunterstützender Medikation
- GCS
- Kreatinin bzw. je nach Verfügbarkeit das Volumen des 24h-Sammelurins

Für jede dieser Variablen wurden wie durch Vincent et al. beschrieben null bis vier Punkte vergeben, wobei null Punkte den Normbereich und vier Punkte den größtmöglich vom physiologischen Bereich abweichenden Wert beschreiben (Vincent et al., 1996).

Die Summe der einzelnen Punktwerte ergibt den SOFA-Score. Er kann zwischen null und 24 Punkten liegen und der Verlaufsbeurteilung von Erkrankten dienen. Studien haben gezeigt, dass bereits ein initial erhöhter SOFA-Score, aber insbesondere ein sich während der ersten 48 Stunden auf Intensivstation verschlechternder SOFA-Score mit einer erhöhten Mortalität einhergehen (Ferreira, Bota, Bross, Melot, & Vincent, 2001; Seymour et al., 2016; Vincent et al., 1996).

In der vorliegenden Studie wurde für jede Patientin bzw. jeden Patienten der SOFA-Score am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation erhoben.

### 3.3.3 Die modifizierten Duke-Kriterien

Die Duke-Kriterien wurden zum ersten Mal 1994 von Durack et al. beschrieben (Durack, Lukes, & Bright, 1994). Im Jahr 2000 wurden die „modifizierten Duke-Kriterien“, eine überarbeitete Form, von Li et al. veröffentlicht (J. S. Li et al., 2000). 15 Jahre später wurden diese in die Endokarditisleitlinie der ESC eingepflegt und hierfür neuerlich ergänzt (Habib et al., 2016). Für jede Person des Kollektivs wurden die modifizierten Duke-Kriterien nach Li et al. erfasst.

Die Duke-Kriterien dienen dazu, anhand von klinischen und mikrobiologischen Parametern das Vorhandensein einer IE bei Erkrankten als „ausgeschlossen“, „möglich“, oder „definitiv“ einzuschätzen. Dazu werden sogenannte Haupt- und Nebenkriterien untersucht. Je nach Kombination aus zutreffenden Haupt- und Nebenkriterien lässt sich die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer infektiösen Endokarditis bestimmen.

Zu den Hauptkriterien der modifizierten Duke-Kriterien zählen positive Blutkulturen mit für die IE typischen Erregern sowie ein mit einer IE vereinbares Ergebnis in einem bildgebenden Verfahren, etwa der TEE.

Die Nebenkriterien umfassen prädisponierende Bedingungen für eine Endokarditis (strukturelle Herzerkrankungen, intravenöser Drogenabusus), Fieber über 38,0 °C,

vaskuläre Komplikationen wie arterielle Embolien und Hirnblutungen, immunologische Phänomene (im Sinne von aufgetretenen Glomerulonephritiden, Osler-Knötchen oder Roth-Flecken im Augenhintergrund) sowie positive Blutkulturen mit Keimen, die nicht den Hauptkriterien entsprechen (J. S. Li et al., 2000).

Die oben erwähnten Ergänzungen nach Habib et al. aus dem Jahr 2016 belaufen sich auf moderne bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie und Computertomographie zur Detektion von endokarditistypischen Läsionen am Herzen bzw. durch die IE ausgelöste Komplikationen (Habib et al., 2016). Aktuell werden diese beiden Verfahren jedoch eher ergänzend zur initialen Diagnostik per Echokardiographie angewandt (Salaun & Habib, 2018).

### 3.4 Statistik

Alle Daten wurden in einer Tabelle im Programm Microsoft Excel 2010 (Version 14.0.7173.5000) zusammengefasst und anschließend zur statistischen Auswertung in das Programm IBM (International Business Machines Corporation) SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics Version 25 für Windows übertragen.

Zunächst wurde der Datensatz mit deskriptiven statistischen Verfahren ausgewertet. Zu diesen zählten absolute (n) und relative (%) Häufigkeiten, der Mittelwert (MW), Minima (min), Maxima (max) sowie die Standardabweichung (SD).

Die Normalverteilung der Daten wurde per SPSS in Streudiagrammen, beziehungsweise anhand des Mittelwerts und Medians geprüft. Für unverbundene qualitative Daten wurde zur Testung auf signifikante Unterschiede der  $\chi^2$ -Test mit dem Phi-Koeffizienten ( $\phi$ , je höher der Wert, desto stärker der Effekt) als Effektstärkemaß herangezogen. Quantitative, unverbundene, normalverteilte Merkmale wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben verglichen und in ihrer Effektstärke durch das Cohen's d (d, je höher der Betrag, desto stärker der Effekt) verglichen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Untersuchung quantitativer, nicht parametrisch verteilter, unverbundener Merkmale verwendet. Hierbei wurde der Pearson Korrelationskoeffizient ( $r$ , je größer der Betrag, desto stärker der Effekt) zur Berechnung der Effektstärke herangezogen

Eine statistische Signifikanz wurde ab einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen und fett gedruckt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

		n	%	MW	SD	min	max
<b>Geschlecht</b>	<b>m</b>	66	61,1				
	<b>w</b>	42	38,9				
<b>Alter (Jahre)</b>				59,9	±15,0	21	88
<b>AD (Tage)</b>				26,8	±29,2	1	193
<b>IE als Fokus</b>		15	13,9				
<b>Mortalität</b>	<b>ü</b>	63	58,3				
	<b>v</b>	45	41,7				

*Tabelle 1: Demographische Daten des gesamten Patientenkollektivs*

m = männlich, w = weiblich, AD = Aufenthaltsdauer, ü = überlebt, v = verstorben

In die retrospektive Studie wurden 108 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (vgl. Tabelle 1). 61,1 % der Erkrankten waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug  $59,9 \pm 15,0$  Jahre, und die Betroffenen wurden im Mittel  $26,8 \pm 29,2$  Tage auf der Intensivstation behandelt.

Bei 15 Erkrankten, also 13,9 % des Kollektivs, wurde eine IE als Sepsisfokus diagnostiziert. 58,3 % verließen die Intensivstation lebend, 41,7 % verstarben an der Sepsis.

Im Folgenden sollen die demographischen Daten der Erkrankten gruppiert nach Vorhandensein („Fokus IE“) bzw. nicht Vorhandensein („anderer Fokus“) einer IE als Sepsisfokus gegenübergestellt werden (vgl. Tabelle 2).

Unter den 15 Personen mit IE waren ein Drittel weiblich, das Durchschnittsalter in der Endokarditisgruppe betrug  $66,1 \pm 9,6$  Jahre. Sie verblieben  $17,1 \pm 14,3$  Tage auf der Intensivstation (vgl. Tabelle 2). Etwas mehr als die Hälfte (53,3 %) der an IE Erkrankten verstarb auf der Intensivstation.

In der Vergleichsgruppe mit anderem Sepsisfokus lag der Frauenanteil bei 39,8 %.

Die Patientinnen und Patienten mit IE waren im Schnitt 7,2 Jahre älter als die Erkrankten, die unter einem anderen Sepsisfokus litten. Weiterhin wurden Letztgenannte im Durchschnitt 11,3 Tage länger intensivstationär behandelt ( $28,4 \pm 30,7$  Tage) und verstarben mit 39,8 % seltener an der Sepsis als die Erkrankten der IE-Gruppe.

	<i>p</i>	<b>Fokus IE</b>				<b>anderer Fokus</b>				
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	
<b>Geschlecht</b>	<b>m</b>	0,634	10	66,7			56	60,2		
	<b>w</b>		5	33,3			37	39,8		
<b>Alter (Jahre)</b>	0,085			66,1	±9,6			58,9	±15,5	
<b>AD (Tage)</b>	0,118			17,1	±14,3			28,4	±30,7	
<b>Mortalität</b>	<b>ü</b>	0,323	7	46,7			56	60,2		
	<b>v</b>		8	53,3			37	39,8		

Tabelle 2: Demographische Daten des Kollektivs gruppiert nach Sepsisfokus

m = männlich, w = weiblich, ü = überlebt, v = verstorben

Der  $\chi^2$ -Test konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer IE und dem Geschlecht beziehungsweise der Mortalität feststellen ( $p > 0,05$ ). Auch der t-Test ergab keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Sepsisfokus und dem Alter, ebenso wenig der Mann-Whitney-U-Test für die Aufenthaltsdauer der Erkrankten und dem Infektionsherd.

#### 4.2 Risikoscores APACHE II- und SOFA-Score

Dieses Kapitel bietet einen Überblick über die Ergebnisse der APACHE II- und SOFA-Scores.

	<i>p</i>	<b>gesamt</b>		<b>Fokus IE</b>		<b>anderer Fokus</b>	
		<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>	<b>MW</b>	<b>SD</b>
<b>APACHE II-Score</b>	0,085	26,0	±8,1	22,7	±7,2	26,5	±8,2
<b>SOFA-Score</b>	0,187	10,6	±4,5	9,2	±4,0	10,8	±4,5

Tabelle 3: Scoring-Ergebnisse APACHE II- und SOFA-Score gruppiert nach Sepsisfokus

Wie in Tabelle 3 ersichtlich, erreichte das Gesamtkollektiv im APACHE II-Score durchschnittlich  $26,0 \pm 8,1$  von möglichen 71 Punkten. Im SOFA-Score wurden im Mittel  $10,6 \pm 4,5$  von 24 maximal erreichbaren Punkten erzielt.

Die Patientinnen und Patienten mit IE erhielten jeweils etwas geringere Punktzahlen als die Erkrankten mit anderem Fokus (APACHE II-Score:  $22,7 \pm 7,2$  vs.  $26,5 \pm 8,2$ ; SOFA-

Score:  $9,2 \pm 4,0$  vs.  $10,8 \pm 4,5$ ). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Scoring-Ergebnis und Sepsisfokus wurde im t-Test ausgeschlossen (beide  $p > 0,05$ ).

Anders verhielt es sich bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Mortalität und Risikoscore (vgl. Tabelle 4). Hier erreichte die Gesamtgruppe der nicht verstorbenen Erkrankten im APACHE II-Score im Mittel  $24,7 \pm 7,7$  Punkte, die Personen, die auf der Intensivstation verstarben, hingegen  $27,9 \pm 8,4$  Punkte. Im SOFA-Score erhielten die Überlebenden im Schnitt  $9,3 \pm 4,8$ , die Verstorbenen  $12,5 \pm 3,1$  Punkte.

		<i>p</i>	<b>ü</b>		<b>v</b>	
			MW	SD	MW	SD
<b>APACHE II-Score</b>	<b>Fokus IE</b>	0,165	19,9	$\pm 6,9$	25,1	$\pm 7,0$
	<b>anderer Fokus</b>	0,058	25,3	$\pm 7,6$	28,5	$\pm 8,6$
	<b>gesamt</b>	<b>0,039</b>	24,7	$\pm 7,7$	27,9	$\pm 8,4$
<b>SOFA-Score</b>	<b>Fokus IE</b>	0,101	7,3	$\pm 4,6$	10,9	$\pm 2,6$
	<b>anderer Fokus</b>	<b>&lt;0,001</b>	9,5	$\pm 4,8$	12,9	$\pm 3,1$
	<b>gesamt</b>	<b>&lt;0,001</b>	9,3	$\pm 4,8$	12,5	$\pm 3,1$

Tabelle 4: Scoring-Ergebnisse von APACHE II- und SOFA-Score gruppiert nach Mortalität

ü = überlebt, v = verstorben

Im jeweiligen t-Test zeigten sich sowohl für den APACHE II-Score, als auch für den SOFA-Score statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Mortalität und der erreichten Punktzahl: Die Erkrankten, die die Intensivstation lebend verließen, erhielten im APACHE II-Score durchschnittlich 3,26 Punkte weniger als die, welche auf selbiger Station verstarben (95 %-CI [-6.35, -0.17]), ( $t_{[106]} = -2,09$ ,  $p = 0,039$ ,  $d = -0,434$ ). Im SOFA-Score wurden die Überlebenden im Mittel um 3,28 Punkte besser (geringere Punktzahl) bewertet (95%-CI [-4.79, -1.76]), ( $t_{[105,17]} = -4,29$ ,  $p < 0,001$ ,  $d = -0,699$ ).

Vergleicht man die Scoringergebnisse zwischen den Verstorbenen und Überlebenden der jeweiligen Sepsisfokusgruppen, so fällt bei den IE-Patientinnen und -Patienten auf, dass die Verstorbenen einen numerisch etwas geringeren APACHE II-Score hatten als die Überlebenden mit anderem Sepsisfokus: Die verstorbenen IE-Erkrankten erhielten im APACHE II-Score im Schnitt  $25,1 \pm 7,0$  Punkte, die Überlebenden mit anderem Sepsisfokus  $25,3 \pm 7,6$  Punkte.

Für den SOFA-Score konnte bei dem Kollektiv ohne IE (ü: 9,5±4,8; v: 12,9±3,1) per t-Test ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Scoringergebnis nachgewiesen werden ( $t_{[91,00]}=-4,11$ ,  $p<0,001$ ), was hingegen für die Gruppe mit IE nicht zutrif ( $p=0,101$ ).

#### 4.3 Modifizierte Duke-Kriterien

Bei den modifizierten Duke-Kriterien können maximal 2 Haupt- und 5 Nebenkriterien erreicht werden. Für jede Person wurden diese erhoben und sollen in diesem Kapitel dargestellt werden.

Zur numerischen Wiedergabe des Ergebnisses der modifizierten Duke-Kriterien (vgl. Tabelle 5 Unterpunkt „Resultat“) wurde pro Erkrankte bzw. Erkrankten je nach Kombination aus Haupt- und Nebenkriterien ein Wert zwischen 1 und 3 vergeben. Eine 1 steht hierbei für eine „definitive“ IE, die 2 für eine „wahrscheinliche“ und die 3 für eine „ausgeschlossene“ IE. Eine Übersicht zum Gebrauch der Begriffe findet sich im Anhang (vgl. Seite VIII).

	<i>p</i>	gesamt		Fokus IE		anderer Fokus	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Hauptkriterien</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,3	±0,6	1,4	±0,5	0,1	±0,4
<b>Nebenkriterien</b>	<b>0,008</b>	1,5	±0,9	2,1	±1,0	1,4	±0,8
<b>Resultat</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,6	±0,7	1,3	±0,5	2,8	±0,4

*Tabelle 5: Ergebnisse der modifizierten Duke-Kriterien unter Einschluss der TEE-Ergebnisse*

	<i>p</i>	gesamt		Fokus IE		anderer Fokus	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Hauptkriterien</b>	<b>0,036</b>	0,2	±0,4	0,4	±0,5	0,1	±0,3
<b>Nebenkriterien</b>	<b>0,008</b>	1,5	±0,9	2,1	±1,0	1,4	±0,8
<b>Resultat</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,7	±0,5	2,3	±0,5	2,8	±0,4

*Tabelle 6: Ergebnisse der modifizierten Duke-Kriterien unter Ausschluss der TEE-Ergebnisse*

Bei der Gesamtheit der Erkrankten waren im Durchschnitt 0,3±0,6 Haupt- und 1,5±0,9 Nebenkriterien zutreffend (vgl. Tabelle 5). Alle Untersuchten gemeinsam erzielten ein „Resultat“ von 2,6 Punkten mit einer Standardabweichung von ±0,7.

Die IE-Patientinnen und Patienten erlangten im Mittel  $1,4 \pm 0,5$  Haupt- und  $2,1 \pm 1,0$  Nebenkriterien. Damit resultierte ein Ergebnis von  $1,3 \pm 0,5$  Punkten, was innerhalb dieser Gruppe für die Identifikation einer definitiven IE durch die Duke-Kriterien spricht.

Die Erkrankten mit anderem Sepsisfokus erzielten durchschnittlich  $0,1 \pm 0,4$  Haupt- und  $1,4 \pm 0,8$  Nebenkriterien, was in einer Punktzahl von  $2,8 \pm 0,4$  resultierte. Anhand der modifizierten Duke-Kriterien wurde die IE in dieser Gruppe demnach im Schnitt ausgeschlossen.

Im t-Test ließ sich für Haupt- ( $t_{[16,02]} = -9,28$ ,  $p < 0,001$ ,  $d = 3,136$ ), Nebenkriterien ( $t_{[106]} = -2,69$ ,  $p = 0,008$ ,  $d = 0,844$ ) und „Resultat“ ( $t_{[106]} = 12,31$ ,  $p < 0,001$ ,  $d = -3,618$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Sepsisfokusgruppen feststellen.

Um den Stellenwert der TEE innerhalb der sieben Duke-Kriterien hervorzuheben, werden die Duke-Kriterien im Folgenden erneut, jedoch ohne Einbezug der TEE-Ergebnisse, dargestellt, um im weiteren Verlauf die „Resultate“ gegenüber stellen zu können.

An dieser Stelle (vgl. Tabelle 6) soll statt von einer „ausgeschlossenen“ IE von einer „unwahrscheinlichen“ IE gesprochen werden, da die modifizierten Duke-Kriterien nach Li et al. nur korrekt interpretiert werden können, wenn alle Kriterien vollständig erhoben werden (vgl. Ausführung im Anhang Seite VIII).

Wurde das Ergebnis der TEE nicht in die Berechnung der Duke-Kriterien einbezogen, so ergaben sich für die Erkrankten mit IE im Schnitt  $0,5 \pm 0,5$  Hauptkriterien. Da die Nebenkriterien sich nicht veränderten, ergab sich ein durchschnittliches „Resultat“ einer „wahrscheinlichen“ IE ( $2,3 \pm 0,5$ ). In der Vergleichsgruppe veränderte der Ausschluss der TEE-Ergebnisse die Datenlage nicht, folglich resultierte hier weiterhin eine „unwahrscheinliche“ IE ( $2,8 \pm 0,4$ ).

Die „Resultate“ ohne die Ergebnisse der TEE wurden wiederum im t-Test miteinander verglichen. Die Nebenkriterien blieben wie oben beschrieben signifikant verschieden ( $t_{[106]} = -2,69$ ,  $p = 0,008$ ,  $d = 0,844$ ). Die Hauptkriterien ( $t_{[106]} = -12,60$ ,  $p < 0,001$ ,  $d = -0,831$ ) und die „Resultate“ blieben unter Ausschluss der TEE-Ergebnisse zwischen den Fokusgruppen ebenfalls statistisch signifikant unterschiedlich. Im Mittel trennten die „Resultate“ ohne TEE-Ergebnisse  $0,5$  Punkte (95 %-CI [0.29, 0.75]), ( $t_{[106]} = 4,44$ ,  $p < 0,001$ ,  $d = -1,206$ ). Im Vergleich dazu lag die mittlere Differenz der „Resultate“ unter Einschluss der TEE-Ergebnisse bei  $1,45$  (95 %-CI [1.22, 1.69]), ( $t_{[106]} = 12,31$ ,  $p < 0,001$ ,  $d = -3,618$ ).

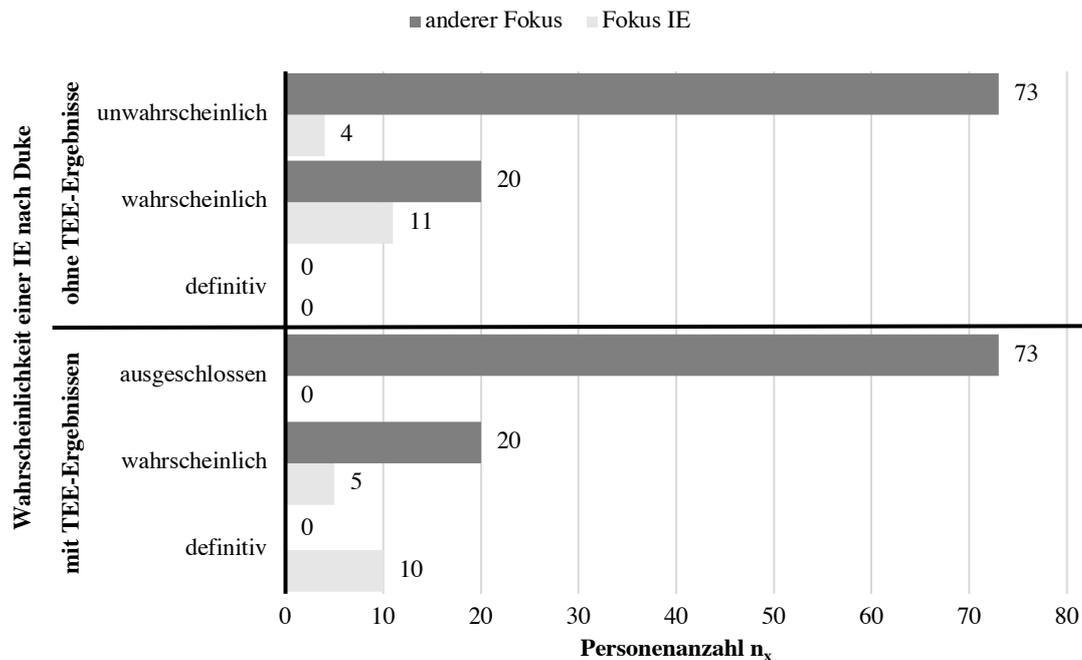


Abbildung 1: „Resultate“ der modifizierten Duke-Kriterien unter Ein- beziehungsweise Ausschluss der TEE-Ergebnisse

Vor Durchführung der transösophagealen Echokardiographie war eine IE innerhalb der n=108 Erkrankten in insgesamt 77 Fällen „unwahrscheinlich“ (vgl. Abbildung 1). Durch die TEE wurden von diesen vier in die nächsthöhere Kategorie („wahrscheinliche“ IE) eingestuft, sodass die IE durch die modifizierten Duke-Kriterien bei den verbleibenden 73 Erkrankten ausgeschlossen werden konnte.

Das Resultat „wahrscheinliche“ IE ergab sich ohne TEE bei 31 Erkrankten, nach der Untersuchung wurden 10 Untersuchte hochgestuft.

Von einer „definitiven“ IE konnte ohne die Ergebnisse der Echokardiographie in keinem Fall gesprochen werden, nach Durchführung waren es zehn Fälle.

Tabelle 7 bietet einen Überblick über die Verteilung der Nebenkriterien innerhalb der modifizierten Duke-Kriterien.

Als häufigstes Nebenkriterium (75 %) ließ sich innerhalb des Gesamtkollektivs eine Körpertemperatur über 38 °C nachweisen. In den nach Fokus aufgeteilten Gruppen ließen sich ähnliche Prozentsätze erheben (73,3 % vs. 75,3 %).

	p	gesamt		Fokus IE		anderer Fokus	
		n	%	n	%	n	%
<b>Prädisposition</b>	<b>0,006</b>	15	13,9	6	40,0	9	9,7
<b>Körpertemperatur &gt;38 °C</b>	0,548	81	75,0	11	73,3	70	75,3

<b>vaskuläre Komplikationen</b>	<b>0,035</b>	26	24,1	7	46,7	19	20,4
<b>systemische Immunreaktion</b>	-	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Mikrobiologie</b>	0,316	38	35,2	7	46,7	31	33,3

*Tabelle 7: Nebenkriterien der modifizierten Duke-Kriterien*

In 35,2 % der Fälle fanden sich positive Blutkulturen, die nicht den Hauptkriterien entsprachen oder andere serologische Hinweise auf eine mit einer IE vereinbare Infektion. Die genaue Aufschlüsselung der in den Blutkulturen identifizierten Erreger erfolgt in Kapitel 4.4.

An dritter Position standen die vaskulären Komplikationen (24,1 % des Gesamtkollektivs). Innerhalb der IE-Gruppe ließen sich solche in 46,7 % der Fälle nachweisen, unter den Erkrankten mit anderem Fokus bei 20,4 %.

Eine Prädisposition für eine IE fand sich bei den Erkrankten mit Endokarditis mit einer Häufigkeit von 40 % und bei 9,7 % in der Vergleichsgruppe ohne Endokarditis. Insgesamt lagen bei 13,9 % Klappenstenosen und -insuffizienzen sowie Kardiomyopathien vor.

Zeichen einer systemischen Immunreaktion wurden nicht dokumentiert, sodass hier eine Gesamthäufigkeit von 0,0 % verzeichnet wurde.

Da in den Kreuztabellen für die Nebenkriterien Prädisposition, Körpertemperatur, und vaskuläre Komplikationen erwartete Häufigkeiten <5 auftraten, wurde zur statistischen Auswertung dieser der exakte Test nach Fisher angewandt.

Die Nebenkriterien Prädisposition und vaskuläre Komplikationen zeigten sich in der IE-Gruppe statistisch signifikant häufiger ( $p_{\text{Prädisposition}}=0,006$ ;  $p_{\text{Gefäßbefunde}}=0,035$ ), hinsichtlich der Körpertemperatur unterschieden sich die Fokusgruppen nicht signifikant ( $p>0.05$ ).

Auch im  $\chi^2$ -Test für das Nebenkriterium Mikrobiologie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Erkrankten mit beziehungsweise ohne IE nachgewiesen werden ( $p>0.05$ ).

#### 4.4 Erregernachweis

Insgesamt konnten bei über der Hälfte der Erkrankten (53,7 %) Erreger in Blutkulturen nachgewiesen werden. Unter diesen befanden sich grampositive und -negative Bakterien

sowie *Candida species*. In Mischkulturen wurden verschiedene Bakterienspecies bzw. Bakterien und Pilze nachgewiesen (vgl. Tabelle 8).

		<i>p</i>	gesamt		Fokus IE		anderer Fokus	
			n	%	n	%	n	%
<b>BK</b>	<b>positiv</b>	<b>0,028</b>	58	53,7	12	80,0	46	49,5
	<b>negativ</b>		50	46,3	3	20,0	47	50,5
<b>Gramfärbungsverhalten</b>	<b>n</b>		44		11		34	
<b>Bakterien</b>	<b>grampositiv</b>	0,13	39	75,0	11	100	28	68,3
	<b>gramnegativ</b>		11	21,2	0	0,0	11	26,8
<b>Erreger positive BK</b>	<b>n</b>		58		12		46	
	<b>Staphylokokkus aureus</b>	0,790	9	15,5	4	33,3	5	10,9
	<b>MRSA</b>		5	8,6	2	16,7	3	6,5
	<b>Enterokokkus species</b>		2	3,4	0	0,0	2	4,3
	<b>andere Staphylokokkus species</b>	0,188	15	25,9	2	16,7	13	28,3
	<b>Escherichia coli</b>		6	10,3	0	0,0	6	13,0
	<b>Streptokokken species</b>		3	5,2	1	8,3	2	4,3
	<b>Pseudomonas species</b>		2	3,4	0	0,0	2	4,3
	<b>Lactobacillus species</b>		1	1,7	1	8,3	0	0,0
	<b>Pneumokokken species</b>		1	1,7	1	8,3	0	0,0
	<b>Salmonella species</b>		1	1,7	0	0,0	1	2,2
	<b>Proteus species</b>		1	1,7	0	0,0	1	2,2
	<b>Candida species</b>		6	10,3	1	8,3	5	10,9
	<b>Mischkultur</b>		6	10,3	0	0,0	6	13,0

Tabelle 8: Erregernachweise

BK= Blutkultur, MRSA = Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus

Die verdickte Linie unter den Enterococcus species soll die Trennung zwischen Keimen der Haupt- (oberhalb) und Nebenkriterien (unterhalb) nach den modifizierten Duke-Kriterien erleichtern.

Unter den IE-Erkrankten fanden sich bei 80 % positive Blutkulturen, wohingegen innerhalb der Vergleichsgruppe durch diese Methode bei etwa der Hälfte (49,5 %) Erreger nachgewiesen werden konnten. Der  $\chi^2$ -Test konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten positiver Blutkulturen und dem Sepsisfokus eruieren, ( $\chi^2_{[1]}=4,845$ ,  $p=0,028$ ,  $\phi=0,028$ ).

Unter den gefundenen Bakterien wiesen bei den IE-Erkrankten alle, und bei den Patientinnen und Patienten mit anderem Sepsisfokus 70,6 % grampositiven

Färbeverhalten auf. Der exakte Test nach Fisher konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Sepsisfokus und dem Gramfärbeverhalten darlegen ( $p > 0,005$ ).

Die positiven Blutkulturen ergaben bei den an IE Erkrankten zu 100 % grampositive Bakterien, darunter insbesondere Staphylokokkus aureus (33,3 %), MRSA (16,7 %) und weitere Staphylokokken species (16,7 %). Damit waren mehr als die Hälfte der insgesamt 15 IE-Fälle durch Staphylokokken bedingt.

Die Erkrankten mit anderem Sepsisfokus wiesen in 68,3 % grampositive Bakterien auf. Die drei häufigsten Keimarten, die sich in dieser Gruppe identifizieren ließen, waren andere Staphylokokken species (ausgenommen nur Staphylokokkus aureus und MRSA) mit anteilig 28,3 %, Mischkulturen zu 13,0 % und das gramnegative Bakterium Escherichia coli (13,0 %).

Staphylokokkus aureus, MRSA sowie Enterokokken gehören zu denjenigen Erregern, die in den modifizierten Duke-Kriterien als Hauptkriterien aufgeführt werden. Unter den IE-Patientinnen und -Patienten zählten die Hälfte der in positiven Blutkulturen identifizierten Erreger zu den Haupterregern der IE. In der Vergleichsgruppe erzielte diese Bakteriengruppe lediglich einen Anteil von 21,7 %. Insgesamt konnte für das Vorliegen eines Keims der Hauptkriteriengruppe keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ).

Die Erreger, die laut modifizierter Duke-Kriterien zu den Nebenkriterien gezählt werden, kamen ebenfalls in keiner der Gruppen statistisch signifikant häufiger oder seltener vor ( $p > 0,05$ ).

#### 4.5 Entzündungsparameter

In Tabelle 9 werden die Entzündungsparameter Körpertemperatur, Procalcitonin, Leukozyten und C-reaktives Protein sowie das Laktat als Sepsismarker am ersten Tag des stationären Aufenthaltes (a) und am Tag der Durchführung der TEE (b) gegenübergestellt. Wie unter 4.6 beschrieben, lagen zwischen Aufnahme und TEE-Durchführung bei den IE-Erkrankten gerundet neun, bei den Erkrankten mit anderem Fokus etwa dreizehn Tage. Nicht jeder Messwert konnte für jeden Untersuchten erfasst werden ( $n_{\text{gültig}}$ =Anzahl gültiger Messwerte) – eine genaue Ausführung hierzu findet sich in Kapitel 4.7.

	<i>p</i>	gesamt		Fokus IE		anderer Fokus		Normwerte	ngültig
		MW	SD	MW	SD	MW	SD		
<i>a) Messung bei Aufnahme</i>									
Temperatur (°C)	0,445	37,2	±1,6	36,9	±1,2	37,2	±1,6	36,0 – 37,5	108
PCT (ng/ml)	0,271	19,7	±58,5	32,9	±72,9	17,9	±56,5	<0,5	98
Leukozyten (G/l)	0,849	20,3	±18,6	18,1	±12,7	20,6	±19,4	4,0 – 9,0	108
CRP (mg/dl)	0,093	14,5	±13,4	20,8	±17,9	13,4	±12,3	<0,5	106
Laktat (mmol/l)	0,904	3,0	±3,1	2,3	±1,5	3,1	±3,3	<2,4	108
<i>b) Messung am Tag der TEE</i>									
Temperatur (°C)	0,977	37,3	±1,1	37,3	±0,7	37,3	±1,1	36,0 – 37,5	108
PCT (ng/ml)	0,213	12,0	±27,5	16,2	±27,4	11,4	±27,6	<0,5	95
Leukozyten (G/l)	0,212	19,6	±15,9	15,5	±12,3	20,3	±16,4	4,0 – 9,0	108
CRP (mg/dl)	0,536	12,5	±11,1	15,5	±12,8	12,1	±10,8	<0,5	105
Laktat (mmol/l)	0,118	2,6	±3,3	1,6	±0,7	2,8	±3,5	<2,4	103

Tabelle 9: Entzündungsparameter a) bei Aufnahme und b) am Tag der TEE

PCT = Procalcitonin, CRP = C-reaktives Protein

Bis auf die Körpertemperatur und das Laktat zeigten sich alle erhobenen Parameter im Rahmen der Sepsis gegenüber dem Normwert erhöht.

Betrachtet man den Messwert Procalcitonin, so war dieser zu beiden Messzeitpunkten in der Gruppe der IE-Erkrankten höher als in dem Vergleichskollektiv. Besonders groß, aber nicht signifikant verschieden ( $p > 0,05$ ), war die Differenz zwischen den Gruppen im Rahmen der Messung am Aufnahmetag mit durchschnittlich  $32,9 \pm 72,9$  ng/ml unter den IE-Erkrankten im Gegensatz zu  $17,9 \pm 56,5$  ng/ml in der Vergleichsgruppe bei Aufnahme. Bei den Patientinnen und Patienten ohne IE fiel der PCT-Wert bis zum Tag der TEE um  $6,5$  ng/ml ( $11,4 \pm 27,6$  ng/ml), bei den an IE Erkrankten hingegen um fast die Hälfte des Ausgangswertes auf  $16,2$  ng/ml mit einer Standardabweichung von  $27,4$  ng/ml.

Die Leukozytenzahl war jeweils in der Gruppe der Erkrankten mit anderem Sepsisfokus höher als in der Vergleichsgruppe und hielt sich in der Zwischenzeit auf einem annähernd gleichen Niveau [a)  $20,6 \pm 19,4$  G/l vs. b)  $20,3 \pm 16,4$  G/l], während die Leukozytenzahl der IE-Erkrankten von  $18,1 \pm 12,7$  G/l auf  $15,5 \pm 12,3$  G/l sank.

Das C-reaktive Protein zeigte sich ähnlich dem PCT jeweils in der IE-Gruppe höher als in der Gruppe ohne IE [a)  $20,8 \pm 17,9$  mg/dl vs.  $13,4 \pm 12,3$  mg/dl und b)  $15,5 \pm 12,8$  mg/dl vs.  $12,1 \pm 10,8$  mg/dl], und fiel ebenfalls im Verlauf stärker ab ( $5,3$  mg/dl vs.  $1,3$  mg/dl). Das Laktat nahm neben der Körpertemperatur eine Sonderstellung unter den gemessenen Parametern ein, da sich hier die IE-Erkrankten zu beiden Messzeitpunkten normwertig zeigten. Am Tag der Aufnahme wurde ein Laktatspiegel von im Mittel  $2,3 \pm 1,5$  mmol/l in der IE-Gruppe und  $3,1 \pm 3,3$  mmol/l bei den Erkrankten mit anderem Fokus festgestellt. Dieses Verhältnis spiegelte sich ebenso bei der Messung am Tag der TEE wider, an dem die IE-Patientinnen und Patienten sich mit  $1,6 \pm 0,7$  mmol/l wiederum normwertig zeigten und für die Vergleichsgruppe mit  $2,8 \pm 3,5$  mmol/l ein Laktatwert über der Norm erhoben wurde.

Die Körpertemperaturen war zu jedem Zeitpunkt in beiden Gruppen normwertig.

Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Fokusgruppen und den Entzündungsparametern eruiert werden (alle  $p > 0,05$ ).

	<i>p</i>	gesamt		Fokus IE		anderer Fokus	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Z Temperatur (°C)</b>	0,432	-0,07	$\pm 1,55$	-0,36	$\pm 1,33$	-0,02	$\pm 1,58$
<b>Z PCT (ng/ml)</b>	0,379	8,28	$\pm 39,74$	18,24	$\pm 49,77$	6,96	$\pm 38,40$
<b>Z Leukozyten (G/l)</b>	0,551	0,67	$\pm 13,70$	2,64	$\pm 6,32$	0,35	$\pm 14,54$
<b>Z CRP (mg/dl)</b>	0,178	1,74	$\pm 11,13$	5,33	$\pm 12,44$	1,13	$\pm 10,85$
<b>Z Laktat (mmol/l)</b>	0,794	0,54	$\pm 3,67$	0,77	$\pm 1,50$	0,50	$\pm 3,92$

Tabelle 10: Differenzen der Entzündungsparameter im Vergleich

PCT = Procalcitonin, CRP = C-reaktives Protein

Um zu überprüfen, ob sich die Messwerte innerhalb des Zeitraums zwischen Messzeitpunkt a zu Messzeitpunkt b signifikant unterschiedlich veränderten, wurden für jede Person einzeln die Differenzen der Entzündungsparameter gebildet und deren Mittelwert miteinander verglichen (vgl. Tabelle 10). Die Differenz  $z_i$  jeder Patientin bzw. jedes Patienten wurde wie folgt gebildet:

$$z_i = x_{i \text{ Messzeitpunkt a}} - y_{i \text{ Messzeitpunkt b}}$$

Zwischen den einzelnen Messwertveränderungen ergaben sich fokusgruppenvergleichend im t-Test keine statistisch signifikanten Zusammenhänge (alle  $p > 0,05$ ).

#### 4.6 Durchführung der TEE

Insgesamt wurden 108 TEEs in der Studie ausgewertet. Bei sieben Erkrankten wurden zwei TEEs durchgeführt. Die wiederholte TEE diente entweder der Verlaufskontrolle oder einer erneuten Prüfung bei protrahiertem Verdacht auf IE bei Sepsis mit unklarem Fokus. Bei keiner der Wiederholungs-TEE wurde ein anderes Ergebnis als bei der primären TEE erzielt. Es wurde jeweils nur die erste TEE in die Erhebung aufgenommen.

		<i>p</i>	MW	SD
<b>Fokus</b>	<b>IE</b>	0,565	8,9	±10,1
	<b>anderer Fokus</b>		13,0	±19,6
<b>Mortalität</b>	<b>ü</b>	<b>0,001</b>	9,0	±17,2
	<b>v</b>		17,3	±19,5
<b>Mortalität, nur Fokus IE</b>	<b>ü</b>	0,152	5,1	±4,5
	<b>v</b>		12,3	±12,7
<b>Mortalität, nur anderer Fokus</b>	<b>ü</b>	<b>0,002</b>	9,5	±18,2
	<b>v</b>		18,4	±20,6
<b>gesamt</b>		-	12,5	±18,6

*Tabelle 11: Durchführungstage der TEE im Vergleich*

ü = überlebt, v = verstorben

In Tabelle 11 wird der Einfluss des Durchführungstags der TEE auf verschiedene Parameter dargelegt. Im Schnitt erhielt das gesamte Patientenkollektiv die Untersuchung zwischen dem zwölften und dreizehnten Tag (12,5±18,6).

Unterteilt nach Sepsisfokus lässt sich zwischen den Gruppen eine Differenz von 4,1 Tagen feststellen (IE: Tag 8,9±10,1 vs. anderer Fokus: Tag 13,0±19,6).

Wird das Gesamtkollektiv nach der Mortalität aufgeteilt, so ergibt sich für die Überlebenden, dass sie die TEE im Schnitt 8,3 Tage früher als die Verstorbenen (ü: Tag 9,0±17,2 vs. v: Tag 17,3±19,5) erhielten. Werden die überlebenden und verstorbenen IE-Patientinnen und -Patienten gegenübergestellt, so war die Differenz mit 7,2 Tagen zwischen den Durchführungstagen geringer als in der Gesamtgruppe. Für die Erkrankten mit anderem Sepsisfokus betrug die Differenz 8,9 Tage.

Zwischen dem Sepsisfokus und dem Durchführungstag der TEE bestand laut Mann-Whitney-U-Test keine statistische Signifikanz ( $p>0,05$ ). Mit selbigem Testverfahren konnte allerdings ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem gemittelten Durchführungstag der TEE für die Gesamtgruppe festgestellt werden, ( $U=879,0$ ,  $p=0,001$ ,  $r=0,349$ ).

Unterteilt man wiederum die Erkrankten nach Fokusgruppen und untersucht jeweils den Zusammenhang zwischen TEE-Tag und Mortalität, so konnte für die Erkrankten ohne IE ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $U=643,5$ ,  $p=0,002$ ). Dieser Zusammenhang wies mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,321$  eine mittelstarke Effektstärke auf. Noch stärker war der Zusammenhang in der Gesamtgruppe mit  $r=0,349$ .

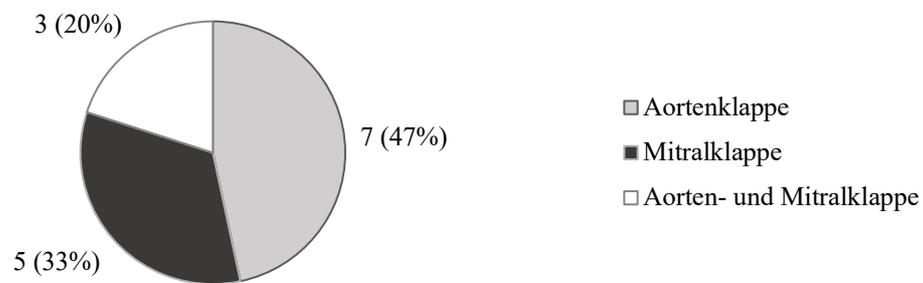


Abbildung 2: Anatomische Eigenschaften der IE

Abbildung 2 beschreibt die anatomischen Manifestationsorte der festgestellten Endokarditiden.

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden ausschließlich linksseitige Endokarditiden identifiziert. Unter den 15 IE-Erkrankten wurde bei sieben (46,7 %) eine Aorten-, bei fünf (33,3 %) eine Mitralklappenendokarditis und bei drei Personen (20 %) eine kombinierte Infektion von Aorten- und Mitralklappe diagnostiziert.

#### 4.7 Fehlende Messwerte

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns konnte nicht bei allen Erkrankten jeder Parameter erfasst werden.

In n=7 Fällen wurde bei der Erhebung der Entzündungsparameter eine Abweichung von maximal 24 Stunden zum eigentlichen Messzeitpunkt toleriert. Alle Messungen mit größerer zeitlicher Differenz zum gewünschten Messzeitpunkt wurden nicht aufgenommen. Insgesamt fehlten in sieben Fällen ein Parameter, bei neun Erkrankten fehlten zwei und bei zwei Erkrankten drei Parameter.

	n fehlende Messwerte	% von Gesamtkollektiv (n=108)
<b>a) bei Aufnahme</b>		
<b>PCT</b>	10	9,3
<b>CRP</b>	2	1,9
<b>b) am Tag der TEE</b>		
<b>PCT</b>	13	12,0
<b>CRP</b>	3	2,8
<b>Laktat</b>	5	4,6

*Tabelle 12: Fehlende Messwerte nach Messzeitpunkten a) bei Aufnahme und b) am Tag der TEE*

PCT = Procalcitonin, CRP = C-reaktives Protein

Lücken ergaben sich bei den Parametern PCT, CRP und Laktat (Tabelle 12).

Der Laborparameter PCT wurde erst ab dem Jahr 2011 regelmäßig bestimmt, weshalb an dieser Stelle besonders gehäuft fehlende Messwerte auftraten (10 Werte bei Aufnahme, 13 am Tag der TEE). Das CRP wurde lediglich in zwei Fällen (1,9 %) bei Aufnahme und drei Fällen (2,8 %) am zweiten Messzeitpunkt nicht gemessen. Des Weiteren wurde der Laktatspiegel am Tag der TEE in fünf Fällen (4,6 %) nicht bestimmt.

Wie bereits in Kapitel 3.3.1 erwähnt, musste der GCS teils aktenanamnestisch erhoben werden. Dies war bei 54 Erkrankten (50 %) der Fall.

## 5 Diskussion

### 5.1 Der Stellenwert der TEE bei unklarer Sepsis

Der Stellenwert der TEE bei kritisch Kranken ohne erhöhtes Risiko für eine IE mit unklarem Sepsisfokus wurde bisher nicht untersucht und blieb bislang unklar. Im folgenden Kapitel soll diese Fragestellung anhand der vorgestellten Ergebnisse detailliert erörtert werden.

Wie in der Einleitung erläutert, zählt die IE zu den seltenen Fokussen einer Sepsis. Jedoch sind die Betroffenen auf eine rasche Fokusidentifikation angewiesen, damit die hohe Mortalität und Morbidität, die die IE mit sich bringt, gesenkt werden kann.

Die TEE gilt neben der TTE in der Literatur als der Goldstandard zur Diagnosestellung einer IE (Habib et al., 2015). In der aktuellen Sepsisleitlinie findet die TEE allerdings keine Erwähnung. Generell bleibt in dieser offen, welche Untersuchungen durchgeführt werden sollten und in welcher Abfolge die Fokussuche am besten gestaltet werden soll (Rhodes et al., 2017). Der klinische Alltag legt nahe, dass bei Erkrankten, die zu der Gruppe mit hohem Risiko für eine IE gehören, die IE möglicherweise früher als Sepsisfokus in Betracht gezogen wird als bei solchen mit nativen Herzklappen und ohne kongenitale Herzfehler. Jedoch existieren nach Literaturrecherche auch bezüglich dieser Problematik keine Studien.

In dieser Arbeit wurden bei der Erhebung der Daten sowohl Parameter, die zur Einschätzung des Schweregrades der Sepsis dienen, als auch Informationen über das kardiale Risikoprofil bezüglich der IE der Untersuchten aufgenommen. Hierdurch sollte unter anderem der Einfluss der Endokarditis auf die Sepsis erfasst werden, um Informationen darüber zu erhalten, ob sich der Verlauf der Sepsis bei Patientinnen und Patienten mit IE von dem der Menschen mit anderem Sepsisfokus unterscheidet und dadurch möglicherweise frühe diagnostische Hinweise gegeben werden.

#### 5.1.1 Der diagnostische Wert von APACHE II- und SOFA-Score

Zur Einschätzung des Schweregrades der Sepsis werden in der Intensivmedizin sowohl der APACHE II-Score als auch der SOFA-Score herangezogen. Zwar waren die erreichten Punktzahlen der IE-Erkrankten am Tag der Aufnahme jeweils geringer, es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen

festgestellt werden. Da beide Scores als Prädiktor für die Mortalität dienen, legt das Ergebnis nahe, dass zwischen den Fokusgruppen bei Aufnahme auf Intensivstation kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität bestand.

Je höher die APACHE II-Punktzahl einer bzw. eines Untersuchten, desto höher die Mortalität (Knaus et al., 1985). In der vorliegenden Arbeit erzielte das Kollektiv mit anderem Fokus eine etwas höhere Punktzahl als die Vergleichsgruppe. Allerdings verhielten sich diese Werte konträr zur tatsächlichen Mortalität, denn diese war in der IE-Gruppe höher. Ähnlich verhielt es sich bei dem SOFA-Score. Es konnten zwar keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden, jedoch legt der Vergleich der Mittelwerte nahe, dass eine schlechtere Aussagekraft der beiden Risikoscores hinsichtlich der Einschätzung des Schweregrades der Sepsis für Erkrankten mit IE vorliegt.

Bei dem Vergleich der Scores für die Gesamtheit aller Überlebenden und Verstorbenen des Kollektivs zeigte sich ein deutlich signifikanter Zusammenhang zwischen den erreichten Gesamtpunktzahlen und der Mortalität ( $p_{\text{APACHE II}}=0,039$ ;  $p_{\text{SOFA}}<0,001$ ). In Anbetracht des Zwecks der beiden Risikoscores trafen diese Ergebnisse die Erwartungen. Der Vergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen innerhalb der IE-Gruppe stützt allerdings die These, dass die beiden Scores nur eingeschränkte Aussagekraft über die Mortalität der Sepsis bei IE besitzen: In dieser Gruppe ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der erreichten Punktzahl und dem Outcome feststellen ( $p_{\text{APACHE II bei IE}}=0,165$ ,  $p_{\text{SOFA bei IE}}=0,101$ ). Chu et al. wiesen 2004 hingegen in einer prospektiven Kohortenstudie die Gültigkeit des APACHE II-Scores unter 267 an IE erkrankten Menschen nach (Chu et al., 2004), jedoch handelte es sich bei diesen nicht ausschließlich um Erkrankte auf einer Intensivstation.

In der vorliegenden Studie ließ sich für das Kollektiv mit anderem Fokus für den APACHE II-Score lediglich eine Tendenz zur statistischen Signifikanz ( $p=0,058$ ) feststellen - Für den SOFA-Score konnte selbige nachgewiesen werden ( $p<0,001$ ). Diverse Studien haben gezeigt, dass ein initial erhöhter SOFA-Score mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Khwannimit, Bhurayanontachai, & Vattanavanit, 2019; Seymour et al., 2016; Vincent et al., 1996). Da dies ebenso für das hier vorliegenden Kollektiv ohne IE zutrifft, muss in Betracht gezogen werden, dass die fehlende Signifikanz in der IE-Gruppe auf die kleine Stichprobengröße zurückzuführen ist.

Unter Intensivpatientinnen und -patienten konnten Leroy et al. in einer retrospektiven Analyse weiterhin eine erhöhte Mortalität von IE-Patienten ab einem SOFA-Score von 8 Punkten nachweisen (Leroy et al., 2015). Dieses Ergebnis spiegelte sich in der

vorliegenden Arbeit im IE-Kollektiv wider: Die überlebenden IE-Erkrankten erreichten einen durchschnittlichen SOFA-Score von  $7,3 \pm 4,6$  Punkte, bei den Verstorbenen dieser Gruppe lag die erhaltene Punktzahl bei mehr als acht Punkten ( $10,9 \pm 2,6$ ).

### 5.1.2 Der Einfluss des Durchführungstages der TEE auf die Mortalität

Interessanterweise unterschieden sich die überlebenden Sepsispatientinnen und -patienten nicht nur in den Scoringergebnissen statistisch signifikant von den Verstorbenen, sondern auch im Durchführungstag der TEE: Unabhängig vom Sepsisfokus erhielten Erkrankte, die die Intensivstation lebend verließen, ihre transösophageale Ultraschalluntersuchung signifikant früher (im Schnitt 8,3 Tage früher,  $p=0,001$ ). Dies könnte zu einer grundlegenden Veränderung des Stellenwerts der TEE beitragen, denn bis dato wurde lediglich einem positivem TEE-Ergebnis Bedeutung bei der Fokussuche beigemessen. Die vorliegenden Ergebnisse legen jedoch nahe, dass auch Erkrankte ohne IE von der TEE profitieren. Durch Bloos et al. wurde 2014 schließlich bewiesen, dass die frühe Fokusidentifikation bei Sepsis mit einem besseren Outcome verbunden ist (Bloos et al., 2014). Wird früh festgestellt, dass die Endokarditis nicht die Ursache für die Sepsis ist, so kann die Suche frühzeitig auf andere Infektionsherde fokussiert werden

Die an IE Erkrankten dieses Kollektivs, die die Intensivstation lebend verließen, erhielten ihr TEE 7,2 Tage früher als die Erkrankten, die auf der Intensivstation verstarben. Obgleich dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ( $p=0,152$ ), könnte bei einer größeren Stichprobe ein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Möglicherweise ging eine frühe TEE mit einer intensiveren Fokussuche und dadurch auch mit einem besseren Outcome einher. Andererseits muss in Betracht gezogen werden, dass die Ultraschalluntersuchung bei klinisch stabileren Erkrankten eher durchgeführt werden konnte, sodass der signifikante Unterschied möglicherweise durch einen Selektionsbias beeinflusst wurde.

### 5.1.3 Der diagnostische Wert der Entzündungsparameter

Des Weiteren wurden die Entzündungsparameter hinsichtlich ihrer fokusidentifizierenden Eigenschaften untersucht. Hier bestand in der vorliegenden Studie gegenüber der Scoring-Ergebnisse der Vorteil, dass sie nicht nur am Tag der Aufnahme, sondern auch am Tag der TEE erhoben wurden. So kann einerseits der Verlauf

nachvollzogen werden. Zum Anderen existiert ein Spiegelbild der Entzündungsaktivitäten im Blut der Erkrankten zum Zeitpunkt der TEE, an dem durch die Untersuchung mit sehr hoher Sicherheit eine IE nachgewiesen, beziehungsweise ausgeschlossen werden konnte [Sensitivität<sub>TEE</sub> > 86 %, Spezifität<sub>TEE</sub> > 97 % (Sekar et al., 2017)].

Auch zwischen den Entzündungsparametern und dem Sepsisfokus ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellen. Bei Betrachtung der Mittelwerte lässt sich allerdings festhalten, dass die an IE Erkrankten sowohl bei Aufnahme als auch bei Durchführung der TEE deutlich höhere Procalcitonin- und C-reaktives Protein-Werte zeigten als ihre Vergleichsgruppe.

Eine Studie zum diagnostischen Stellenwert der TEE aus dem Jahr 2004 um Mueller et al. untersuchte retrospektiv Patientinnen und Patienten, bei denen bei Krankenhausaufnahme der Verdacht auf eine IE bestand, und verglich die Procalcitonin-Werte gruppiert nach der letztlichen Diagnose (IE vs. keine IE). Es stellte sich heraus, dass die an IE Erkrankten signifikant höhere Procalcitonin-Werte aufwiesen als die Patientinnen und Patienten mit einer final anderen Diagnose (Mueller, Huber, Laifer, Mueller, & Perruchoud, 2004). Auf Grund von Unterschieden im Patientenkollektiv (bei Mueller et al. nicht ausschließlich Erkrankte von Intensivstation; Sepsis und vorbestehende Herzerkrankungen kein Auswahlkriterium) ist der Vergleich zur vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich.

Auch Knudsen et al. konnten in einer prospektiven Studie signifikant höhere Procalcitoninwerte für Menschen mit IE innerhalb einer Gruppe von Erkrankten mit klinisch vermuteter IE nachweisen (Knudsen et al., 2010). Ebenso wie bei Mueller et al. ist das untersuchte Kollektiv nur bedingt vergleichbar. Dennoch geben beide Studien Hinweise darauf, dass die IE mit erhöhten Procalcitoninwerten einhergeht. Ob dies ebenfalls für ein Kollektiv aus septischen Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation zutrifft, bleibt aktuell offen.

Einer retrospektiven Analyse der Forschungsgruppe um Yan et al. zufolge ist das Procalcitonin bei IE und der Pneumonie als Sepsisfokus hingegen niedriger als bei abdominellen und urogenitalen Fokussen (S. T. Yan et al., 2017). Dies wurde insbesondere darauf zurückgeführt, dass das PCT-Level bei abdominellen und urogenitalen Infektionsherden insbesondere auf gramnegative Bakterien basierte.

Im Gegensatz dazu postulieren aktuelle Studien, dass grampositive Bakterien höhere PCT-Werte verursachen, welche in der Studie um Yan et al. wiederum gehäuft bei Pneumonien und der IE vorkamen (Brodska et al., 2013; Guo, Zhou, Hu, Yao, & Wang,

2015). Die Arbeit von Yan et al. schloss zwar lediglich septische Erkrankte ein, jedoch wurden solche mit negativen Blutkulturen ausgeschlossen, die in der vorliegenden Arbeit einen Anteil von 46,3% ausmachten.

Dem C-reaktiven Protein wird in Bezug auf die Diagnostik der IE in Studien gemeinhin eine geringere Sensitivität und Spezifität als dem PCT beigemessen (Jereb, Kotar, Jurca, & Lejko Zupanc, 2009; Kocazeybek, Kucukoglu, & Oner, 2003). Wie in der vorliegenden Arbeit fielen die CRP-Werte in vergleichbaren Untersuchungen ohne statistische Signifikanz etwas höher aus als bei Patientinnen und Patienten mit anderem Infektionsfokus (Mueller et al., 2004).

Hinsichtlich der Leukozyten und des Laktats existieren aktuell keine wegweisenden Studien, die einen statistischen Zusammenhang zwischen dem Sepsisfokus und den Messwerten herstellen. Unsere Erhebung ergab, dass sie im Gruppenvergleich bei den Endokarditiserkrankten zu beiden Erhebungszeitpunkten niedriger ausfielen, allerdings ließ sich keine statistische Signifikanz im Mittelwertvergleich nachweisen ( $p > 0,05$ ).

Auffällig war jedoch, dass die Laktatspiegel bei den septischen Endokarditispatientinnen und -patienten zu beiden Messzeitpunkten normwertig waren. Als Marker für anaerobe Glykolyse (Lackner & Peetz, 2019), beispielsweise bei einem septischen Geschehen, waren die Erkrankten mit anderem Fokus in der vorliegenden Studie bei Aufnahme und auch im Verlauf des Intensiv Aufenthaltes demnach stärker von dieser betroffen.

In dieser Arbeit wurde weiterhin untersucht, ob sich die Messwerte vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zum Durchführungstag der TEE unter den Betroffenen der Endokarditis unterschiedlich stark im Vergleich zu den Erkrankten mit anderem Sepsisfokus entwickelten. Hiermit sollte eruiert werden, ob beispielsweise bei besonders starkem Anstieg eines Entzündungsparameters die erweiterte Fokussuche forcierter durchgeführt und damit die TEE umgesetzt wurde.

Beim Vergleich der Mittelwerte von PCT, Leukozyten und CRP fiel Folgendes auf: Zwischen den beiden Messzeitpunkten fielen die Entzündungsparameter teils stark ab. Das PCT sank in der Endokarditisgruppe beispielsweise um  $18,24 \pm 49,77$  ng/ml, das CRP um  $5,33 \pm 12,44$  mg/dl. Der Vergleich legt somit nahe, dass die TEE erst nach eingeleiteter Infektanierung und damit mutmaßlich einhergehender klinischer Stabilisierung der Erkrankten durchgeführt wurde. Jedoch ließ sich kein statistisch signifikanter

Zusammenhang zwischen dem Abfall der Entzündungswerte und dem Zeitpunkt der TEE nachweisen.

Es ist somit anzunehmen, dass die Entwicklung der Entzündungsparameter in der vorliegenden Arbeit für die Festlegung des TEE-Zeitpunkts nicht von entscheidender Bedeutung war.

#### 5.1.4 Komplikationen der infektiösen Endokarditis

Die Endokarditis kann neben einer hohen Mortalität teils schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen und so das Leben der Patientinnen und Patienten auch nach Ende der akuten Therapie stark beeinflussen.

Bereits Angus et al. stellten eine höhere Mortalität bei Sepsis mit IE als bei anderen Fokussen fest (Angus et al., 2001). Auch unsere Ergebnisse spiegelten dieses Bild mit einer Mortalitätsrate von 53,3 % unter dem IE-Kollektiv versus 39,8 % Verstorbenen unter den Erkrankten ohne IE wider.

Somit lässt sich ob der fehlenden statistischen Signifikanz ( $p=0,323$ ) ein Zusammenhang mit dem Sepsisfokus nur vermuten. Jedoch weist die enorme Mortalität bereits auf den hohen Stellenwert der TEE hin, da durch diese eine schnelle Diagnose gestellt werden kann, die zur Einleitung einer weiterführenden Therapie benötigt wird. Bloos et al. postulierten, dass eine Verzögerung der Fokuskontrolle um mehr als sechs Stunden nach Sepsisbeginn eine erhöhte Mortalität mit sich bringt (Bloos et al., 2014). Eine möglichst schnelle Fokuskontrolle wird auch in der Surviving Sepsis Campaign empfohlen (Rhodes et al., 2017). Allerdings kritisierten Bloos et al., dass das Zeitfenster für die Fokuskontrolle in den neuesten Leitlinien auf zwölf Stunden verlängert – und damit verdoppelt - wurde.

Sechs von 108 Erkrankten (5,6 %) erhielten am Aufnahmetag eine TEE (Ergebnis: Feststellung einer IE bei einem Untersuchten). Von diesen haben fünf (80 %) die zunächst unklare Sepsis überlebt. Im Durchschnitt kam es am neunten (IE-Gruppe), beziehungsweise dreizehnten Tag zur Durchführung der Untersuchung.

Worin die Zeitverzögerung bis zur Durchführung der TEE begründet ist, konnte die vorliegende Studie nicht klären. Generell ist die Untersuchung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung möglich. Bestehen beispielsweise Ösophagusvarizen und damit ein erhöhtes Blutungsrisiko, so würde die Fokussuche, sofern keine eindeutigen Hinweise für eine IE vorliegen (beispielsweise durch Zutreffen mehrerer modifizierter Duke-Kriterien), zunächst auf andere Fokusse konzentriert. Andere Gründe für das

Verschieben der TEE auf einen späteren Zeitpunkt können kardiopulmonale Instabilität oder aktive bzw. kürzlich zurückliegende obere gastrointestinale Blutungen, vorliegende ösophageale Strikturen bzw. eine erst kürzlich durchgeführte operative Versorgung am oberen Gastrointestinaltrakt oder das Vorliegen eines anderen plausiblen Infektfokus sein (Hilberath et al., 2010; Sekar et al., 2017).

Außerdem ist denkbar, dass bei Vorliegen negativer Blutkulturen eine Endokarditis eher weniger in den Fokus der Untersuchung gestellt wurde, da dies eines der Hauptkriterien der modifizierten Duke-Kriterien ist.

### 5.1.5 Der diagnostische Wert der modifizierten Duke-Kriterien

Der Beitrag der TEE zu den Hauptkriterien der modifizierten Duke-Kriterien unterstreicht den Stellenwert der TEE.

Unsere Studie ergab, dass sich das Ergebnis der Duke-Kriterien sowohl mit als auch ohne das Ergebnis der TEE signifikant zwischen den Erkrankten mit beziehungsweise ohne IE unterscheiden. Dies macht die Duke-Kriterien zu einem wichtigen Instrument für die Suche nach einer IE bei unklarem Sepsisfokus.

Betrachtet man das jeweilige Cohen's  $d$  der Ergebnisse genauer, so fällt auf, dass das Ergebnis der TEE die Effektstärke des Resultats der Duke-Kriterien mehr als verdoppelte ( $d_{\text{Resultat}} \text{Einschluss TEE} = -3,618$  vs.  $d_{\text{Resultat}} \text{Ausschluss TEE} = -1,206$ ). Für die Hauptkriterien wurde die Effektstärke sogar mehr als vervierfacht ( $d_{\text{HK}} \text{Einschluss TEE} = 3,136$  vs.  $d_{\text{HK}} \text{Ausschluss TEE} = -0,831$ ).

Es ist außerdem festzuhalten, dass ohne die TEE-Ergebnisse anhand der Duke-Kriterien keine „definitive“ IE hätte identifiziert werden können. Vier der IE- Erkrankten hätte man vor Durchführung der TEE gar in die Gruppe der „unwahrscheinlichen“ Endokarditiden eingeordnet. Unter Einbezug der TEE-Ergebnisse wurden zehn IE als „definitiv“ und fünf als „wahrscheinliche“ IE eingestuft. Mit TEE-Ergebnissen wurden keine IEs durch die Duke-Kriterien mehr als „ausgeschlossen“ bezeichnet. Vergleichbare Studien weisen eine ähnliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Duke-Kriterien vor beziehungsweise nach Durchführung der TEE nach (Davido et al., 2017).

Bei einer Studie von Cecchi et al. lag die Spezifität der modifizierten Duke-Kriterien für die „mögliche“ IE bei 80 %, für die „ausgeschlossene“ IE bei 100 % (Cecchi et al., 2005). Daraus ergibt sich, dass wenn die IE durch die Kriterien ausgeschlossen wurde, so ist diese Diagnose richtig. Allerdings konnte man bei der Interpretation als wahrscheinliche IE nur in 80% davon ausgehen, dass bei dem oder der Betroffenen keine IE vorlag. Diese

Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Studie: Unter den hier eingeschlossenen Erkrankten mit „wahrscheinlicher“ IE hatten 80,0 % ein negatives TEE-Ergebnis.

Daraus ergibt sich ein nicht unerhebliches Problem, denn ein Fünftel der Erkrankten mit letztlich bestehender IE fiel in die Gruppe der „wahrscheinlichen“ IE. Innerhalb unserer Studie waren es 20,0 %, bei Cecchi et al. 18,5 % der Studienteilnehmer und -teilnehmerinnen. Angesichts der hohen Mortalität der IE bedeutet dies ein beträchtliches Maß an Unsicherheit und unterstreicht erneut den hohen Stellenwert der TEE.

Ergebnisse positiver Blutkulturen fließen in die Erhebung der Duke-Kriterien ein. Zählt der identifizierte Keim zu den bei IE häufigen Keimen, so gilt er neben dem Ergebnis der TEE als Hauptkriterium, ansonsten wird er zu den Nebenkriterien gerechnet (Habib et al., 2015). Innerhalb unserer Erhebung wurden unter den Endokarditispatientinnen und -patienten besonders häufig *Staphylokokkus aureus* und seine Methicillin-resistente Form nachgewiesen.

Es gibt zahlreiche Studien, die den Stellenwert der TEE unter Erkrankten mit *Staphylokokkus aureus* in der Blutkultur untersuchen. Aktuelle Empfehlungen der „Infectious Diseases Society of America“ sprachen sich 2011 für die Durchführung einer Echokardiographie – bevorzugt transösophageal - bei allen nachgewiesenen Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus*-Bakteriämien bei Erkrankten mit nativen Herzklappen aus (C. Liu et al., 2011). Unter anderen zweifeln Kathib et al. die Notwendigkeit dieser Handlungsanweisung an und empfehlen bevorzugt eine risikostatifizierte Anwendung (Khatib & Sharma, 2013). In dem vorliegenden Kollektiv wurde bei vierzehn Erkrankten (24,1 %) mit positiven Blutkulturen *Staphylokokkus aureus* in der Blutkultur nachgewiesen, davon hatten wiederum 42,8 % eine IE. Demnach weisen auch unsere Ergebnisse auf ein besonders hohes Vorkommen von Endokarditiden bei *Staphylokokken*-Bakteriämie hin, demzufolge sprechen die hier vorliegenden Daten für ein Vorgehen nach dem Ansatz von Liu et al. aus dem Jahr 2011.

Bei den Endokarditiserkrankten wurden statistisch signifikant häufiger positive Blutkulturen gewonnen als bei den Erkrankten mit anderem Fokus ( $p=0,028$ ). Andererseits wurde in der vorliegenden Studie ebenso deutlich, dass keineswegs alle IE-Erkrankten positive Blutkulturen hatten. Bei 20 % dieser Gruppe konnte kein Keim in der Blutkultur nachgewiesen werden, was deutlich macht, dass eine am Aufnahmetag gewonnene negative Blutkultur nicht als Ausschlusskriterium für eine IE gewertet werden sollte.

Die Blutkultur ist ein wichtiges Instrument der Fokussuche und bei Keimnachweis essenziell für weitergehende Therapieentscheidungen. Dennoch bietet laut Brandao et al. und Reynolds et al. die TEE im Vergleich dazu bezüglich der IE eine höhere Sensitivität [Sensitivität<sub>BK</sub> 61 %, Sensitivität<sub>TEE</sub> >90 % (Brandao et al., 2017; Sekar et al., 2017)].

Ein weiteres auffälliges Merkmal der IE-Erkrankten war, dass die in den Blutkulturen gefundenen Bakterien sich ausschließlich grampositiv anfärben ließen. Andere Studien konnten unter Endokarditispatientinnen und -patienten ebenfalls eine Mehrzahl grampositiver Bakterien feststellen (K. Li, Zhang, Wang, & Zhu, 2016; Munoz et al., 2015). Bereits seit den 1980-er Jahren werden immer wieder Virulenzfaktoren von grampositiven Bakterien identifiziert, die ihnen pathophysiologische Vorteile zur Ansiedelung an (defektem) Endokard verschaffen (Arbeit & Nelles, 1987; Baddour, 1994; Montealegre et al., 2016). Weitere Forschungsarbeit ist diesbezüglich notwendig, um eine evidenzbasierte Grundlage für eine frühzeitige Konzentration der Fokussuche auf das Endokard bei Nachweis grampositiver Erreger im Blut zu schaffen.

Unter den Nebenkriterien der modifizierten Duke-Kriterien stachen zwei der fünf wegen ihres statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Fokusgruppen heraus. Es handelt sich um die Nebenkriterien „Prädisposition“ und „vaskuläre Komplikationen“. Obwohl künstliche Herzklappen, angeborene Herzfehler, intrakardiale Fremdkörper und vorangegangene infektiöse Endokarditiden Ausschlusskriterien für die hier vorliegende Erhebung waren, kam die „Prädisposition“ für die Endokarditis bei den Erkrankten mit IE als Sepsisfokus prozentual häufiger vor als bei der Vergleichsgruppe ( $n_{IE}=6$  [40,0 %] vs.  $n_{\text{anderer Fokus (aF)}}=9$  [9,7 %]). Auch wenn die ESC seit 2009 Erkrankten mit intermediärem IE-Risiko in Situationen mit möglicher Bakteriämie keine Antibiotikaphylaxe mehr empfiehlt (Dellinger et al., 2008), darf bei diesen Erkrankten nicht vergessen werden, dass dennoch ein nicht zu vernachlässigendes erhöhtes IE-Risiko besteht. Der Großteil des Nebenkriteriums „Prädisposition“ wurde in der vorliegenden Arbeit durch degenerativ veränderte Klappen ausgemacht. Epidemiologische Studien gehen davon aus, dass in Industrieländern die Prävalenz degenerativer Klappenveränderungen innerhalb der Bevölkerung bei 2,5 % liegt – mit einem deutlichen Anstieg ab einem Alter von 65 Jahren (Iung & Vahanian, 2014). Von einer hohen Dunkelziffer in der Gesamtpopulation kann ausgegangen werden. Vorbestehende Herzerkrankungen, insbesondere degenerativ veränderte Herzklappen, sind demnach ein

häufiger und wichtiger Faktor, der bei unklarem Sepsisfokus diagnostischer Abklärung bedarf.

Sobald sich eine IE manifestiert hat, können sich Teile des thrombotischen Materials vom Endokard lösen. Häufig sind diese Embolisationen eines der ersten Symptome einer Endokarditis (Thuny et al., 2005). In einer retrospektiven Studie der Gruppe um Pessinaba et al. wurden unter 90 an IE Erkrankten in 18,8 % vaskuläre Komplikationen nachgewiesen (Pessinaba et al., 2012) - Bei den hier untersuchten septischen Patientinnen und Patienten mit IE im Gegensatz dazu bei fast der Hälfte (46,7 %). Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise durch die Pathophysiologie der Sepsis erklären, die an dieser Stelle nicht im Detail erläutert werden soll. Immunologische Prozesse führen zu prokoagulatorischen Tendenzen bei gleichzeitig gestörter Fibrinolyse (Lipinska-Gediga, 2016), folglich treten vaskuläre Komplikationen nicht nur bei der IE, sondern auch bei der Sepsis gehäuft auf. Dies erklärt, warum das genannte Nebenkriterium in beiden Fokusgruppen häufig anzutreffen war ( $n_{IE}=7$  [46,7 %] vs.  $n_{aF}=19$  [20,4 %]), wenngleich es bei den IE-Erkrankten signifikant häufiger auftrat ( $p=0,035$ ).

Innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den restlichen drei Nebenkriterien und den Sepsisfokussen festgestellt werden. Über eines dieser drei Nebenkriterien, die systemische Immunreaktion, konnte auf Grund des retrospektiven Studiendesigns keine genaue Aussage getroffen werden. Lediglich das Vorliegen einer während des Intensivaufenthaltes aufgetretenen Glomerulonephritis, die auch dem Nebenkriterium „systemische Immunreaktion“ entspricht, konnte in unserem Kollektiv, soweit nachvollziehbar, ausgeschlossen werden.

Die erhöhte Körpertemperatur ist ein unspezifisches Symptom der IE (Habib et al., 2015). Auch bei der Sepsis zeigt es sich als häufigstes klinisches Zeichen (Harris et al., 1987). Somit ist es nicht verwunderlich, dass sowohl die an IE Erkrankten als auch solche mit anderem Sepsisfokus in 75,0 % der Fälle Körpertemperaturen über 38 °C aufwiesen und sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen ließ.

Das letzte untersuchte Nebenkriterium war der mikrobiologische Nachweis eines Keims, der zwar als Auslöser der IE in Frage kommt, aber nicht den Hauptkriterien entspricht. Wie weiter oben besprochen, konnten bei 53,7 % aller Erkrankten der vorliegenden Studie positive Blutkulturen nachgewiesen werden. Die Sepsisleitlinie geht davon aus, dass bei einem Drittel der an Sepsis Erkrankten kein Erreger identifiziert werden kann (Rhodes et al., 2017). Innerhalb des Patientenkollektivs dieser Studie traf dies sogar in fast der Hälfte der Fälle ( $n_{ges}=50$  [46,3 %]) zu.

Dennoch können die Erreger bei der Sepsis genau wie bei der IE sowohl grampositive als auch gramnegative Bakterien und bakterielle Mischkulturen sein, sodass auch dieses Nebenkriterium wenig zur Unterscheidung zwischen Endokarditiserkrankten und der Gruppe mit anderem Fokus beitragen kann (Rhodes et al., 2017).

Die Sensitivität der Duke-Kriterien als Abgrenzungsmöglichkeit der Patientinnen und Patienten mit IE als Sepsisfokus zu denen mit anderem Fokus ergibt sich laut der vorliegenden Arbeit demzufolge insbesondere aus den Nebenkriterien „Prädisposition“ und „vaskuläre Komplikationen“, sowie dem Hauptkriterium „positives TEE-Ergebnis“. Somit suggeriert die TEE für diese Erkrankten abermals einen hohen Wert in der diagnostischen Kaskade.

#### 5.1.6 Die TEE als diagnostisches Instrument

In der vorliegenden Arbeit konnte mittels der TEE unter 108 septischen Patientinnen und Patienten mit nativen Herzklappen und Verdacht auf IE in 15 Fällen (13,9 %) eine IE identifiziert werden. In anderen Studien, die retrospektiv Erkrankte mit bestimmten in der Blutkultur gefundenen Bakterien untersuchten, wurden mit Hilfe der TEE IE-Prävalenzen von 25 % (Fowler et al., 1997) (bei *Staphylokokkus aureus*-Bakteriämie) und 12 % (Dahl et al., 2016) (bei *Enterokokkus faecalis*-Bakteriämie) festgestellt. Eine Bakteriämie darf nicht mit der Sepsis gleichgestellt werden, jedoch kann sich aus einer Bakteriämie eine Sepsis entwickeln. Zur Einordnung der Prävalenz soll an dieser Stelle zumindest ein Vergleich gezogen werden.

Wie im Weiteren noch besprochen wird, liegt der hohen Prävalenz insbesondere unter den *Staphylokokkus aureus*-Bakteriämien wie im Patientenkollektiv von Fowler et al. am ehesten ein Selektionsbias im Vergleich zu der vorliegenden Studie zu Grunde, da dieses Bakterium besonders häufig IEs auslöst (Zaqout et al., 2020). In der vorliegenden Arbeit wurden die Erkrankten nicht nach Blutkulturergebnissen vorselektiert. Eingeschränkt wird der Vergleich weiterhin durch den Einschluss von Erkrankten mit hohem Endokarditisrisiko bei Fowler und Dahl.

Da in dieser Arbeit Patientinnen und Patienten unabhängig des Vorliegens eines bestimmten Keims in der Blutkultur eingeschlossen und Erkrankte mit hohem IE-Risiko ausgeschlossen wurden, sind 13,9 % IE-Erkrankte innerhalb des gesamten Kollektivs mit unklarem Sepsisfokus als durchaus hoher Anteil zu bewerten.

Bei keiner der durchgeführten Echokardiographien wurde von Komplikationen berichtet. Dies bestätigt die Komplikationsarmut und Verträglichkeit dieser Form der Echokardiographie. Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die TEE als invasive Untersuchung zwar seltene, aber teilweise schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen kann (Abdelaziz, Abdelgawad, Ramadan, & Osama, 2015; Callahan, Jones, Albon, & Mihalek, 2017; Cote & Denault, 2008). Daher muss auch vor der TEE, wie vor jedem Eingriff, durch den Untersucher eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die TEE trägt nicht nur zur Diagnosestellung bei, sondern dient außerdem der genauen anatomischen Lokalisation. Innerhalb unseres Patientenkollektivs fanden sich ausschließlich Personen mit nativen Herzklappen. Die IEs betraf in diesem Kollektiv jeweils nur das linke Herz (Mitral- oder Aortenklappe). Bei der Untersuchung eines Patientenkollektivs mit Nativklappenendokarditis stellten Reynolds et al. ein ähnliches Verhältnis fest: Unter 50 Erkrankten wurden 51 Vegetationen in der TEE identifiziert (Reynolds et al., 2003). 98 % dieser Vegetationen befanden sich entweder an der Mitral- oder an der Aortenklappe (vs. 100 % in dieser Arbeit). Jedoch wurde lediglich in einem Fall eine kombinierte Entzündung zweier Klappen festgestellt. Der Anteil dieser lag in dem hier untersuchten septischen Patientenkollektiv mit 20 % (n=3) wesentlich höher. Eine allgemeine Aufschlüsselung der anatomischen Gegebenheiten von Endokarditiden bei Sepsiserkrankten existiert nach Literaturrecherche nicht. Incani et al. untersuchten 2013 Patientinnen und Patienten mit Staphylokokkus aureus-Bakteriämie. Hierbei ergaben sich unter 36 die Herzklappen betreffenden IEs in 86,1 % Linksherzendokarditiden. Davon manifestierten sich 16 % an Mitral- und Aortenklappe gemeinsam (Incani et al., 2013). Weitergehende Untersuchungen müssen ergründen, ob ein Zusammenhang zwischen der Anzahl gemeinsam betroffener Klappen und einer Sepsis besteht.

Insgesamt wird deutlich, dass der Bildgebung bei Verdacht auf IE eine Schlüsselrolle zufällt. In den neuesten Leitlinien der ESC werden neben der TEE andere mögliche bildgebende Verfahren vorgestellt. Hierzu zählen die MRT, die CT sowie das <sup>18</sup>FDG-PET/CT (Habib et al., 2015). Insbesondere letzterer Bildgebung wird der Vorteil zugesprochen, dass es IEs, die durch die Duke-Kriterien als „mögliche IE“ interpretiert wurden, eindeutig zuordnen kann. Andererseits bieten alle drei Verfahren Nachteile hinsichtlich der Verfügbarkeit, insbesondere bei intensivstationär behandelten

Erkrankten, und finanzieller Natur. Die TEE ist ein auf der Intensivstation sogar bettseitig einsetzbares und demzufolge jederzeit verfügbares Instrument (Huttemann, 2006).

In der vorliegenden Studie lagen lediglich Patientinnen und Patienten mit nativen Herzklappen vor. Für diese wird durch die ESC die TEE und gegebenenfalls eine kardiale CT empfohlen, da für native Herzklappen noch keine Überlegenheit der moderneren bildgebenden Verfahren für die Diagnosestellung einer IE nachgewiesen werden konnte (Bruun, Habib, Thuny, & Sogaard, 2014; Erba et al., 2019; J. Yan et al., 2016).

## 5.2 Limitationen

Das retrospektive Design der vorliegenden Studie führte zu mehreren Limitationen.

Da die Daten nicht prospektiv gesammelt wurden, kam es an einigen Stellen in der Erhebung zu Lücken. Hierzu zählten insbesondere Laborparameter, die nicht erfasst wurden, sobald die Messung mehr als 24 Stunden vom erwünschten Messzeitpunkt abwich (vergleiche hierzu Kapitel 4.7). Durch die Aufnahme von Messwerten, die nicht direkt am Untersuchungs-, beziehungsweise Aufnahmetag erfasst wurden, konnten leicht vom realen Wert abweichende Ergebnisse entstehen.

Außerdem wurden besondere klinische Zeichen der IE (insbesondere bei den Erkrankten mit negativem TEE) möglicherweise nicht dokumentiert. Der Vergleich mit epidemiologischen Studien mit Bezug auf die Klinik der IE zeigt, dass diese klinischen Zeichen bei sorgfältiger Untersuchung und Dokumentation womöglich häufiger in die vorliegende Studie hätten aufgenommen werden können (Servy et al., 2014).

Des Weiteren konnten einige Parameter nur aktenanamnestisch erhoben werden. Dies traf insbesondere auf den GCS (im Rahmen der Erhebung des APACHE II- und SOFA-Scores) zu.

Eine weitere Limitation dieser Erhebung war die individuell teilweise große Zeitspanne zwischen Intensivaufnahme und Durchführung der TEE. Der SOFA- und APACHE II-Score wurden als Risikoscores für den Aufnahmetag lediglich am ersten intensivstationären Tag bestimmt. Teilweise lag zwischen Aufnahme- und Durchführungstag der TEE jedoch mehr als ein Monat. In diesem Zeitraum ist eine wesentliche Zustandsänderung der bzw. des Betroffenen möglich. Die Entwicklung der IE innerhalb dieser Zeit ist denkbar, sodass in diesem Fall mit Erhebung der Scores bei Aufnahme kein repräsentativer Vergleich zwischen den Erkrankten mit frühem bzw. spätem TEE möglich ist.

Weiterhin ist die vorliegende Arbeit in ihrer Aussagekraft bezüglich des Outcomes der Erkrankten limitiert. Es wurde erfasst, ob die Patientinnen und Patienten die Intensivstation lebend verließen oder verstarben. Einige Erkrankte mögen wenige Tage nach Verlassen der Intensivstation verstorben sein. Insbesondere die IE-Erkrankten wurden, sofern es ihr Zustand zuließ bzw. erforderte, nach positiver TEE häufig direkt in eine herzchirurgische Abteilung verlegt. Insgesamt ist demnach eine höhere Dunkelziffer an Verstorbenen zu erwarten als in den Ergebnissen angegeben wurde.

In der vorliegenden Studie wurden 108 Erkrankte erfasst. Auf Grund der Anzahl sowie der sehr kritischen Zustände der Patientinnen und Patienten wurden insbesondere bei der Erhebung der Entzündungsparameter durch die große Spannweite der Daten hohe Standardabweichungen erzielt. Diese bewirken bei der Berechnung statistischer Signifikanzen eine Tendenz zu nicht signifikanten Ergebnissen.

### 5.3 Fazit und Ausblick

Die vorliegenden Ergebnisse geben erstmalig Aufschluss über den Stellenwert der TEE innerhalb eines kritisch kranken Patientenkollektivs mit unklarem Sepsisfokus ohne gravierende kardiale Risikofaktoren für die IE.

Zwar sind die Konsequenzen der IE für die betroffenen Erkrankten im Sinne einer hohen Mortalität und Morbidität bekannt. Auch ist sich die Wissenschaft darüber einig, dass die Fokussuche bei Sepsis so schnell wie möglich abgeschlossen sein und so früh wie möglich eine Fokussanierung durchgeführt werden soll. Jedoch fehlt in den aktuellen Guidelines jegliche Anleitung zur Fokussuche bei unklarer Sepsis (Rhodes et al., 2017), im Speziellen ein Hinweis auf die Notwendigkeit der Durchführung einer TEE.

Infektiöse Ursachen sind mit einem Anteil von etwa einem Drittel nur eine von vier möglichen Ätiologien bei Fieber unklarer Genese (C. P. Liu et al., 2016; Roth & Basello, 2003). Dennoch steht man bei diesem Krankheitsbild vor einem ähnlichen Problem wie bei der Sepsis mit unklarem Fokus. Auch hier besteht keine einheitliche evidenzbasierte Handlungsempfehlung zum Eruiere des Fokus, jedoch existiert mehr Literatur zur Fokussuche bei Fieber unklarer Genese als bei der Sepsis. Im Allgemeinen ist man sich einig, dass, sofern möglich, eine ausführliche Anamnese am Beginn der Diagnostik stehen sollte. Es folgen laborchemische und mikrobiologische Methoden sowie ein Röntgen-Thorax und eine abdominelle CT. Mourad et al. empfehlen erst nach negativem Ausfallen einer Bildgebung mit Technetium-Tracer die Durchführung einer TEE

(Mourad et al., 2003) sofern die modifizierten Duke-Kriterien eine IE nicht ausschließen. Andere sprechen sich bei am ehesten infektiöser Ursache des unklaren Fiebers mit für die Endokarditis typischen Keimen in der Blutkultur bzw. bei erfolgtem operativem Klappenersatz in der Patientenanamnese für die Durchführung einer Echokardiographie aus (Cunha, 2007).

Diese Empfehlungen werden in Klinikleitfäden zuweilen auch für die Sepsis mit unklarem Fokus übernommen. In „Klinische Notfälle griffbereit“ misst der Autor der TEE einen verhältnismäßig hohen Stellenwert bei und erwähnt die TEE als diagnostische Methode zur primären Fokussuche (Frimmel, 2018). Auch die Leitfäden orientieren sich an aktuellen Studien, allerdings wäre ein Handlungsalgorithmus für die Diagnostik der unklaren Sepsis im Rahmen internationaler Guidelines wünschenswert.

Im Rahmen dieser Studie konnte mit Hilfe der TEE, also einer risikoarmen, jederzeit verfügbaren und innerhalb eines kurzen Zeitraums durchführbaren Untersuchung, bei 13,9 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine IE erkannt und eine entsprechende Therapie begonnen werden. Damit wurden nicht nur die Komplikationen der Endokarditis, sondern auch der Sepsis eingedämmt, wenn nicht verhindert. Die frühe Durchführung der TEE war für das Gesamtkollektiv mit einer statistisch nachweislich reduzierten Mortalität assoziiert ( $p=0,001$ ).

Die Anzahl der IE-Erkrankten sagt aus, dass die IE bei unklarer Sepsis auch bei fehlenden Hochrisikofaktoren ein häufiges Krankheitsbild ist, das nicht unterschätzt werden darf, da die Mortalität höher ist als bei Patientinnen und Patienten mit anderem Sepsisfokus.

Die TEE ist unter den Sepsiserkrankten von hohem diagnostischem Wert. Weder Risikoscores noch Entzündungsparameter lassen sich statistisch nachweisbar als Abgrenzungsmerkmal zu anderen Fokussen bei Sepsis heranziehen. Andere Studien und Tendenzen im Mittelwertvergleich unserer Ergebnisse konnten zeigen, dass das Procalcitonin das Potenzial zur Abgrenzung birgt, jedoch müssen weitere Erhebungen diesen Zusammenhang noch statistisch belegen.

Auch die Ergebnisse der Blutkulturen weisen nicht mit Bestimmtheit auf das Vorliegen einer IE hin, da unter septischen Erkrankten ähnliche Keimspektren wie unter IE-Erkrankten vorliegen können. Gleichwohl sollte das Vorliegen einer positiven Blutkultur und insbesondere der Nachweis grampositiver Bakterien darin aufmerksam machen. Jedoch kann auch an dieser Stelle nur mit einem bildgebenden Verfahren eine IE bestätigt bzw. ausgeschlossen werden.

Allein die modifizierten Duke-Kriterien schienen in der Lage, die Sepsispatientinnen und -patienten mit IE von denen mit anderem Fokus zu unterscheiden. Insbesondere für die Kriterien Prädisposition und vaskuläre Komplikationen konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zum Sepsisfokus festgestellt werden. Problematisch ist die Anwendung der modifizierten Duke-Kriterien bei septischen Erkrankten deswegen, weil die restlichen Nebenkriterien häufig auch auf Betroffene mit anderem Fokus als die IE zutreffen und dahingehend wenig spezifisch sind. Dadurch ergibt sich eine geraume Anzahl an als „wahrscheinlich“ eingestufte Endokarditiden, die letztlich weiterer Diagnostik bedürfen. Ließ man außerdem die Ergebnisse der TEE außen vor, wie in der vorliegenden Arbeit zu Testzwecken geschehen, so wurden einige tatsächlich an IE Erkrankte als „ausgeschlossen“ identifiziert. Es wäre fatal, würde man diesem Ergebnis keine TEE mehr anschließen.

Es bleibt demnach festzuhalten, dass die TEE innerhalb der modifizierten Duke-Kriterien insbesondere bei unklarer Sepsis eine zentrale Rolle einnimmt.

Diese Rolle wurde im Speziellen für Patientinnen und Patienten mit nativen Herzklappen bestätigt. Bei diesen empfehlen die Guidelines der ESC bei fraglicher Erstdiagnostik die Durchführung einer TEE und nur bei unklaren Ergebnissen der TEE die Untersuchung des Herzens per kardialer CT (Habib et al., 2015). Andere bildgebende Verfahren konnten sich gegen die seit den 1980er Jahren eingesetzte TEE bisher nicht durchsetzen (Erba et al., 2019).

Innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs wurde die TEE im Schnitt nach 12,5 Tagen durchgeführt. Laut Studien verschlechtert sich das Outcome der Betroffenen, wenn die Fokussanierung nicht innerhalb der ersten sechs Stunden nach Diagnosestellung beginnt (Bloos et al., 2014), die Sepsis-Guidelines empfehlen den fokuszentrierten Therapiebeginn binnen zwölf Stunden (Rhodes et al., 2017).

Die vorliegende Studie wurde in einem Universitätsklinikum der dritten Versorgungsstufe durchgeführt. Weitere Studien können klären, ob auch in anderen Intensivstationen die Latenz zwischen Aufnahme und TEE-Durchführung eine ähnliche Zeitspanne aufweist. Jedoch ist anhand der vorliegenden Ergebnisse anzunehmen, dass die IE als bei Sepsis sehr seltene Diagnose teils außer Acht gelassen wird und dies zu einer Verzögerung der entsprechenden Diagnostik führt.

Diese Arbeit kann nur als Grundstein für aufbauende Studien angesehen werden. Weiterführende Studien mit größerem Patientenkollektiv könnten zeigen, zu welchem Zeitpunkt genau die TEE während der Fokussuche durchgeführt werden sollte, um die

Mortalität zu verringern. Weiterhin wäre die gesundheitliche Weiterentwicklung des Erkrankten zum Erheben einer Langzeitprognose nach Sepsis mit unklarem Fokus von Interesse.

Wünschenswert wäre letztlich eine einheitliche Handlungsempfehlung für Kliniker zur Fokussuche bei unklarer Sepsis im Rahmen der Sepsis-Guidelines. Hierbei muss auch der Stellenwert anderer diagnostischer Verfahren bedacht werden. Welche Rolle diese Diagnostika spielen, sollte Gegenstand weiterführender Forschung werden, um Ärztinnen und Ärzten evidenzbasierte Handlungsempfehlungen an die Hand geben zu können, an denen sie sich in diesen zeitkritischen Situationen orientieren können.

Natürlich erscheint es sinnvoll, wie in der Klinik bereits angewandt, bei unklarer Sepsis und fehlenden speziellen Risikofaktoren zunächst die häufigen Fokusse (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfekt, abdomineller Fokus) auszuschließen, und erst danach Seltenerer in Betracht zu ziehen. Die TEE sollte bei weiterhin unklarem Fokus nach Möglichkeit jedoch nicht erst mit großer zeitlicher Latenz nach Diagnosestellung der unklaren Sepsis durchgeführt werden. Die Endokarditisleitlinie der ESC aus dem Jahr 2015 gibt zu verstehen, dass die TEE anderen diagnostischen Bildgebungen bei Nativklappenendokarditis in der Primärdiagnostik überlegen ist. Dies wird auch durch die vorliegende Studie deutlich: Die TEE verfügt über beste diagnostische Möglichkeiten und ist auf medizinischen Intensivstationen im Rahmen der Fokussuche bei unklarer Sepsis insbesondere bei Patientinnen und Patienten ohne ausgeprägtes kardiales Risikoprofil für die infektiöse Endokarditis von unverzichtbarem Wert.

## 6 Zusammenfassung

Anhand dieser Studie wurde erstmalig der Stellenwert der transösophagealen Echokardiographie (TEE) bei Patientinnen und Patienten mit unklarem Sepsisfokus und maximal intermediärem Risiko für die infektiöse Endokarditis (IE) auf der medizinischen Intensivstation eruiert.

Die IE ist ein seltener aber mit hoher Mortalität und Morbidität behafteter Fokus bei Sepsis. Die TEE stellt als komplikationsarme und insbesondere im intensivstationären Setting jederzeit verfügbare Untersuchungsmethode den Goldstandard zur Diagnosestellung der IE dar, jedoch findet diese keinerlei Erwähnung in den aktuellen Sepsis-Guidelines.

Eine Fokussanierung wird innerhalb der ersten 12 Stunden nach Aufnahme empfohlen. In der vorliegenden Arbeit erhielten die Erkrankten die TEE im Durchschnitt nach 12,5 Tagen, was insbesondere an der hohen Rate negativer Blutkulturen bei Aufnahme liegen könnte. Bei 13,9 % (n=15 von insgesamt 108 Untersuchten) des Kollektivs ergab die Untersuchung ein positives Ergebnis bezüglich der Verdachtsdiagnose IE. Die Diskrepanz macht deutlich, dass der Stellenwert der IE als Fokus bei unklarer Sepsis unterschätzt wird.

Die modifizierten Duke-Kriterien haben zur Unterscheidung der septischen Personen ohne TEE nur orientierenden Wert, da die Sepsis und die IE Überschneidungen in ihrer Klinik aufweisen. Aus diesem Grund wurden einerseits viele Erkrankte ohne IE als „mögliche“ IE bewertet, andererseits wurde fünfmal bei letztlich bestehender IE vor der TEE-Durchführung die Wertung einer „ausgeschlossenen“ IE vergeben.

Außer der modifizierten Duke-Kriterien ( $p < 0,001$ ), zu denen das Ergebnis der TEE somit einen wichtigen Beitrag leistet, unterschieden sich die Endokarditiserkrankten in keiner anderen klinischen oder laborchemischen Untersuchungsmethode von den Patientinnen und Patienten mit anderem Sepsisfokus. Lediglich ein häufigeres Vorkommen von positiven Blutkulturen ( $p = 0,028$ ) konnte unter dem IE-Kollektiv nachgewiesen werden. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen dem Durchführungstag der TEE und der Mortalität festgestellt werden: Je früher die Betroffenen ihre TEE erhielten, desto geringer war die Mortalität ( $p = 0,001$ ). Für diesen Zusammenhang ist jedoch ein Selektionsbias nicht auszuschließen.

Zusammenfassend geht aus dieser Arbeit hervor, dass die TEE im intensivstationären Setting zur Identifikation einer IE auch bei Erkrankten ohne hohes kardiales Risiko bei unklarem Sepsisfokus zweifelsohne einen hohen Stellenwert hat. Dieser begründet sich

im häufigen Auftreten der IE bei unklarer Sepsis, dem im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren hohen diagnostischen Gewinn, der für die Betroffenen relativ risikoarmen Anwendbarkeit und Verfügbarkeit auf der Intensivstation sowie den für die Patientinnen und Patienten abwendbaren Konsequenzen, die aus der IE für sie entstehen können.

Es sollte nie außer Acht gelassen werden, dass die TEE ein ausschlaggebender Beitrag in der Diagnostik der unklaren Sepsis sein kann, der es vermag, zwischen Überleben und Versterben eines jeden septischen Menschen zu entscheiden.

## Anhang

### Zu 2.2.1: Errechnung des APACHE II-Scores nach Knaus et al. (Knaus et al., 1985)]

Der APACHE II-Score (s) nach Knaus et al. ergibt sich als die Summe aus den Teilen A, B und C (Knaus et al., 1985):

$$s = \text{Teil A} + \text{Teil B} + \text{Teil C}$$

Um das Mortalitätsrisiko während des Krankenhausaufenthaltes (R) für jeden einzelnen Studienteilnehmenden einzuschätzen, wurde von Knaus et al. eine weiterführende Berechnung vorgeschlagen:

$$\ln\left(\frac{R}{1-R}\right) = -3,517 + (s \times 0,146) + d$$

Die Variable d steht hierbei für die diagnostische Kategorie der Aufnahmediagnose, also für einen Wert, der von Knaus et al. 1985 festgelegt wurde und im Anhang der Erstbeschreibung des APACHE II-Scores ablesbar ist (Knaus et al., 1985).

Sofern die oder der Betroffene nach einer Operation mit Notfallindikation auf die Intensivstation aufgenommen wurde, wird der Formel ein vierter Summand  $d=0,603$  hinzugefügt. Je höher schließlich das sich ergebende R, desto höher das Mortalitätsrisiko der Patientin bzw. des Patienten.

Üblicherweise wird in Studien lediglich die errechnete Summe s als Ergebnis des APACHE II-Scores angegeben. Auch anhand dieser lässt sich das Mortalitätsrisiko der Untersuchten einschätzen. Nach Knaus et al. ergeben sich folgende Korrelationen:

Punktzahl (s)	Mortalitätsrisiko	
	keine Operation (%)	postoperativ (%)
0 – 4	4	1
5 – 9	8	3
10 – 14	15	7
15 – 19	25	12
20 – 24	40	30
25 – 29	55	39
30 – 34	73	73
>34	85	88

*Tabelle 13: Interpretation des APACHE II-Scores*

Es handelt sich um gerundete Prozentangaben nach Knaus et al. (Knaus et al., 1985).

#### Zu 4.3: Die modifizierten Duke-Kriterien

Dieser Anhang dient als Interpretationshilfe für die Tabellen 5 und 6. Die Ergebnisse der modifizierten Duke-Kriterien („Resultat“) wurden für Tabelle 5 zur vereinfachten tabellarischen Darstellung wie folgt numerisch verschlüsselt.

- 1...definitive IE
- 2...wahrscheinliche IE
- 3...ausgeschlossene IE

Je geringer demnach die Punktzahl im Unterpunkt „Resultat“ in den Tabellen 5 und 6, desto wahrscheinlicher lag anhand der modifizierten Duke-Kriterien nach Li et al. eine IE vor.

In Tabelle 6 ändert sich die Nomenklatur geringfügig, da hier die „Resultate“ der modifizierten Duke-Kriterien unter Ausschluss der TEE-Ergebnisse dargestellt wurden. Dies soll der Veranschaulichung des Wertes der TEE-Ergebnisse innerhalb der modifizierten Duke-Kriterien dienen.

Da dies lediglich im Kontext dieser Studie geschieht und nicht offiziell vorgesehen ist, wird im Text und Abbildung 1 anstatt einer „ausgeschlossenen IE“ von einer „unwahrscheinlichen IE“ gesprochen. Insofern gilt für Tabelle 6 folgende Nomenklatur:

- 1...definitive IE
- 2...wahrscheinliche IE
- 3...unwahrscheinliche IE

In Abbildung 1 wurden beide Gruppen gegenübergestellt, daher finden beide Nomenklaturen Einschluss.

## Literaturverzeichnis

- Abdelaziz, A., Abdelgawad, A., Ramadan, M. M., & Osama, M. (2015). A new complication of transesophageal echocardiography: Pulmonary embolization of a right atrial myxoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *149*(5), e79-81. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.01.027
- Afonso, L., Kottam, A., Reddy, V., & Penumetcha, A. (2017). Echocardiography in Infective Endocarditis: State of the Art. *Curr Cardiol Rep*, *19*(12), 127. doi:10.1007/s11886-017-0928-9
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, *29*(7), 1303-1310. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>
- Arbeit, R. D., & Nelles, M. J. (1987). Capsular polysaccharide antigenemia in rats with experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*, *155*(2), 242-246. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3805763>
- Azuhata, T., Kinoshita, K., Kawano, D., Komatsu, T., Sakurai, A., Chiba, Y., & Tanjho, K. (2014). Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care*, *18*(3), R87. doi:10.1186/cc13854
- Baddour, L. M. (1994). Virulence factors among gram-positive bacteria in experimental endocarditis. *Infect Immun*, *62*(6), 2143-2148. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188334>
- Barkhausen, J., Stoblen, F., Dominguez-Fernandez, E., Henseke, P., & Muller, R. D. (1999). Impact of CT in patients with sepsis of unknown origin. *Acta Radiol*, *40*(5), 552-555. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485247>
- Berlot, G., Calderan, C., Fiorenza, C., Cappelli, D., Addesa, S., & Bussani, R. (2014). Infective and non-infective endocarditis in critically ill patients: a clinical-pathological study. *Intern Emerg Med*, *9*(7), 773-778. doi:10.1007/s11739-014-1054-y

- Bloos, F., Thomas-Rüddel, D., Rüddel, H., Engel, C., Schwarzkopf, D., Marshall, J. C., . . . Group, f. t. M. S. (2014). Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Critical Care*, *18*(2), R42. doi:10.1186/cc13755
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., . . . Sibbald, W. J. (1992). 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*, *101*(6), 1644-1655. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303622>
- Braber, A., & van Zanten, A. R. (2010). Unravelling post-ICU mortality: predictors and causes of death. *Eur J Anaesthesiol*, *27*(5), 486-490. doi:10.1097/EJA.0b013e3283333aac
- Brandao, T. J., Januario-da-Silva, C. A., Correia, M. G., Zappa, M., Abrantes, J. A., Dantas, A. M., . . . Lamas, C. C. (2017). Histopathology of valves in infective endocarditis, diagnostic criteria and treatment considerations. *Infection*, *45*(2), 199-207. doi:10.1007/s15010-016-0953-4
- Brodská, H., Malicková, K., Adamková, V., Benáková, H., Státná, M. M., & Zima, T. (2013). Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*, *13*(3), 165-170. doi:10.1007/s10238-012-0191-8
- Bruun, N. E., Habib, G., Thuny, F., & Sogaard, P. (2014). Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J*, *35*(10), 624-632. doi:10.1093/eurheartj/eh274
- Callahan, S. J., Jones, R. M., Albon, D., & Mihalek, A. D. (2017). A case of massive hemoptysis following transesophageal echocardiogram. *Respir Med Case Rep*, *21*, 142-144. doi:10.1016/j.rmcr.2017.04.020
- Cecchi, E., Trincherò, R., Imazio, M., Forno, D., Dal Conte, I., Lipani, F., . . . Piedmont Infective Endocarditis Study, G. (2005). Are the Duke criteria really useful for the early bedside diagnosis of infective endocarditis? Results of a prospective multicenter trial. *Ital Heart J*, *6*(1), 41-48. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15773272>
- Chu, V. H., Cabell, C. H., Benjamin, D. K., Jr., Kuniholm, E. F., Fowler, V. G., Jr., Engemann, J., . . . Wang, A. (2004). Early predictors of in-hospital death

- in infective endocarditis. *Circulation*, 109(14), 1745-1749.  
doi:10.1161/01.CIR.0000124719.61827.7F
- Cote, G., & Denault, A. (2008). Transesophageal echocardiography-related complications. *Can J Anaesth*, 55(9), 622-647. doi:10.1007/BF03021437
- Cunha, B. A. (2007). Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am*, 21(4), 1137-1187, xi.  
doi:10.1016/j.idc.2007.09.004
- Dahl, A., Lauridsen, T. K., Arpi, M., Sorensen, L. L., Ostergaard, C., Sogaard, P., & Bruun, N. E. (2016). Risk Factors of Endocarditis in Patients With Enterococcus faecalis Bacteremia: External Validation of the NOVA Score. *Clin Infect Dis*, 63(6), 771-775. doi:10.1093/cid/ciw383
- Davido, B., Moussiegt, A., Dinh, A., Senard, O., Deconinck, L., Auzel, O., . . . Salomon, J. (2017). Contribution of echocardiography in the diagnosis of definitive infective endocarditis: the infectious disease specialist's point of view. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36(12), 2329-2334.  
doi:10.1007/s10096-017-3064-y
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R., . . . Critical Care, M. (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36(1), 296-327. doi:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., . . . Moreno, R. (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41(2), 580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af
- Durack, D. T., Beeson, P. B., & Petersdorf, R. G. (1973). Experimental bacterial endocarditis. 3. Production and progress of the disease in rabbits. *Br J Exp Pathol*, 54(2), 142-151. Retrieved from  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4700697>
- Durack, D. T., Lukes, A. S., & Bright, D. K. (1994). New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med*, 96(3), 200-209.
- Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H. G., Brunkhorst, R., Gerlach, H., Grond, S., . . . Reinhart, K. (2007). Epidemiology of sepsis in Germany: results from a

- national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 33(4), 606-618. doi:10.1007/s00134-006-0517-7
- Erba, P. A., Pizzi, M. N., Roque, A., Salaun, E., Lancellotti, P., Tornos, P., & Habib, G. (2019). Multimodality Imaging in Infective Endocarditis: An Imaging Team Within the Endocarditis Team. *Circulation*, 140(21), 1753-1765. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040228
- Evran, T., Serin, S., Gurses, E., & Sungurtekin, H. (2016). Various scoring systems for predicting mortality in Intensive Care Unit. *Niger J Clin Pract*, 19(4), 530-534. doi:10.4103/1119-3077.183307
- Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Melot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*, 286(14), 1754-1758.
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., . . . International Forum of Acute Care, T. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(3), 259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
- Fowler, V. G., Jr., Li, J., Corey, G. R., Boley, J., Marr, K. A., Gopal, A. K., . . . Ryan, T. (1997). Role of echocardiography in evaluation of patients with Staphylococcus aureus bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol*, 30(4), 1072-1078. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9316542>
- Frimmel, M. (2018). *Klinische Notfälle griffbereit. Internistische Akutsituationen auf einen Blick* (Vol. 4). Stuttgart: Schattauer.
- Garcia, Y. A., Quintero, L., Singh, K., Lakticova, V., Iakovou, A., Koenig, S. J., . . . Mayo, P. H. (2017). Feasibility, Safety, and Utility of Advanced Critical Care Transesophageal Echocardiography Performed by Pulmonary/Critical Care Fellows in a Medical ICU. *Chest*, 152(4), 736-741. doi:10.1016/j.chest.2017.06.029
- Guo, S. Y., Zhou, Y., Hu, Q. F., Yao, J., & Wang, H. (2015). Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*, 349(6), 499-504. doi:10.1097/MAJ.0000000000000477
- Habib, G. (2006). Management of infective endocarditis. *Heart*, 92(1), 124-130. doi:10.1136/hrt.2005.063719

- Habib, G., Derumeaux, G., Avierinos, J. F., Casalta, J. P., Jamal, F., Volot, F., . . . Luccioni, R. (1999). Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*, *33*(7), 2023-2029. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362209>
- Habib, G., Erba, P. A., Iung, B., Donal, E., Cosyns, B., Laroche, C., . . . Investigators, E.-E. (2019). Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*, *40*(39), 3222-3232. doi:10.1093/eurheartj/ehz620
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., . . . Zamorano, J. L. (2016). [2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*, *17*(4), 277-319. doi:10.1714/2214.23904
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorno, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., . . . Group, E. S. C. S. D. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*, *36*(44), 3075-3128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
- Harris, R. L., Musher, D. M., Bloom, K., Gathe, J., Rice, L., Sugarman, B., . . . Young, E. J. (1987). Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med*, *147*(11), 1895-1906. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3314762>
- Herold, G. e. a. (Ed.) (2018). *Innere Medizin 2019*. Köln: Herold, Gerd (Verlag).
- Hilberath, J. N., Oakes, D. A., Shernan, S. K., Bulwer, B. E., D'Ambra, M. N., & Eltzhig, H. K. (2010). Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, *23*(11), 1115-1127; quiz 1220-1111. doi:10.1016/j.echo.2010.08.013
- Hsu, K. H., Ben, R. J., Shiang, J. C., & Feng, N. H. (2003). Pseudomonas aeruginosa endocarditis associated with endophthalmitis caused by arteriovenous fistula and graft infection. *J Chin Med Assoc*, *66*(10), 617-620. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14703280>

- Huttemann, E. (2006). Transoesophageal echocardiography in critical care. *Minerva Anesthesiol*, 72(11), 891-913. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095988>
- Huttemann, E., Schelenz, C., Kara, F., Chatzinikolaou, K., & Reinhart, K. (2004). The use and safety of transoesophageal echocardiography in the general ICU -- a minireview. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48(7), 827-836. doi:10.1111/j.0001-5172.2004.00423.x
- Inceni, A., Hair, C., Purnell, P., O'Brien, D. P., Cheng, A. C., Appelbe, A., & Athan, E. (2013). Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32(8), 1003-1008. doi:10.1007/s10096-013-1838-4
- Iung, B., & Vahanian, A. (2014). Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*, 30(9), 962-970. doi:10.1016/j.cjca.2014.03.022
- Iversen, K., Ihlemann, N., Gill, S. U., Madsen, T., Elming, H., Jensen, K. T., . . . Bundgaard, H. (2019). Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*, 380(5), 415-424. doi:10.1056/NEJMoa1808312
- Jereb, M., Kotar, T., Jurca, T., & Lejko Zupanc, T. (2009). Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis. *Intern Emerg Med*, 4(3), 221-226. doi:10.1007/s11739-009-0245-4
- K. Friedberg, C., Gross, L., & Wallach, K. (1936). Non-bacterial Thrombotic Endocarditis Associated with Prolonged Fever, Arthritis, Inflammation of Serous Membranes and Widespread Vascular Lesions. *Arch Intern Med*, 58(4), 662-684.
- Kaukonen, K. M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., & Bellomo, R. (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*, 311(13), 1308-1316. doi:10.1001/jama.2014.2637
- Khatib, R., & Sharma, M. (2013). Echocardiography is dispensable in uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Medicine (Baltimore)*, 92(3), 182-188. doi:10.1097/MD.0b013e318294a710
- Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R., & Vattanavanit, V. (2019). Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting

- mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Heart Lung*, 48(3), 240-244. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.02.005
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818-829.
- Knaus, W. A., Wagner, D. P., Draper, E. A., Zimmerman, J. E., Bergner, M., Bastos, P. G., . . . et al. (1991). The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*, 100(6), 1619-1636.
- Knudsen, J. B., Fuursted, K., Petersen, E., Wierup, P., Molgaard, H., Poulsen, S. H., & Egeblad, H. (2010). Procalcitonin in 759 patients clinically suspected of infective endocarditis. *Am J Med*, 123(12), 1121-1127. doi:10.1016/j.amjmed.2010.07.018
- Kocazeybek, B., Kucukoglu, S., & Oner, Y. A. (2003). Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy*, 49(1-2), 76-84. doi:10.1159/000069777
- Lackner, K. J., & Peetz, D. (2019). Laktat. In A. M. Gressner & T. Arndt (Eds.), *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* (pp. 1425-1426). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Le, V., & Gill, S. (2010). Serious complications after infective endocarditis. *Dan Med Bull*, 57(10), A4192. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040681>
- Lehman, K. D., & Thiessen, K. (2015). Sepsis guidelines: Clinical practice implications. *Nurse Pract*, 40(6), 1-6. doi:10.1097/01.NPR.0000465120.42654.86
- Leroy, O., Georges, H., Devos, P., Bitton, S., De Sa, N., Dedrie, C., . . . Preau, S. (2015). Infective endocarditis requiring ICU admission: epidemiology and prognosis. *Ann Intensive Care*, 5(1), 45. doi:10.1186/s13613-015-0091-7
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., . . . International Sepsis Definitions, C. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29(4), 530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x

- Li, J. S., Sexton, D. J., Mick, N., Nettles, R., Fowler, V. G., Jr., Ryan, T., . . . Corey, G. R. (2000). Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, *30*(4), 633-638.  
doi:10.1086/313753
- Li, K., Zhang, F. E., Wang, A. P., & Zhu, G. F. (2016). [The clinical feature and microbiological etiology of patients with infective endocarditis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, *55*(10), 774-778. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.10.010
- Lipinska-Gediga, M. (2016). Coagulopathy in sepsis - a new look at an old problem. *Anaesthesiol Intensive Ther*, *48*(5), 352-359.  
doi:10.5603/AIT.a2016.0051
- Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S. E., Daum, R. S., Fridkin, S. K., Gorwitz, R. J., . . . Chambers, H. F. (2011). Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*, *52*(3), 285-292. doi:10.1093/cid/cir034
- Liu, C. P., Liu, Z. Y., Liu, J. P., Kang, Y., Mao, C. S., & Shang, J. (2016). Diagnostic Value of Common Inflammatory Markers on Fever of Unknown Origin. *Jpn J Infect Dis*, *69*(5), 378-383. doi:10.7883/yoken.JJID.2015.470
- Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Sasser, H. C., Fox, P. C., Paster, B. J., & Bahrani-Mougeot, F. K. (2008). Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*, *117*(24), 3118-3125.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524
- Markgraf, R., Deuschinoff, G., Pientka, L., & Scholten, T. (2000). Comparison of acute physiology and chronic health evaluations II and III and simplified acute physiology score II: a prospective cohort study evaluating these methods to predict outcome in a German interdisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med*, *28*(1), 26-33. Retrieved from  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10667495>
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, *348*(16), 1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139
- Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, *5*(1), 4-11. doi:10.4161/viru.27372

- Montealegre, M. C., Singh, K. V., Somarajan, S. R., Yadav, P., Chang, C., Spencer, R., . . . Murray, B. E. (2016). Role of the Emp Pilus Subunits of *Enterococcus faecium* in Biofilm Formation, Adherence to Host Extracellular Matrix Components, and Experimental Infection. *Infect Immun*, *84*(5), 1491-1500. doi:10.1128/IAI.01396-15
- Mourad, O., Palda, V., & Detsky, A. S. (2003). A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med*, *163*(5), 545-551. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12622601>
- Mueller, C., Huber, P., Laifer, G., Mueller, B., & Perruchoud, A. P. (2004). Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation*, *109*(14), 1707-1710. doi:10.1161/01.CIR.0000126281.52345.52
- Munoz, P., Kestler, M., De Alarcon, A., Miro, J. M., Bermejo, J., Rodriguez-Abella, H., . . . Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en, E. (2015). Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, *94*(43), e1816. doi:10.1097/MD.0000000000001816
- Murdoch, D. R., Corey, G. R., Hoen, B., Miro, J. M., Fowler, V. G., Jr., Bayer, A. S., . . . International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study, I. (2009). Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*, *169*(5), 463-473. doi:10.1001/archinternmed.2008.603
- Nadji, G., Rusinaru, D., Remadi, J. P., Jeu, A., Sorel, C., & Tribouilloy, C. (2009). Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail*, *11*(7), 668-675. doi:10.1093/eurjhf/hfp077
- Naqvi, T. Z., Rafie, R., & Ghalichi, M. (2010). Real-time 3D TEE for the diagnosis of right-sided endocarditis in patients with prosthetic devices. *JACC Cardiovasc Imaging*, *3*(3), 325-327. doi:10.1016/j.jcmg.2009.11.011
- Osler, W. (1896). The study of the fevers of the south. *Journal of the American Medical Association*, *XXVI*(21), 999-1004. doi:10.1001/jama.1896.02430730001001

- Pessinaba, S., Kane, A., Ndiaye, M. B., Mbaye, A., Bodian, M., Dia, M. M., . . . Ba, S. A. (2012). Vascular complications of infective endocarditis. *Med Mal Infect*, 42(5), 213-217. doi:10.1016/j.medmal.2012.03.001
- Peters, P. J., Harrison, T., & Lennox, J. L. (2006). A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis*, 6(11), 742-748. doi:10.1016/S1473-3099(06)70631-4
- Reynolds, H. R., Jagen, M. A., Tunick, P. A., & Kronzon, I. (2003). Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr*, 16(1), 67-70. doi:10.1067/mje.2003.43
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., . . . Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43(3), 304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
- Roth, A. R., & Basello, G. M. (2003). Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician*, 68(11), 2223-2228. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14677667>
- Salaun, E., & Habib, G. (2018). Beyond Standard Echocardiography in Infective Endocarditis: Computed Tomography, 3-Dimensional Imaging, and Multi-Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 11(3), e007626. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.007626
- Schmoch, T., Bernhard, M., Uhle, F. et al. . (2017). Neue SEPSIS-3-Definition. *Anaesthesist*, 66(8), 8. doi:<https://doi.org/10.1007/s00101-017-0316-2>
- Schölmerich P., G. R., Jahn D. (1970). *Lehrbuch der Inneren Medizin*. S. 285 ff.: Schattauer, Stuttgart.
- Sekar, P., Johnson, J. R., Thurn, J. R., Drekonja, D. M., Morrison, V. A., Chandrashekhar, Y., . . . Filice, G. A. (2017). Comparative Sensitivity of Transthoracic and Transesophageal Echocardiography in Diagnosis of Infective Endocarditis Among Veterans With Staphylococcus aureus Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*, 4(2), ofx035. doi:10.1093/ofid/ofx035
- SepNet Critical Care Trials, G. (2016). Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*, 42(12), 1980-1989. doi:10.1007/s00134-016-4504-3

- Servy, A., Valeyrie-Allanore, L., Alla, F., Lechiche, C., Nazeyrollas, P., Chidiac, C., . . . Association Pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse Study, G. (2014). Prognostic value of skin manifestations of infective endocarditis. *JAMA Dermatol*, *150*(5), 494-500.  
doi:10.1001/jamadermatol.2013.8727
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., . . . Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, *315*(8), 762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., . . . Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- Takeda, H., Muro, T., Saito, T., Hyodo, E., Ehara, S., Hanatani, A., . . . Yoshiyama, M. (2013). Diagnostic accuracy of transthoracic and transesophageal echocardiography for the diagnosis of bicuspid aortic valve: comparison with operative findings. *Osaka City Med J*, *59*(2), 69-78. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24575582>
- Tanis, W., Teske, A. J., van Herwerden, L. A., Chamuleau, S., Meijboom, F., Budde, R. P., & Cramer, M. J. (2015). The additional value of three-dimensional transesophageal echocardiography in complex aortic prosthetic heart valve endocarditis. *Echocardiography*, *32*(1), 114-125.  
doi:10.1111/echo.12602
- Thuny, F., Avierinos, J. F., Tribouilloy, C., Giorgi, R., Casalta, J. P., Milandre, L., . . . Habib, G. (2007). Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J*, *28*(9), 1155-1161.  
doi:10.1093/eurheartj/ehm005
- Thuny, F., Di Salvo, G., Belliard, O., Avierinos, J. F., Pergola, V., Rosenberg, V., . . . Habib, G. (2005). Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation*, *112*(1), 69-75.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155
- Tian, H. C., Zhou, J. F., Weng, L., Hu, X. Y., Peng, J. M., Wang, C. Y., . . . for China Critical Care Clinical Trials, G. (2019). Epidemiology of Sepsis-3 in a

- sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. *Chin Med J (Engl)*, 132(17), 2039-2045.  
doi:10.1097/CM9.0000000000000392
- Tornos, P., Iung, B., Permanyer-Miralda, G., Baron, G., Delahaye, F., Gohlke-Barwolf, C., . . . Vahanian, A. (2005). Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart*, 91(5), 571-575.  
doi:10.1136/hrt.2003.032128
- Tseng, J. R., Chen, K. Y., Lee, M. H., Huang, C. T., Wen, Y. H., & Yen, T. C. (2013). Potential usefulness of FDG PET/CT in patients with sepsis of unknown origin. *PLoS One*, 8(6), e66132. doi:10.1371/journal.pone.0066132
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., . . . Thijs, L. G. (1996). 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*, 22(7), 707-710.  
Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8844239>
- Viscount, H. B., Munro, C. L., Burnette-Curley, D., Peterson, D. L., & Macrina, F. L. (1997). Immunization with FimA protects against *Streptococcus parasanguis* endocarditis in rats. *Infect Immun*, 65(3), 994-1002.  
Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9038308>
- Wester, A. L., Dunlop, O., Melby, K. K., Dahle, U. R., & Wyller, T. B. (2013). Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis*, 13, 346. doi:10.1186/1471-2334-13-346
- Yan, J., Zhang, C., Niu, Y., Yuan, R., Zeng, X., Ge, X., . . . Peng, X. (2016). The role of 18F-FDG PET/CT in infectious endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 54(5), 337-342.  
doi:10.5414/CP202569
- Yan, S. T., Sun, L. C., Jia, H. B., Gao, W., Yang, J. P., & Zhang, G. Q. (2017). Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*, 35(4), 579-583.  
doi:10.1016/j.ajem.2016.12.017
- Zaqout, A., Mohammed, S., Thapur, M., Al-Soub, H., Al-Maslamani, M. A., Al-Khal, A., & Omrani, A. S. (2020). Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in Qatar. *Qatar Med J*, 2020(2), 24.  
doi:10.5339/qmj.2020.24

- Zhou, Y., Wilkinson, S. R., Cain, M., Litovsky, S. H., & Reilly, S. D. (2012). A 12-Year Autopsy Review of Infective Endocarditis. *American Journal of Clinical Pathology*, 138(suppl\_2), A260-A260.  
doi:10.1093/ajcp/138.suppl2.14
- Zimmerman, J. E., Kramer, A. A., McNair, D. S., & Malila, F. M. (2006). Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*, 34(5), 1297-1310. doi:10.1097/01.ccm.0000215112.84523.f0

## Liste der Vorveröffentlichungen

Hiermit erkläre ich, dass Teile der vorliegenden Arbeit bereits im Rahmen von Postervorstellungen vorveröffentlicht wurden:

*16. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin*

Titel: Stellenwert der transösophagealen Echokardiografie bei nicht kardiologischen medizinischen Intensivpatienten ohne vorbestehende Herzerkrankung mit unklarem Sepsisfokus

Autor(en): Charlotta Ditges, Roland M Schmid, Wolfgang Huber, Tobias Lahmer

Tag der Veröffentlichung: 02.12.2016

*ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) LIVES DIGITAL 2020*

Titel: Role of transesophageal echocardiography in non-cardiac medical intensive care patients with sepsis of an unknown origin without preknown heart disease

Autor(en): C. Ditges, R. M. Schmid, W. Huber, T. Lahmer

Tag der Veröffentlichung: 06.12.2020

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten für ihre Unterstützung danken.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Tobias Lahmer, der mir dieses Thema überlassen hat und mir jederzeit bei Fragen hilfsbereit und geduldig zur Seite stand. Er ermutigte mich zu einem Vortrag im Rahmen des Kongresses der Deutschen interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin in Hamburg. Durch diese Erfahrung konnte ich einen spannenden Einblick in wissenschaftliches Arbeiten und dessen Austausch erlangen.

Außerdem gilt mein Dank Privatdozent Dr. Sebastian Rasch, der das Mentorat für diese Arbeit übernommen hat. Des Weiteren möchte ich dem verstorbenen Prof. Wolfgang Huber danken, mich in seine Arbeitsgruppe aufzunehmen. Durch Sie beide wurde die Dissertation erst ermöglicht.

Ich danke dem Team der Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, das mich in Ihre Räumlichkeiten aufgenommen hat, sodass die Datenerhebung zügig voranschreiten konnte.

Ich danke Benedikt und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, herzlich für Ihre uneingeschränkte Unterstützung und Motivation während meines Studiums und der Promotion. Nicht zuletzt durch ihr Lektorat haben sie diese Arbeit entscheidend vorangebracht. Sie ist meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.