

Aus dem CharitéCentrum für
diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
Klinik für Radiologie (mit dem Bereich Kinderradiologie)
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Die Computertomographie zur Detektion von Infektfoci bei hospitalisierten Patient:innen mit Sepsis: Status quo der klinischen Versorgung und Ansätze zur Optimierung

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Radiologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

**Dr. med. Julian Pohlan
aus Berlin**

Eingereicht: April 2023

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Spranger
1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Bauer, Jena
2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Schreyer, Brandenburg (Havel)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Geschichte der Computertomographie (CT)	3
1.2 Sepsis	3
1.2.1 Definition	3
1.2.2 Pathophysiologie	3
1.2.3 Patient:innenversorgung	4
1.3 Physikalische Grundlagen der CT	4
1.4 Bildakquisition und Rekonstruktion der CT	4
1.4.1 Bildakquisition	4
1.4.2 Rekonstruktion der CT	5
1.5 Risiken der Anwendung	5
1.5.1 Kontrastmittel	5
1.5.2 Strahlenexposition	5
1.6 Kosten der Untersuchung	6
1.7 Ausgewählte Anwendungsgebiete der CT	7
1.8 Qualität der Diagnostik – Fehlerkorrektur durch Feedback	7
1.9 Fragestellung und Zielsetzung	7
2. Ergebnisse	9
2.1 Rolle der CT bei septischen Patient:innen der Rettungsstelle (Originalarbeit 1)	9
2.2 <i>Body</i> CT im Setting der Normalstation (Originalarbeit 2)	16
2.3 <i>Body</i> CT bei Patient:innen der Intensivstation (Originalarbeit 3)	25
2.4 Analyse von CT-Prädiktoren der Intensivstation (Originalarbeit 4)	34
2.5 Intrakranielle Befunde im Rahmen der Sepsis-Diagnostik (Originalarbeit 5)	43
2.6 Qualitätsmanagement (QM)-Analyse der Diagnostik (Originalarbeit 6)	53
3. Diskussion	64
3.1 Rolle der CT bei der Fokussuche bei Sepsis	64
3.2 QM-Ereignisse – Feedbackkultur für eine bessere Patient:innenversorgung	66
3.3 Limitationen	67
3.4 Weitere Ansätze zur Optimierung der Patient:innenversorgung	67
3.5 Ausblick	67
4. Zusammenfassung	69
5. In dieser Habilitationsschrift verwendete Veröffentlichungen	70

Literatur	71
Danksagung	74
Erklärung	75

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
COVID	coronavirus disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DECT	Dual-Energy-Computertomographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
HU	Hounsfield Units
ICD	International Classification of Diseases
INR	international normalized ratio
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
MDC	multidisziplinäre Konferenz
MRT	Magnetresonanztomographie
QM	Qualitätsmanagement
PCT	Procalcitonin
RIS	Radiologisches Informationssystem
SARS-CoV2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
V.a.	Verdacht auf

1. Einleitung

1.1 Geschichte der (DE)CT

Die heutige Nutzung der Computertomographie (CT) basiert auf der Forschung von Godfrey Newbold Hounsfield bei *Electric and Musical Industries* in den 1950er und 1960er Jahren. [1] Die ersten Laborscanner benötigten mehrere Tage zur Untersuchung eines einzelnen Objekts. Ab 1972 erhielt die CT Einzug in die klinische Diagnostik und nach inkrementellen Innovationen verbreitete sich die Anwendung der CT weltweit. Eine wesentliche Weiterentwicklung war die Verkürzung der Scan-Zeit u.a. durch die Verwendung der Spiral-CT. [2] Zudem wurden iterative Rekonstruktionen entwickelt, was eine Reduktion der Strahlenexposition im Vergleich zu gefilterten Rückprojektion ermöglichte. [3] Insbesondere die kurze Untersuchungsdauer machte die CT von Beginn an zu einer geeigneten Bildgebungsmodalität in der Diagnostik schwerkranker Patient:innen. [4] Mittlerweile besteht jahrzehntelange Erfahrung mit der klinischen Anwendung der CT – insbesondere in der Akutversorgung – und ein zunehmender Bedarf in einer alternden Gesellschaft. [5] Die Entwicklung der *Dual-energy* Computertomographie (DECT) war ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der CT, da hiermit die Gewebecharakterisierung anhand von Röntgenabsorptionsspektren möglich wurde. [6] Die DECT ist mittlerweile in der Routine-Versorgung z.B. in der Gicht-Diagnostik etabliert, wobei das Potential der spektralen Bildgebung noch nicht ausgeschöpft scheint. Neben der Konkrement- und Gewebecharakterisierung ist die Iod-Quantifikation nach Kontrastmittelgabe z.B. für die Einschätzung des Zustands parenchymatöser Organe und damit für viele klinische Anwendungen interessant. [7]

1.2 Sepsis

1.2.1 Definition und Diagnosekriterien

Sepsis ist seit 2016 als „lebensbedrohliche Organdysfunktion“ im Rahmen einer fehlregulierten Wirtsantwort auf eine Infektion definiert. [8] Bei Patient:innen der Intensivstation wird mit dem *sequential organ failure assessment* (SOFA) Score bei einer Verschlechterung um 2 Punkte die Diagnose Sepsis gestellt, wenn eine Infektion nachgewiesen ist oder vermutet wird. Die vormals diagnostisch angewandten *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) Kriterien wurden aufgrund ihrer geringeren Sensitivität und Spezifität verlassen. [8] Auf der Normalstation wurde vorübergehend der *quick SOFA* (qSOFA) als Screening Methode diskutiert, wird aber als alleiniges Tool aufgrund seiner geringen diagnostischen Genauigkeit mittlerweile nicht mehr empfohlen. [9]

1.2.2 Pathophysiologie

Die in der Regel bakterielle Infektion und eine überschießende immunologische Wirtsantwort bewirken u.a. eine endotheliale Dysfunktion und damit eine von mehreren pathophysiologischen Ursachen von Organversagen. [10] Die defekte Endothelbarriere stellt einen Grund für ein generalisiertes Gewebeödem dar. Das beschädigte Endothel begünstigt die Leukozytenadhäsion und eine Gerinnungsaktivierung, wodurch eine entstandene Mikrozirkulationsstörung verstärkt wird. Belege für die Aktivierung von Endothelzellen bei Patient:innen mit Sepsis finden sich auch klinisch. [11] Sämtliche Organsysteme, dabei führend die Nieren, aber u.a. auch Herz, Lunge, Leber und das Zentralnervensystem können geschädigt werden. [10]

1.2.3 Patient:innenversorgung

Ein wesentliches Konzept der Sepsis-Behandlung ist die rasche Erkennung und Behandlung, da eine verzögerte Therapie das Mortalitätsrisiko signifikant erhöhen kann. [12] In Deutschland wird bei Patient:innen mit Sepsis von einer Gesamt-Krankenhaussterblichkeit von 24% ausgegangen. [13] Der Beginn mit Volumen- und Antiinfektiva-Therapie sollte frühestmöglich, d.h. bestenfalls innerhalb der ersten Stunde erfolgen. Es gibt weiterhin die Empfehlung, dass ein putativer Infektfokus innerhalb von 6 Stunden saniert wird. Der mikrobiologischen Diagnostik wird ein hoher Stellenwert zugeordnet. Diese hat den wesentlichen Vorzug, dass nachträglich, d.h. nach der empirischen Antitbiotika-Gabe, die Auswahl der Antiinfektiva korrigiert und unter Umständen resistenzgerecht adaptiert werden kann. Zudem ist die Bildgebung von besonderer Relevanz für die Fokusidentifikation. Es fehlen jedoch weiterhin explizite Empfehlungen für den Einsatz bestimmter bildgebender Modalitäten. [8, 9]

1.3 Physikalische Grundlagen der CT

Die CT basiert auf der kreisförmig angeordneten, um den Patient:innen rotierenden Röntgen-Quelle mit Detektoren an der Gegenseite. Die von Röntgen-Verfahren bekannte Bremsstrahlung, die beim Auftreffen von Elektronen an der Anode durch Anlegen einer Röhrenspannung entsteht, wird an Detektoren registriert und in weiteren Schnitten digital prozessiert. [14] Auf molekularer Ebene sind intra-korporal vor allem der photoelektrische Effekt und die Compton-Streuung relevant. Der photoelektrische Effekt beruht auf einer Energieübertragung vom Röntgen-Photon auf das Elektron in der Elektronenhülle des betreffenden Atoms, welches dabei aus der atomaren Bindung gelöst wird. Bei der Compton-Streuung hingegen wird nur ein Teil der Energie auf das Elektron übertragen. Da der Compton-Effekt proportional zur Kernladungszahl ist, der photoelektrische Effekt aber von der 4. Potenz abhängig, spielt letzterer vor allem bei niedrigen Energien eine Rolle. Die Energie des Röntgenstrahls wird durch folgende Faktoren moduliert: die Röhrenspannung (in Kilovolt peak (kVp) angegeben), den Röhrenstrom, in Milli-Ampere (mA) angegeben, und die Belichtungszeit, in Sekunden (s) angegeben. [15] Die Abschwächung der Röntgenstrahlen

lässt nach dreidimensionaler Rekonstruktion die Zuordnung der spezifischen Dichte eines beliebigen Punkts bzw. Voxels im Datensatz zu. Diese lässt sich in *Hounsfield Units* (HU) angeben, wobei Wasser definitionsgemäß mit 0 angegeben wird. Während einer Rotation wird im CT dann am Beispiel eines modernen Scanners mit 320 Zeilen und einer Schichtdicke von 0,5 cm insgesamt eine Länge von 16 cm parallel abgebildet, d.h. für die Untersuchung z.B. des Körperstamms sind mehrere Rotationen notwendig. [16]

1.4 Bildakquisition und Rekonstruktion der (DE)CT

1.4.1 Bildakquisition

Bei der Untersuchung eines (röntgendichten) Materials bei unterschiedlicher Röhrenspannung ist die Schwächung des Röntgenstrahls wesentlich von der effektiven Kernladungszahl (Z_{eff}) abhängig. Bei hohen Röhrenspannungen kommt der Compton-Effekt zu tragen. Hierdurch nehmen HU-Werte relativ ab im Vergleich zur Messung desselben Materials bei niedrigerer Röhrenspannung, was auf der Abhängigkeit der Schwächung von der 1. Potenz von Z_{eff} beruht. Bei sinkender Röhrenspannung wiederum führt der Photoeffekt aufgrund der Proportionalität zur 4. Potenz von Z_{eff} zu höheren HU-Werten. Dies gilt für Objekte mit einer Z_{eff} höher als Wasser. Diese physikalischen Grundlagen ermöglichen also, dass ein materialspezifischer Gradient definiert wird anhand dessen Objekte und Gewebe charakterisiert werden können. [17] Die DECT basiert auf dem Prinzip unterschiedlicher Röntgen-Absorptionsspektren von untersuchten Materialien. Hierbei ist über die Messung eines Körpers bei zwei unterschiedlichen Röhrenspannungen (z.B. 80 und 140 kVp) eine Materialcharakterisierung möglich. Unterschiedliche Verfahren zur Messung mit DECT sind in der Literatur beschrieben. Im Gegensatz zur konventionellen CT ist zunächst die Variante mit der Verwendung zweier Röntgen-Strahlenquellen im Sinne der *Dual-source* DECT (Zwei-Quellen-System) bekannt. Die *single-source* (Einzelquellen) Technik funktioniert hingegen entweder mit einem schnellen Umschalten von niedriger und hoher Röhrenspannung, bekannt als *Rapid-kVp-Switching* (schnelle-kVp-Umschaltung) oder mit der sequentiellen Akquise von Bilddaten. Die DECT findet mittlerweile neben der CT Verwendung in der klinischen Routine.

1.4.2 Rekonstruktion der Primärdaten

1.4.2.1 CT-Rekonstruktion

Der während der Untersuchung mittels CT entweder als Bildserie oder als Volumenscan generierte Datensatz liegt zunächst als Rohdatensatz vor. Es folgen in der klinischen Routine dreidimensionale Rekonstruktionen, wobei der Standard des Instituts bei 5-mm-Dickschicht- und 1-mm-Dünnschichtrekonstruktionen liegt. Es werden im Regelfall Weichteil-Faltungskerne sowie Knochenkernel- bzw. Lungenkernel-Rekonstruktionen angefertigt.

1.5 Risiken der Anwendung – Kontrastmittel und Strahlenexposition

1.5.1 Kontrastmittel

Mit der Applikation von Iod-haltigen Kontrastmitteln (KM) lassen sich unter Ausnutzen des spezifischen Absorptionskoeffizienten mit der CT zusätzliche Informationen gewinnen. Bei intravenöser (i.v.) Applikation kann eine Aussage zu Blutgefäßen und entsprechenden Pathologien oder aber der Kontrastmittelanreicherung in Geweben zum Beispiel bei entzündlichen oder tumorösen Veränderungen getroffen werden mit Vorteilen in Punkten der diagnostischen Genauigkeit. [18] Wichtig bei der Anwendung von intravenösem Iod-haltigen Kontrastmitteln ist die Beachtung von Kontraindikationen. Diese betreffen vor allem eine hyperthyreote Stoffwechsellage und eine vorangegangene allergische Reaktion oder allergische Sensibilisierung auf Iod-KM beim Erstkontakt. [19] Weiterhin gilt es, die Nierenfunktion vor i.v. Gabe von KM zu bestimmen, um das Risiko einer Kontrastmittel-Nephropathie bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate a priori abzuschätzen. [20] Bei indikationsgerechter Anwendung gilt die Applikation von Iod-haltigen KM als sicher und gut verträglich. Die Kontraindikationen sind überwiegend als relativ zu bezeichnen, so können Patient:innen bei entsprechender Indikation für eine KM-CT ggf. nach Prämedikation untersucht werden, so sind rezente Empfehlungen deutlich liberaler. [21]

1.5.2 Strahlenexposition

Die Strahlenexposition der CT ist bei Scannern in der klinischen Routine abhängig von der mittels *Automatic Exposure Calculation* (AEC) berechneten Stromstärke. Diese wiederum basiert auf den Messungen in der Scout-Aufnahme. [22] Wesentlicher Faktor für die meisten Untersuchungen ist die Masse der untersuchten Patient:innen, also das Körpergewicht. Aufnahmen vom Thorax oder von ossären Strukturen wie der Wirbelsäule gehen durchschnittlich mit einer geringeren Exposition einher aufgrund der hohen Kontraste z.B. zwischen Lungenparenchym und soliden Läsionen oder knöcherner Veränderungen. Hingegen sind parenchymatöse Organe insbesondere mit Kontrastmittel in einer oder mehrerer Phasen mit einer höheren Exposition assoziiert. CT-Untersuchungen des gesamten Körpers, d.h. mehrerer Organregionen, zum Beispiel bei Patient:innen der Intensivstation oder polytraumatisierten Patient:innen, gehen insgesamt mit einer höheren Exposition einher, wobei hier die kumulative Dosis pro Krankenhausaufenthalt bei Mehrfachuntersuchungen zu bedenken ist. [23] Bei wiederholten *body* CT-Untersuchungen ist mit einem erhöhten relativen Risiko für maligne Folgeerkrankungen zu rechnen. [24]

1.6 Kosten im Gesundheitssystem

Die intensivmedizinische Behandlung von Patient:innen ist durch personellen und apparativen Aufwand bekanntermaßen sehr teuer. Die Kosten der Behandlung von Patient:innen mit

Sepsis wurden vor mehreren Jahren mit 22.100\$ pro Fall in den Vereinigten Staaten angegeben. [25] Neuere Daten aus Deutschland geben Kosten in Höhe von 29.088€ nach im Krankenhaus behandelter und überlebter Sepsis an. Dies berücksichtigt nicht die indirekten Kosten durch die hohe Morbidität bei Überlebenden in 68,5% der Patient:innen. [26] Analysen zur Kosteneffizienz der CT bei Patient:innen mit Sepsis, insbesondere in der Gruppe von Patient:innen, die eine Intensivbehandlung erhalten, existieren bisher nicht. Ein Nutzen der CT zur Weichenstellung der Krankenhausbehandlung bzw. spezifischeren Behandlung unter Berücksichtigung der Bildaufnahmen ist anzunehmen, lässt sich mangels diesbezüglicher Literatur aber nicht belegen. Die Untersuchung eines Kollektivs von Patient:innen mit Gram-positiver Bakteriämie mittels *Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographie* Computertomographie (18F FDG-PET/CT) sah einen kosteneffektiven Einsatz dieser Methode zur Infektfokussuche bei allerdings hohen Kosten von 72.487\$ pro verhindertem Todesfall. [27] Dies lässt annehmen, dass die Fokussuche mittels CT ebenfalls kosteneffektiv sein könnte. Diesbezügliche Analysen fehlen allerdings bisher.

1.7 Anwendungsgebiete der CT

1.7. *Body* CT zur Fokussuche bei Patient:innen mit Sepsis

Trotz der Empfehlung zur Fokussanierung in den Sepsis-Leitlinien finden sich keine expliziten Hinweise auf die Rolle der CT zur Fokussuche (s.o.). Die Datenlage zur Anwendung der CT bei Sepsis ist tatsächlich eingeschränkt. Die Untersuchung von Patient:innen mit Sepsis mittels CT kann bekanntermaßen ansonsten okkulte Infektfoci auffindig machen. [28] Neben der Bestätigung von klinisch vermuteten Infektfoci und der Identifikation neuer Foci konnte zudem ein Einfluss auf die Therapie in einem relevanten Anteil der Patient:innen nachgewiesen werden. [29] Dies konnte ebenfalls für Patient:innen mit Sepsis auf einer chirurgischen Intensivstation gezeigt werden. [30] Es existieren durchaus Studien zur diagnostischen Genauigkeit der CT bei Patient:innen mit spezifischen Infektfoci, so etwa zur Divertikulitis. [31] Die *body* CT ist bei uneinheitlicher Definition in der Literatur in der vorliegenden Arbeit als Untersuchung des Körperstamms definiert. Insbesondere zur diagnostischen Genauigkeit der *body* CT bei Patient:innen mit Sepsis existieren keine weiteren Daten.

1.8 Qualität der Diagnostik – Fehlerkorrektur durch Feedback

Behandlungsfehler in der Versorgung von Patient:innen haben in den letzten Jahren generell vermehrt Aufmerksamkeit erhalten. [32] Qualitätsmanagement (QM)-Ereignisse in der Diagnostik haben in der Behandlung von kritisch kranken Patient:innen eine besondere Relevanz, da es hier um eine möglichst zeitnahe Fehlerkorrektur geht. [33] In der Literatur ist mehrheitlich die Analyse von Befundungsfehlern diskutiert worden, wobei gerade bei CT-Untersuchungen auch Probleme bei der Indikationsstellung und bei der Wahl des Protokolls

oder der Durchführung der Untersuchung auftreten können. [34, 35] Falldemonstrationen oder klinische Konferenzen gehören seit langem zum Standard der Patient:innenversorgung in vielen Bereichen, doch Studien zur Effektivität dieser Maßnahmen im Hinblick auf das Auftreten von QM-Ereignissen fehlen offenbar.

1.9 Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, welche Rolle die Computertomographie in der klinischen Versorgung von Patient:innen mit Sepsis spielt. Dabei soll die Indikationsstellung auf klinischer Seite beleuchtet werden. Zudem sollen die Qualität der Diagnostik bei Patient:innen der Intensivstation und Ansätze zur Optimierung diskutiert werden.

2. Ergebnisse

2.1 CT zur Fokussuche bei Patient:innen mit Sepsis

2.1.1 Rolle der CT bei septischen Patient:innen der Rettungsstelle (**Originalarbeit 1**)

Pohlan J, Witham D, Muench G, Kwon HJ, Zimmermann E, Böhm M, Praeger D, Dewey M.

Computed tomography for detection of septic foci: Retrospective analysis of patients presenting to the emergency department. Clin Imaging. 2021 Jan;69:223-227. doi:

10.1016/j.clinimag.2020.09.004. PMID: 32971451.

Link zur Arbeit: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.09.004>

In dieser Arbeit wurde basierend auf der Diagnosekodierung ein Kollektiv von Patient:innen der Rettungsstelle untersucht. In der Untersuchung dieser Patient:innen mit V.a. Sepsis fand sich, dass 37% der Patient:innen innerhalb der ersten 72 Stunden des Krankenhausaufenthalts eine CT-Untersuchung erhielten. Gewertet wurden hierbei alle Organregionen, die zur Infektfokussuche untersucht wurden. Der Faktor CT-Untersuchung war signifikant mit einem Aufenthalt der Patient:innen auf der Intensivstation assoziiert und damit hinweisend auf die Krankheitsschwere der Patient:innen.

In 77% der Fälle konnte CT-morphologisch ein Infektfokus eruiert werden. Von den mittels CT detektierten Infektfoci fanden sich 39% in der Lunge, 22% intraabdominell und 21% urogenital und 18% weitere Foci. Es war in der Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der intravenösen Gabe von Kontrastmittel und der Detektionsrate septischer Foci oder der diagnostischen Sicherheit feststellbar.

Bei Patient:innen, die im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes erneut mittels CT untersucht wurden, ließ sich bei 40% ein neuer, vorher nicht detektiertes Fokus feststellen. Insgesamt konnte im Zusammenhang mit der dem Entlassbrief entnommenen Diagnose des septischen Fokus ermittelt werden, dass der CT-Befund in 82% der Fälle prädiktiv war. Insbesondere initial Fokus-negative CTs waren dabei weniger prädiktiv für den Entlassbefund.

Insgesamt lässt sich also in der Mehrheit der Patient:innen mit Sepsis ein Fokus mittels CT detektieren. Die Untersuchung zeigt einen hohen prädiktiven Wert bei Fokuspachweis in der CT. Hingegen kann nach einem initial unauffälligen CT bei weiterhin bestehender Sepsis in einem Anteil der nachfolgenden CT-Bildgebung ein Infektfokus nachgewiesen werden.

2.1.2 *Body* CT im Setting der Normalstation (**Originalarbeit 2**)

Pohlan J, Hernando MIO, Hoglebe A, Witham D, Muench G, Kwon HJ, Goehler F, Marek A, Praeger D, Dewey M. The role of body computed tomography in hospitalized patients with obscure infection: Retrospective consecutive cohort study. *European Journal of Radiology*, 132, 109325 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01313-5>. PMID: 33027726.

Link zur Arbeit: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109325>

In dieser Arbeit wurden septische Patient:innen im Normalstations-Setting untersucht. Radiologische Befunde wurden mittels Volltextsuche im Radiologischen Informationssystem (RIS) extrahiert, um CTs zur Infektfokussuche zu analysieren.

196 *body* CTs wurden innerhalb des Jahres 2018 aus einem Kollektiv mit 179 Patient:innen identifiziert, die an einer Infektion mit unklarem Fokus oder Sepsis litten. Zusammengenommen waren in dieser Kohorte 90% der Infektfoci dem Thorax, dem Abdomen und dem Urogenitalsystem in abnehmender Reihenfolge zuzuordnen.

In 77% bestätigte sich die CT-Diagnose im Verlauf des stationären Aufenthaltes und entsprach somit der Entlassdiagnose der Patient:innen. Der Vorhersagewert zeigte sich hierbei abhängig von der Befundssicherheit, d.h. eine höhere CT-Befundssicherheit wurde häufiger als finale Diagnose bestätigt.

Im Normalstations-Setting zeigte sich in dieser Studie, dass mittels CT in der Mehrheit der Patient:innen ein Infektfokus identifiziert werden konnte. Anhand der Befundssicherheit im Falle eines detektierten Infektfokus ließ sich die Vorhersage der Entlassdiagnose abschätzen.

2.1.3 *Body* CT bei Patient:innen der Intensivstation (**Originalarbeit 3**)

Pohlan J, Witham D, Opper Hernando MI, Muench G, Anhamm M, Schnorr A, Farkic L, Breiling K, Ahlborn R, Rubarth K, Praeger D, Dewey M. Relevance of CT for the detection of septic foci: diagnostic performance in a retrospective cohort of medical intensive care patients. *Clin Radiol*. 2022 Mar;77(3):203-209. doi: 10.1016/j.crad.2021.10.020. PMID: 34872706.

Link zur Arbeit: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.10.020>

Diese Arbeit untersuchte ein Kollektiv von Patient:innen der internistischen Intensivstation. Mittels Volltextsuche konnten 227 CT-Befunde von 165 Patient:innen mit Sepsis ermittelt werden. Die Patient:innen waren im arithmetischen Mittel 64 Jahre alt und 41% waren weiblich.

Es konnten aus den CT-Befunden 264 Foci identifiziert werden, wobei der weiteren Analyse der Hauptfokus, d.h. der radiologisch priorisierte Infektfokus, zugrunde gelegt wurde. Insgesamt fand sich in 84% der CTs mindestens ein Infektfokus. Die Untersuchung der Verteilung ergab dabei in 58% einen thorakalen, in 27% einen abdominellen und in 5% einen urogenitalen Fokus.

In der Untersuchung des Vorhersagewerts eines im CT detektierten Infektfokus fand sich ein positiv prädiktiver Wert von 91% gegenüber einem negativ prädiktiven Wert von 32%. Somit stimmt ein positiver CT-Befund bei der Infektfokussuche verlässlich mit der Entlassdiagnose bzw. finalen Diagnose im Arztbrief überein, wohingegen ein unauffälliges CT nicht zum Ausschluss eines septischen Fokus genügt. Die CT-Befundssicherheit spiegelte die Wahrscheinlichkeit, die Entlassdiagnose vorherzusagen wider. Je höher die Befundssicherheit, desto eher wurde die finale Diagnose erkannt: 85% bei sicheren Foci, 78% bei wahrscheinlichen und 50% bei möglichen Foci. Auch in der Gruppe von wiederholte CT-Untersuchungen bei Patient:innen mit Sepsis fanden sich anteilig neue Infektfoci.

2.1.4 Analyse von CT-Prädiktoren der Intensivstation (**Originalarbeit 4**)

Pohlan J, Witham D, Farkic L, Anhamm M, Schnorr A, Muench G, Breiling K, Ahlborn R, Herz E, Rubarth K, Praeger D, Dewey M. *Body computed tomography in sepsis: predictors of CT findings and patient outcomes in a retrospective medical ICU cohort study*. Emerg Radiol. 2022 Aug 4. doi: 10.1007/s10140-022-02083-9. PMID: 35922682.

Link zur Arbeit: <https://doi.org/10.1007/s10140-022-02083-9>

Im Kollektiv von Patient:innen mit Sepsis der internistischen Intensivstation führten wir weitere Analysen hinsichtlich der Vorhersage von CT-Befunden mit paraklinischen Faktoren sowie der Patient:innen-Outcomes durch.

Wir verglichen die CT-Bildgebung zur Fokussuche bei Sepsis mit dem Ergebnis der Mikrobiologie zum Infektionsnachweis, um die Rolle der Bildgebung im Kontext der weiteren Diagnostik zu bewerten. Im Vergleich mit der mikrobiologischen Analyse (positiv in 39% der Fälle) konnten wir feststellen, dass das CT in 52% (nicht signifikant häufiger), einen Fokuspunkt anzeigte. Ein Fokus-positives CT ließ sich mit keinem der üblichen Infektparameter, also C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten und Procalcitonin (PCT) vorhersagen. Lediglich war das CRP in der CT-positiven Gruppe geringfügig erhöht, was signifikant war, aber klinisch nicht relevant interpretiert wurde.

Es wurde untersucht, ob die CT-Diagnostik eine therapeutische Konsequenz nach sich zog. Dabei fanden wir, dass die CT-Bildgebung in 34% der Fälle mit therapeutischen Konsequenzen assoziiert war. Darunter waren am häufigsten (in abnehmender Reihenfolge) eine nachfolgende Medikamentengabe, Intervention oder Operation. Das Vorliegen eines Infektfokus in der CT hatte in dieser Untersuchung keinen messbaren Einfluss auf die Mortalität der Patient:innen während des Krankenhausaufenthalts. Auch die Analyse der Krankenhausverweildauer zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Nachweis eines Infektfokus im CT.

2.1.5 Intrakranielle Befunde im Rahmen der Sepsis-Diagnostik (**Originalarbeit 5**)

Pohlan J, Nawabi J, Witham D, Schroth L, Krause F, Schulze J, Gelen S, Ahlborn R, Rubarth K, Dewey M. Cerebrovascular Events in Suspected Sepsis: Retrospective Prevalence Study in Critically Ill Patients Undergoing Full-Body Computed Tomography. *Front Neurol.* 2022 May 9;13:811022. doi: 10.3389/fneur.2022.811022. PMID: 35614926.

Link zur Arbeit: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.811022>

In dieser Arbeit wurden 278 Ganzkörper-CT-Untersuchungen, d.h. Kopf- und Rumpf-Untersuchungen, von 213 Patient:innen internistischer und chirurgischer Intensivstationen untersucht. Da in bisherigen Studien ein erhöhtes Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse bei Sepsis beschrieben wurde, untersuchten wir die Schädel-CTs (cCT) der septischen Patient:innen diesbezüglich, um deren Prävalenz zu ermitteln.

In 278 cCT-Untersuchungen fanden sich in 11% der Fälle cerebrale Major-Ereignisse bzw. 7% cerebrovaskuläre Ereignisse wie Hirnblutungen oder ischämische Schlaganfälle und 4% ein generalisierter (hypoxischer) Parenchymschaden.

Schwerkomatöse Patient:innen zeigten signifikant häufiger ein cerebrales Major-Ereignis als Patient:innen mit einer weniger ausgeprägten Vigilanzstörung. Hierbei war die Rate an cerebralen Major-Ereignissen signifikant häufiger bei Patient:innen der kardiologisch-nephrologischen Intensivstation im Vergleich mit Patient:innen der pulmologisch-infektiologischen oder chirurgischen Intensivstation.

Da im Rahmen der Sepsis ein Gerinnungsversagen auftreten kann und das Risiko cerebrovaskulärer Ereignisse erklären könnte, folgte die Analyse relevanter Gerinnungsparameter. Einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten cerebrovaskulärer Ereignisse und den Gerinnungsparametern Thrombozyten, international normalized ratio (INR) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) konnten wir nicht belegen, sodass eine Vorhersage des intrakraniellen Befunds a priori nicht möglich scheint. Die cerebralen Major-Ereignisse waren mit einer ungünstigen Prognose der Patient:innen vergesellschaftet, was im Wesentlichen auf die hohe Mortalität in Assoziation mit dem generalisierten Parenchymschaden zurückzuführen ist. Angesichts der niedrigen Fallzahl von Hirnblutungen und Schlaganfällen konnten wir die in der Literatur berichtete, bei Patient:innen mit Sepsis und cerebrovaskulären Ereignissen erhöhte Mortalität nicht nachweisen.

2.6 Qualitätsmanagement (QM)-Analyse der Diagnostik (**Originalarbeit 6**)

Muench G, Witham D, Rubarth K, Zimmermann E, Marz S, Praeger P, Wegener V, Nee J, Dewey M, **Pohlan J**. Imaging intensive care patients: multidisciplinary conferences as a quality improvement initiative to reduce medical error. *Insights Imaging* 13, 175 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01313-5>.

Prof. Dr. Marc Dewey und der Habilitand teilen die Letztautorenschaft.

Link zur Arbeit: <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01313-5>

In diesem Projekt untersuchten wir QM-Ereignisse, die einen Bezug zur Bildgebung bei Patient:innen der Intensivstation hatten und den Einfluss einer QM-Initiative vom 1.6.2018 bis zum 31.12.2019. In zweimal pro Woche durchgeführten multidisziplinären Konferenzen (MDC) erhielten alle Parteien, d.h. die Assistenz-, Fach- und Oberärzt:innen der Radiologie und der Intensivstationen, ein strukturiertes Feedback zu Bildgebungs-bezogenen Fehlern. Hierbei erfolgte die Einordnung in drei Kategorien: 1. Befund-bezogene Fehler, 2. prozedurale Fehler (z.B. falsches Protokoll), 3. Indikations-bezogene Fehler (z.B. fehlerhafte Indikationsstellung).

Es wurden 241 MDCs mit insgesamt 973 Untersuchungen unterschiedlicher bildgebender Modalitäten analysiert. In 14% der Fälle traten QM-Ereignisse auf. Davon war der überwiegende Anteil (76%) auf Befund-bezogene Fehler zurückzuführen. Prozedurale Fehler traten in 18% und Indikations-bezogene Fehler in 6% der Fälle auf. Im Median wurden diese Fehler nach 2 Tagen festgestellt und zurückgemeldet. Im Vergleich zum Beginn der Intervention stellten wir in der zweiten Hälfte der Interventionsperiode eine statistisch signifikante Reduktion der QM-Ereignisse von 23% auf 6% fest. Die Ergebnisse bestätigten sich in der linearen Regression mit $p < 0,0001$. Die häufigste Fragestellung/Indikation in den Fällen mit QM-Ereignis war die Infektfokusssuche, nachfolgend die Blutungs- sowie die Tumorsuche.

Wir konnten somit zeigen, dass eine strukturierte Diskussion mit Feedback an die beteiligten Disziplinen zu einer Reduktion in der Bildgebungs-bezogenen Fehlerrate führt. MDCs haben somit das Potential, diese Fehler zeitgerecht zu identifizieren und damit das Patient:innen-Management zu verbessern. Von besonderer Relevanz sind die Ergebnisse dieser Studie für Patient:innen mit Sepsis, da eine Befundänderung zeitkritische therapeutische Implikationen haben kann.

3. Diskussion

3.1 Rolle der CT bei der Fokussuche bei Sepsis

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Rolle der CT zur Detektion von Infektquellen bei Patient:innen mit Sepsis. Hierbei wurde zunächst der aktuelle Stand der Diagnostik septischer Patient:innen mittels CT-Bildgebung umfänglich charakterisiert. [36-40] Grundlegend für diese Arbeiten war die Beschreibung von Schleder und Kollegen, die bereits CT-Befunde bei septischen Patient:innen untersuchten. [29] In unseren Arbeiten erwies sich die CT als hochprädictiv zur Vorhersage eines Infektfokus, was insbesondere in den ersten Stunden und Tagen der Sepsisbehandlung relevant ist. Zu diesem Zeitpunkt liegen die mikrobiologischen Ergebnisse in der Regel noch nicht vor. [36, 39] Die durchgeführten Studien bestätigten die klinische Erfahrung, dass die Mikrobiologie im Durchschnitt deutlich später ein Ergebnis anzeigt als die unmittelbar zur Verfügung stehende CT. CT-negative Fälle waren jedoch interessanterweise in einem relevanten Anteil mit einer positiven Blutkultur assoziiert. Wie anzunehmen, können Patient:innen mit einem Fokus-positiven CT auch eine unauffällige Mikrobiologie haben. In Kliniksettings wie der Rettungsstelle, Normalstation und Intensivstation konnten wir die wenige verfügbare Literatur ergänzen um Informationen zur Häufigkeitsverteilung bildgebend detektierbarer Infektfoci. [36, 37, 40] In den genannten Settings zeigte sich übereinstimmend die Lunge als häufigste Infektquelle gefolgt von abdominalen und urogenitalen Infektfoci mit Unterschieden in der prozentualen Verteilung. Diese Daten decken sich dabei weitgehend mit der Literatur. [29, 30] Zudem ermittelten wir, dass eine klinische und/oder auf Basis von Laborwerten generierte Einschätzung nicht hinreichend prädictiv für das Auftreten eines im CT detektierbaren Infektfokus sind. Die Vorhersage des CT-Befunds mit den Laborwerten PCT, CRP und Leukozyten, die eine wichtige Rolle in der klinischen Einschätzung von Infektsituation spielen, scheint also nicht möglich. [39] Hierzu finden sich weiterhin keine Daten in der Literatur.

Ein relevanter Aspekt der Diagnostik septischer Foci mittels CT ist auch die intravenöse Gabe von Kontrastmittel. Wir stellten überraschenderweise fest, dass die KM-Gabe ohne messbaren Einfluss auf die Detektionsrate bei Patient:innen der Rettungsstelle ist. Auch wenn der Einfluss der KM-Gabe auf die diagnostische Genauigkeit in der Frage nach definierten Infektfoci prinzipiell bekannt ist, fehlen diesbezüglich Daten bei Patient:innen mit Sepsis, die einen unklaren Fokus haben. Weiterhin ist die Strahlenexposition durch die CT-Diagnostik ein diskussionswürdiger Aspekt bei Patient:innen mit Sepsis, wozu jedoch in der Literatur keine Daten existieren. Die hohe Mortalität der Patient:innen scheint die Anwendung ionisierender Strahlen zu rechtfertigen, wobei die Kenntnis der kumulativen Dosis insbesondere bei wiederholten Ganzkörper-CT-Untersuchungen bei Patient:innen der Intensivstation nicht unterschätzt werden sollte. [39]

Um prognostisch relevante bildgebende Faktoren zu charakterisieren, untersuchten wir außerdem cerebrovaskuläre Ereignisse, die bei Patient:innen mit Sepsis gehäuft auftreten. [38] Zum ersten Mal konnten wir die Prävalenz von Hirnblutungen und ischämischen Schlaganfällen in einem Kollektiv septischer Patient:innen ermitteln. Angesichts der Anzahl der Fälle mit cerebrovaskulären Ereignissen in der Studienpopulation war der Einfluss auf das Patient:innen-Outcome nicht eindeutig nachvollziehbar. Dennoch ermöglicht die Kenntnis der identifizierten Prävalenz eine Basis für Daten-gestützte diagnostische Entscheidungen zu entwickeln

Die Analyse der Patient:innen-*Outcomes* und klinischen Verläufe ergab außerdem, dass sich in Abhängigkeit von der Befundunsicherheit vorhersagen ließ, ob die im CT registrierten Infektfoci auch als finale Foci bzw. Entlassdiagnosen bestätigt wurden. Hierbei fanden wir heraus, dass eine hohe Befundunsicherheit in der CT mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit auch als finaler Infektfokus genannt wurde. [36, 37, 40] Neben der Erkenntnis, dass fragliche Befunde die Relevanz anderer nicht-bildgebender Befunde wie der Mikrobiologie betonen, stellt sich hierbei die Frage, ob Befunde in der Supervision und in interdisziplinären Fallkonferenzen eine andere als die initiale Bewertung erfahren. Eine Analyse der Befundqualität und weiterer QM-Ereignisse scheint in diesem Zusammenhang obligat. Die Daten der Vorhersage der Entlassdiagnosen mittels CT sind in der Debatte um strukturierte Befundung in der Radiologie [41] ein Argument für semiquantitative strukturierte Befunde bei septischen Patient:innen. Unser Ansatz zur Befundbewertung unterschied sich damit auch von dem anderer Autor:innen, die lediglich in Fokusnachweis positiv und negativ unterschieden. [29, 30]

3.2 QM-Ereignisse – Feedbackkultur für eine bessere Patient:innenversorgung

Eine gleichbleibend hohe Qualität der Diagnosestellung ist in allen Bereichen der Krankenhausbehandlung relevant, hat aber insbesondere im Notfall-Setting eine unmittelbare Bedeutung für folgenreiche Therapieentscheidungen. [33] So ist die Untersuchung von QM-Ereignissen bzgl. der Bildgebung von Patient:innen der Intensivstation relevant und interessiert dabei insbesondere in Hinblick auf CT-Befunde. In unserer Arbeit konnten wir den Effekt von multidisziplinären Konferenzen mit strukturiertem Feedback auf die Anzahl von QM-Ereignissen demonstrieren. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion von QM-Ereignissen, worunter insbesondere auch Befundungsfehler zählten. Da der Anteil der Bildgebung zur Infektfokussuche im ITS-Kontext hoch ist, hat dieses *Tool* das Potential die Versorgung von septischen Patient:innen zu verbessern. QM-Initiativen wie diese können einen grundsätzlichen Arbeitskulturlwandel herbeiführen. Insbesondere fest etabliertes multilaterales

Feedback kann dabei helfen, die Anzahl systematischer wie auch individueller Fehler zu reduzieren und ferner die interprofessionelle Zusammenarbeit verbessern.

3.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit speist sich aus Studien, die überwiegend retrospektive Datensätze untersuchen. Eine Verzerrung durch diese Art der Analyse ist anzunehmen und schränkt die Interpretation hinsichtlich kausaler Faktoren ein. Dennoch ist die Generierung einer umfassenden Datenbasis und Beschreiben des Ist-Zustands zu einem Zeitpunkt während der Patient:innenversorgung essentiell für weitere Analysen. Die Komplexität des Krankheitsbilds Sepsis ist ebenfalls limitierend. So haben internationale Leitlinien die Definitionen bzw. Kriterien für Diagnostik und Screening in den letzten Jahren mehrfach angepasst. [8, 9, 42] Ein weiterer limitierender Punkt ist die in mehreren Studien unterschiedlich definierte Variable CT-Ebene und die Patienten-Ebene: einige Patient:innen haben teilweise im Rahmen ihres stationären Aufenthalts mehrfach Bildgebung erhalten, die in die Analyse einging. Dies wurde statistisch gesondert betrachtet und entsprechend kontrolliert. Weiterhin ist mit Blick auf die untersuchten Populationen relevant, dass die CT-Befunde der Patient:innen der Rettungsstelle (Originalarbeit 1) basierend auf International Classification of Diseases (ICD)-Codes für Sepsis extrahiert wurden, während andere Studien zu diesem Zweck Volltext-Recherchen aus dem Radiologischen Informationssystem (RIS) anwandten (Originalarbeiten 2-5), d.h. die Befundtexte zu Sepsis-Fällen durch eine direkte Suche nach entsprechenden CT-Befunden identifiziert wurden. Somit bleibt die Vergleichbarkeit der Studien untereinander im Hinblick auf die unterschiedlichen Settings begrenzt.

3.4 Weitere Ansätze zur Optimierung der Patient:innenversorgung

Neben der Untersuchung des Ist-Zustands der Diagnostik bei Sepsis in der vorliegenden Arbeit sowie der Analyse von QM-Ereignissen müssen weitere Ansätze der Versorgungsoptimierung diskutiert werden. Zur Verbesserung der Patient:innenversorgung scheint besonders relevant, die interdisziplinäre Perspektive der Behandler auf den Einsatz der CT bei Patient:innen mit Sepsis zu begreifen, nicht zuletzt um die in der Diagnostik bzw. im klinischen Entscheidungsprozess entscheidenden Faktoren zu identifizieren. Hierzu finden sich bisher keine Daten in der Literatur. Des Weiteren ist die Aus- und Weiterbildung von Ärzt:innen bezüglich CT und Sepsis zu berücksichtigen. Bisherige Studien unter Studierenden untersuchten, inwieweit sich mittels Trainings die Performance der Sepsis-Behandlung verbessern lässt. [43, 44] Zur Perspektive Medizinstudierender bzgl. des Nutzens der CT bei Sepsis existieren bisher keine Veröffentlichungen.

Die Methodik der CT unterliegt außerdem einer stetigen Weiterentwicklung. Mittlerweile ist die DECT in der Patient:innenversorgung als bildgebendes Verfahren etabliert und erweitert das Spektrum der Fragestellungen, die sich bildgebend beantworten lassen. [45] In Studien unserer Arbeitsgruppe konnten wir die DECT für die Bildgebung der Wirbelsäule etablieren. [46, 47] Die pyogene Spondylodiszitis kann ein septischer Infektfokus sein [29], daher ist die DECT an dieser Stelle wissenschaftlich hochinteressant.

Die neue Definition der Sepsis in 2016, die kontinuierliche Diskussion der diagnostischen Kriterien sowie die damit verbundene wissenschaftliche Aufmerksamkeit, lassen allgemein auf eine langfristige Verbesserung der Patient:innenversorgung hoffen. Relevanter Faktor ist in diesem Zusammenhang das wachsende Interesse klinisch tätiger und radiologisch tätiger Ärzt:innen an CT-Bildgebung bei Sepsis, mit dem Potential einer optimierten Diagnostik.

3.5 Ausblick

Aktuell untersucht unsere Arbeitsgruppe die Rolle der CT bei Sepsis im Rahmen einer Umfrage bei Ärzt:innen der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Publikation im Review). Die Befragung hat das *Timing* der CT-Diagnostik als relevanten Faktor ermittelt, was nun in einem prospektiven Trial untersucht werden soll. Ziel der Analysen bei Ärzt:innen ist das Verständnis der Perspektive unterschiedlicher klinischer Fächer, um Bedarfe nachvollziehen zu können und Versorgungsstrukturen sowie die klinische Zusammenarbeit nach wissenschaftlichen Kriterien zu optimieren. Ausgehend von der initialen Beobachtung, dass die KM-Gabe ohne messbaren Einfluss auf die Detektionsrate unter Patient:innen der Rettungsstelle ist, [36] untersuchen wir aktuell bspw. die Perspektive unterschiedlicher Behandler:innen auf die Anwendung von Kontrastmittel bei dieser Indikation (weitere Publikation in Vorbereitung). Daten zum Kenntnisstand am Ende des Medizinstudiums wurden im Rahmen einer weiteren Umfrage bei Studierenden im Praktischen Jahr ausgewertet (Publikation im Review).

Im Rahmen der *coronavirus disease* (COVID)-19-Pandemie zeichnete sich ein hoher Bedarf an CT-Bildgebung bei SARS-CoV-2 infizierten Patient:innen mit Sepsis ab. Unsere Arbeitsgruppe arbeitet derzeit an Analysen mit Blick auf die bildgebende Diagnostik bei COVID- und Nicht-COVID-Patient:innen, um eine optimierte Versorgung für zukünftige Pandemie-Wellen zu ermöglichen. Die Untersuchung cerebrovaskulärer Ereignisse bei Sepsis erhielt mit dem Beginn der COVID-Pandemie eine neue Dimension, da sowohl durch die severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV2)-Infektion, aber auch durch die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) beim COVID-ARDS und die ggf. eingesetzte Antikoagulation Einflussfaktoren für cerebrovaskuläre Ereignisse darstellen (Publikation in Vorbereitung).

Die Untersuchung der oben beschriebener QM-Initiative führen wir aktuell fort, um den Einfluss der COVID-Erkrankung auf die Patient:innenversorgung besser nachvollziehen zu können. Zu Beginn der COVID-Pandemie bestand die Befürchtung, dass die Rate der QM-Ereignisse erneut ansteigen könnte, da der räumliche Austausch zwischen den Fachdisziplinen eingeschränkt werden musste. Nach dem Überführen der MDCs in ein *online*-Format zeigen erste Ergebnisse unserer weiterführenden Untersuchung jedoch einen anhaltenden Effekt der QM-Initiative mit rückläufiger QM-Ereigniszahl im Zeitverlauf auch unter der Einschränkung räumlicher Trennung (Publikation im Review).

Zukünftig wird die CT vermehrt angewendet werden, um Infektionen und Entzündungszustände präzise zuzuordnen und dadurch gezielte Therapiestrategien anbieten zu können. Dies ist mitunter durch technisch-methodische Fortschritte möglich wie die von unserer Arbeitsgruppe untersuchte DECT bei der Spondylodiszitis [46] (weitere Publikation in Vorbereitung).

Die erfolgreiche Behandlung von Patient:innen mit Sepsis erfordert eine hohe Aufmerksamkeit aller behandelnden Berufsgruppen und eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit. Dabei muss die zielführende und effiziente (bildgebende) Diagnostik eng verzahnt sein mit der adäquaten medikamentösen und interventionellen bzw. chirurgischen Therapie.

4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Rolle der Computertomographie (CT) zur Detektion von Infektquellen bei Patient:innen mit Sepsis untersucht. Die vorliegende Arbeit charakterisiert zunächst den aktuellen Stand der Diagnostik septischer Patient:innen mittels CT-Bildgebung.

Die CT wird auf Basis der durchgeführten Untersuchungen als relevantes diagnostisches Verfahren zur Infektfokussuche bestätigt, das bspw. durch die Mikrobiologie komplementiert wird. Für unterschiedliche Settings wie die Rettungsstelle, die Normalstation und die Intensivstation konnte die wenige verfügbare Literatur ergänzt werden um Informationen zur Häufigkeitsverteilung bildgebend detektierter Infektfoci. Weiterhin konnte ermittelt werden, dass eine klinische und/oder auf Basis von Laborwerten generierte Einschätzung in allen untersuchten Settings nicht hinreichend prädiktiv für das Auftreten eines im CT detektierbaren Infektfokus ist.

Es wurde festgestellt, dass sich in Abhängigkeit von der CT-Befundsicherheit vorhersagen lässt, ob die im CT registrierten Infektfoci den finale Foci, d.h. den im Arztbrief angegebenen Entlassdiagnosen, entsprechen. In einem relevanten Anteil der Patient:innen mit nachgewiesenem Infektfokus wurden zudem therapeutische Konsequenzen identifiziert, die sich auf die Diagnostik zurückführen ließen. In den Studien wurden die Morbidität und die Mortalität von Patient:innen mit Sepsis unter Berücksichtigung der CT-Bildgebung ausführlich untersucht und assoziierte Faktoren beschrieben.

Um prognostisch relevante bildgebende Faktoren zu charakterisieren, untersuchten wir außerdem cerebrovaskuläre Ereignisse, die bei Patient:innen mit Sepsis gehäuft auftreten. Dabei konnten wir erstmalig die Prävalenz cerebrovaskulärer Ereignisse bei Sepsis beschreiben und die Relevanz für das Patient:innen-Outcome analysieren.

Ein weiterer wichtiger Schritt in der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Qualität der bildgebenden Diagnostik von Patient:innen der Intensivstation. Hierbei konnte der Nutzen des interdisziplinären Austauschs in MDCs mit strukturiertem Feedback gezeigt werden. So stellten wir eine Reduktion des Auftretens von QM-Ereignissen fest nach Einführung eines neuen, regelmäßigen und strukturierten Konferenzformats.

5. In dieser Habilitationsschrift verwendete Veröffentlichungen

Pohlan J, Witham D, Muench G, Kwon HJ, Zimmermann E, Böhm M, Praeger D, Dewey M. Computed tomography for detection of septic foci: Retrospective analysis of patients presenting to the emergency department. *Clin Imaging*. 2021 Jan;69:223-227. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.09.004. PMID: 32971451.

Pohlan J, Hernando MIO, Högbe A, Witham D, Muench G, Kwon HJ, Goehler F, Marek A, Praeger D, Dewey M. The role of body computed tomography in hospitalized patients with obscure infection: Retrospective consecutive cohort study. *European Journal of Radiology*, 132, 109325 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01313-5>. PMID: 33027726.

Pohlan J, Witham D, Opper Hernando MI, Muench G, Anhamm M, Schnorr A, Farkic L, Breiling K, Ahlborn R, Rubarth K, Praeger D, Dewey M. Relevance of CT for the detection of septic foci: diagnostic performance in a retrospective cohort of medical intensive care patients. *Clin Radiol*. 2022 Mar;77(3):203-209. doi: 10.1016/j.crad.2021.10.020. PMID: 34872706.

Pohlan J, Witham D, Farkic L, Anhamm M, Schnorr A, Muench G, Breiling K, Ahlborn R, Herz E, Rubarth K, Praeger D, Dewey M. Body computed tomography in sepsis: predictors of CT findings and patient outcomes in a retrospective medical ICU cohort study. *Emerg Radiol*. 2022 Aug 4. doi: 10.1007/s10140-022-02083-9. PMID: 359226820.

Pohlan J, Nawabi J, Witham D, Schroth L, Krause F, Schulze J, Gelen S, Ahlborn R, Rubarth K, Dewey M. Cerebrovascular Events in Suspected Sepsis: Retrospective Prevalence Study in Critically Ill Patients Undergoing Full-Body Computed Tomography. *Front Neurol*. 2022 May 9;13:811022. doi: 10.3389/fneur.2022.811022. PMID: 35614926.

Muench G, Witham D, Rubarth K, Zimmermann E, Marz S, Praeger P, Wegener V, Nee J, Dewey M, **Pohlan J**. Imaging intensive care patients: multidisciplinary conferences as a quality improvement initiative to reduce medical error. 2022 Nov 4;13(1):175. doi: 10.1186/s13244-022-01313-5. PMID: 36333572.

Literatur

1. Maizlin, Z.V. and P.M. Vos, *Do we really need to thank the Beatles for the financing of the development of the computed tomography scanner?* J Comput Assist Tomogr, 2012. **36**(2): p. 161-4.
2. Kalender, W.A., W. Seissler, E. Klotz, and P. Vock, *Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation.* Radiology, 1990. **176**(1): p. 181-3.
3. Nuyts, J., B. De Man, P. Dupont, M. Defrise, P. Suetens, and L. Mortelmans, *Iterative reconstruction for helical CT: a simulation study.* Phys Med Biol, 1998. **43**(4): p. 729-37.
4. Snyder, S.K. and H.H. Hahn, *Diagnosis and treatment of intra-abdominal abscess in critically ill patients.* Surg Clin North Am, 1982. **62**(2): p. 229-39.
5. Kocher, K.E., W.J. Meurer, R. Fazel, P.A. Scott, H.M. Krumholz, and B.K. Nallamotheu, *National trends in use of computed tomography in the emergency department.* Ann Emerg Med, 2011. **58**(5): p. 452-62.e3.
6. Johnson, T.R., B. Krauss, M. Sedlmair, M. Grasruck, H. Bruder, D. Morhard, et al., *Material differentiation by dual energy CT: initial experience.* Eur Radiol, 2007. **17**(6): p. 1510-7.
7. Hamid, S., M.U. Nasir, A. So, G. Andrews, S. Nicolaou, and S.R. Qamar, *Clinical Applications of Dual-Energy CT.* Korean J Radiol, 2021. **22**(6): p. 970-982.
8. Singer, M., C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* Jama, 2016. **315**(8): p. 801-10.
9. Evans, L., A. Rhodes, W. Alhazzani, M. Antonelli, C.M. Coopersmith, C. French, et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021.* Intensive Care Med, 2021. **47**(11): p. 1181-1247.
10. Gotts, J.E. and M.A. Matthay, *Sepsis: pathophysiology and clinical management.* Bmj, 2016. **353**.
11. Shapiro, N.I., P. Schuetz, K. Yano, M. Sorasaki, S.M. Parikh, A.E. Jones, et al., *The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis.* Crit Care, 2010. **14**(5): p. R182.
12. Kumar, A., D. Roberts, K.E. Wood, B. Light, J.E. Parrillo, S. Sharma, et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.* Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1589-96.
13. Fleischmann, C., D.O. ThomasñRueddel, M. Hartmann, C.S. Hartog, T. Welte, S. Heublein, et al., *Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus.* Dtsch Arztebl International, 2016. **113**(10): p. 159-66.
14. Ter-Pogossian, M.M., *Basic principles of computed axial tomography.* Semin Nucl Med, 1977. **7**(2): p. 109-27.
15. Dunscombe, P.B., D.E. Katz, and A.J. Stacey, *Some practical aspects of dual-energy CT scanning.* Br J Radiol, 1984. **57**(673): p. 82-7.
16. Diekhoff, T., T. Kiefer, A. Stroux, I. Pilhofer, R. Juran, J. Mews, et al., *Detection and characterization of crystal suspensions using single-source dual-energy computed tomography: a phantom model of crystal arthropathies.* Invest Radiol, 2015. **50**(4): p. 255-60.
17. Pelgrim, G.J., R.W. van Hamersvelt, M.J. Willeminck, B.T. Schmidt, T. Flohr, A. Schilham, et al., *Accuracy of iodine quantification using dual energy CT in latest generation dual source and dual layer CT.* Eur Radiol, 2017. **27**(9): p. 3904-3912.
18. Nam, S.Y., S.J. Ahn, Y.R. Jang, Y.S. Chun, H.K. Park, S.J. Choi, et al., *Diagnostic accuracy of non-contrast abdominopelvic computed tomography scans in follow-up of breast cancer patients.* Br J Radiol, 2021. **94**(1118): p. 20201087.

19. Wang, C.L., R.H. Cohan, J.H. Ellis, E.M. Caoili, G. Wang, and I.R. Francis, *Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(2): p. 409-15.
20. Barrios López, A., F. García Martínez, J.I. Rodríguez, B. Montero-San-Martín, R. Gómez Rioja, J. Diez, et al., *Incidence of contrast-induced nephropathy after a computed tomography scan*. Radiologia (Engl Ed), 2021. **63**(4): p. 307-313.
21. Huynh, K., A.H. Baghdanian, A.A. Baghdanian, D.S. Sun, K.P. Kolli, and R.J. Zagoria, *Updated guidelines for intravenous contrast use for CT and MRI*. Emerg Radiol, 2020. **27**(2): p. 115-126.
22. Lechel, U., C. Becker, G. Langenfeld-Jäger, and G. Brix, *Dose reduction by automatic exposure control in multidetector computed tomography: comparison between measurement and calculation*. Eur Radiol, 2009. **19**(4): p. 1027-34.
23. Reske, S.U., R. Braunschweig, A.W. Reske, R. Loose, and M. Wucherer, *Whole-Body CT in Multiple Trauma Patients: Clinically Adapted Usage of Differently Weighted CT Protocols*. Rofo, 2018. **190**(12): p. 1141-1151.
24. SALMINEN, E., H. NIINIVIITA, H. JÄRVINEN, and S. HEINÄVAARA, *Cancer Death Risk Related to Radiation Exposure from Computed Tomography Scanning Among Testicular Cancer Patients*. Anticancer Research, 2017. **37**(2): p. 831-834.
25. Angus, D.C., W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M.R. Pinsky, *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
26. Fleischmann-Struzek, C., N. Rose, A. Freytag, M. Spoden, H.C. Prescott, A. Schettler, et al., *Epidemiology and Costs of Postsepsis Morbidity, Nursing Care Dependency, and Mortality in Germany, 2013 to 2017*. JAMA Network Open, 2021. **4**(11): p. e2134290-e2134290.
27. Vos, F.J., C.P. Bleeker-Rovers, B.J. Kullberg, E.M. Adang, and W.J. Oyen, *Cost-effectiveness of routine (18)F-FDG PET/CT in high-risk patients with gram-positive bacteremia*. J Nucl Med, 2011. **52**(11): p. 1673-8.
28. Barkhausen, J., F. Stöblen, E. Dominguez-Fernandez, P. Henseke, and R.D. Müller, *Impact of CT in Patients with Sepsis of unknown Origin*. Acta Radiologica, 2016. **40**(5): p. 552-555.
29. Schleder, S., L. Luerken, L.M. Dendl, A. Redel, M. Selgrad, P. Renner, et al., *Impact of multidetector computed tomography on the diagnosis and treatment of patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis*. European Radiology, 2017. **27**(11): p. 4544-4551.
30. Just, K.S., J.M. Defosse, J. Grensemann, F. Wappler, and S.G. Sakka, *Computed tomography for the identification of a potential infectious source in critically ill surgical patients*. Journal of critical care, 2015. **30**(2): p. 386-389.
31. Andeweg, C.S., J.A. Wegdam, J. Groenewoud, G.J. van der Wilt, H. van Goor, and R.P. Bleichrodt, *Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis*. Scand J Gastroenterol, 2014. **49**(7): p. 775-84.
32. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in, A., in *To Err is Human: Building a Safer Health System*, L.T. Kohn, J.M. Corrigan, and M.S. Donaldson, Editors. 2000, National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).
33. Bergl, P.A., A. Taneja, R. El-Kareh, H. Singh, and R.S. Nanchal, *Frequency, Risk Factors, Causes, and Consequences of Diagnostic Errors in Critically Ill Medical Patients: A Retrospective Cohort Study*. Crit Care Med, 2019. **47**(11): p. e902-e910.
34. Golnari, P., D. Forsberg, B. Rosipko, and J.L. Sunshine, *Online Error Reporting for Managing Quality Control Within Radiology*. J Digit Imaging, 2016. **29**(3): p. 301-8.
35. Patra, A., M. Premkumar, S.N. Keshava, A. Chandramohan, E. Joseph, and S. Gibikote, *Radiology Reporting Errors: Learning from Report Addenda*. Indian J Radiol Imaging, 2021. **31**(2): p. 333-344.

36. Pohlan, J., D. Witham, G. Muench, H.J. Kwon, E. Zimmermann, M. Böhm, et al., *Computed tomography for detection of septic foci: Retrospective analysis of patients presenting to the emergency department*. Clin Imaging, 2021. **69**: p. 223-227.
37. Pohlan, J., M.I.O. Hernando, A. Hogrebe, D. Witham, G. Muench, H.J. Kwon, et al., *The role of body computed tomography in hospitalized patients with obscure infection: Retrospective consecutive cohort study*. Eur J Radiol, 2020. **132**: p. 109325.
38. Pohlan, J., J. Nawabi, D. Witham, L. Schroth, F. Krause, J. Schulze, et al., *Cerebrovascular Events in Suspected Sepsis: Retrospective Prevalence Study in Critically Ill Patients Undergoing Full-Body Computed Tomography*. Front Neurol, 2022. **13**: p. 811022.
39. Pohlan, J., D. Witham, L. Farkic, M. Anhamm, A. Schnorr, G. Muench, et al., *Body computed tomography in sepsis: predictors of CT findings and patient outcomes in a retrospective medical ICU cohort study*. Emerg Radiol, 2022.
40. Pohlan, J., D. Witham, M.I. Opper Hernando, G. Muench, M. Anhamm, A. Schnorr, et al., *Relevance of CT for the detection of septic foci: diagnostic performance in a retrospective cohort of medical intensive care patients*. Clin Radiol, 2022. **77**(3): p. 203-209.
41. Ganeshan, D., P.T. Duong, L. Probyn, L. Lenchik, T.A. McArthur, M. Retrouvey, et al., *Structured Reporting in Radiology*. Acad Radiol, 2018. **25**(1): p. 66-73.
42. Dellinger, R.P., M.M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S.M. Opal, et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.
43. Hänsel, M., A.M. Winkelmann, F. Hardt, W. Gijsselaers, W. Hacker, M. Stiehl, et al., *Impact of simulator training and crew resource management training on final-year medical students' performance in sepsis resuscitation: a randomized trial*. Minerva Anestesiologia, 2012. **78**(8): p. 901-9.
44. Nguyen, H.B., L. Daniel-Underwood, C. Van Ginkel, M. Wong, D. Lee, A.S. Lucas, et al., *An educational course including medical simulation for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle: an evaluation for medical student training*. Resuscitation, 2009. **80**(6): p. 674-9.
45. Kotlyarov, M., K.G.A. Hermann, J. Mews, B. Hamm, and T. Diekhoff, *Development and validation of a quantitative method for estimation of the urate burden in patients with gouty arthritis using dual-energy computed tomography*. Eur Radiol, 2020. **30**(1): p. 404-412.
46. Pohlan, J., C. Stelbrink, N. Tuttle, F. Kubicka, H.J. Kwon, P. Jahnke, et al., *Visualizing patterns of intervertebral disc damage with dual-energy computed tomography: assessment of diagnostic accuracy in an ex vivo spine biophantom*. Acta Radiologica, 2021: p. 028418512110258.
47. Pohlan, J., C. Stelbrink, M. Pumberger, D. Deppe, F. Schömig, N. Hecht, et al., *Age-dependent microstructural changes of the intervertebral disc: a validation of proteoglycan-sensitive spectral CT*. European Radiology, 2021. **31**(12): p. 9390-9398.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julian Pohlan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Habilitationsschrift mit dem Thema: Die Computertomographie zur Detektion von Infektfooci bei hospitalisierten Patient:innen mit Sepsis: Status quo der klinischen Versorgung und Ansätze zur Optimierung selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autor(inn)en beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden Erklärung angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Habilitationsschrift hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift