

Entwicklung und Validierung eines Screeninginstrumentes zur Diagnose einer Sepsis nach Schlaganfall

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Lisa Kleusch

aus Neuwied

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Gabor Petzold
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hartmut Vatter

Tag der mündlichen Prüfung: 05.08.2025

Aus der Klinik für Vaskuläre Neurologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Schlaganfall.....	8
1.1.1 Überblick.....	8
1.1.2 Epidemiologie	9
1.2 Schlaganfall-assoziierte Infektionen.....	9
1.2.1 Epidemiologie	9
1.2.2 Pathophysiologie	10
1.2.3 Diagnostik	11
1.2.4 Therapie.....	11
1.3 Sepsis nach Schlaganfall	12
1.3.1 Definition.....	12
1.3.2 Epidemiologie	13
1.3.3 Pathophysiologie	14
1.3.4 Früherkennung	15
1.4 Zielsetzung.....	17
2. Material und Methoden	19
2.1 Entwicklung des modifizierten SOFA-Scores	19
2.2 Fallzahlplanung	21
2.3 Studiendesign.....	24
2.4 Patientenkollektiv	24

2.4.1 Ausschlusskriterien	24
2.5 Datenerhebung.....	25
2.5.1 Baseline-Charakteristika	25
2.5.2 Schlaganfall-assoziierte Infektionen	26
2.5.3 Klinisches Outcome	29
2.6 Beurteilung der Testvalidität.....	30
2.7 Statistische Analyse	31
3. Ergebnisse.....	33
3.1 Entwicklung des modifizierten SOFA-Scores	33
3.2 Beschreibung der Validierungskohorte.....	42
3.2.1 Baseline-Charakteristika der Validierungskohorte	43
3.2.2 Schlaganfall-assoziierte Infektionen	45
3.2.3 Klinische Outcome-Parameter	51
3.2.4 Vergleich von Patient*innen mit und ohne Therapiebegrenzungen	52
3.3 Testvalidität des modifizierten SOFA-Scores	57
4. Diskussion.....	66
4.1 Nutzen des S-SOFA-Scores.....	66
4.2 Auswahl der Prädiktoren für die Subkategorien	67
4.3 Validierungskohorte.....	69
4.4 Schlaganfall-assoziierte Infektionen und Sepsis	69
4.5 Testvalidität des S-SOFA-Scores.....	70
4.5.1 Subgruppen	71
4.5.2 Therapiebegrenzung.....	71

4.6 Limitationen	72
5. Zusammenfassung	75
6. Anhang.....	77
7. Abbildungsverzeichnis	79
8. Tabellenverzeichnis	80
9. Literaturverzeichnis	81
10. Erklärung zum Eigenanteil	91
11. Veröffentlichungen	92
12. Danksagung.....	93

Abkürzungsverzeichnis

ASPECTS	Alberta Stroke Program Early CT Score
AUC	area under the curve
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
DNI	Do-not-intubate
DNAR	Do-not-attempt-resuscitation
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GSR-ET	German Stroke Registry – Endovascular Treatment
IL	Interleukin
IQR	interquartile range
KI	Konfidenzintervall
LVO	large vessel occlusion
MAD	mittlerer arterieller Druck
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
O ₂	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin

PISCES	Pneumonia in Stroke Consensus
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
ROC	receiver operating characteristic
SE	Standardfehler
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
S-SOFA	Stroke-Sequential Organ Failure Assessment
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Schlaganfall

1.1.1 Überblick

Als Schlaganfall bezeichnet man eine Episode akuter fokal-neurologischer Dysfunktion, die durch eine Ischämie oder Blutung verursacht wird und mindestens 24 Stunden bzw. bis zum Tod anhält (Sacco et al., 2013). Es werden verschiedene Formen des Schlaganfalls unterschieden: der ischämische Schlaganfall, der hämorrhagische Schlaganfall und die Subarachnoidalblutung. Letztere manifestieren sich als Einblutung in das Hirnparenchym bzw. den Subarachnoidalraum.

Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit dem ischämischen Schlaganfall (Synonyme: zerebrale Ischämie, Hirninfarkt), welcher mit 87 % die weitaus häufigste Form aller Schlaganfälle darstellt (Tsao et al., 2023). Gemäß der deutschen Gesellschaft für Neurologie wird der ischämische Schlaganfall als „akutes fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Minderdurchblutung des Gehirns“ definiert (Ringleb et al., 2022). Durch einen Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen kommt es zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben des betroffenen Hirngewebes. In Abhängigkeit von der betroffenen Hirnarterie und dem davon versorgten Hirnareal treten typische Syndrome auf. Symptome reichen dabei von Lähmungen, Taubheitsgefühlen, Sprach-, Sprech- sowie Sehstörungen bis hin zu Vigilanzminderungen (Caplan, 2016).

Nach der Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation können ischämische Schlaganfälle ihrer Ätiologie zufolge in fünf Subtypen unterteilt werden (Adams, JR et al., 1993; Kolominsky-Rabas et al., 2001):

- Makroangiopathie (Stenose oder Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie infolge von Atherosklerose, 13 %)
- Kardioembolie (z. B. aufgrund von Vorhofflimmern, 27 %)
- Mikroangiopathie (kleiner subkortikaler [„lakunärer“] Infarkt, meist bei Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie, 23 %)
- Schlaganfall einer anderen bestimmten Ätiologie (seltene Ursachen wie z. B. Dissektion, 2 %)

- Schlaganfall unbestimmter Ätiologie (einschließlich konkurrierender Ätiologien, 35 %)

1.1.2 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz von Schlaganfällen in Deutschland beträgt laut Erlanger Schlaganfallregister und Ludwigshafener Schlaganfall-Studie etwa 122 bis 216 pro 100.000 Einwohner*innen (Kolominsky-Rabas et al., 2015; Palm et al., 2010). Hochrechnungen auf Basis der alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten aus dem Erlanger Schlaganfallregister von 2008 ergaben, dass sich in Deutschland jährlich rund 200.000 erstmalige Schlaganfälle und etwa 70.000 wiederholte Schlaganfälle ereignen (Heuschmann et al., 2010).

Die 12-Monats-Prävalenz eines Schlaganfalls oder chronischer Beschwerden infolge eines Schlaganfalls liegt bei Frauen bei 1,7 % und bei Männern bei 1,5 % und steigt altersabhängig bei über 75-Jährigen auf über 6 % an (Busch und Kuhnert, 2017). Dementsprechend sind vor allem Menschen höheren Lebensalters (medianes Alter 73 Jahre) von Schlaganfällen betroffen (Heuschmann et al., 2009).

Weltweit gesehen ist der Schlaganfall mit 11,6 % die zweithäufigste Todesursache (nach der Koronaren Herzkrankheit (KHK)) und die dritthäufigste Ursache für Tod und Behinderung (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

1.2 Schlaganfall-assoziierte Infektionen

1.2.1 Epidemiologie

Infektionen sind wichtige Komplikationen nach einem Schlaganfall. Diese betreffen rund 30 % aller Schlaganfallpatient*innen und sind mit einem ungünstigen klinischen Outcome assoziiert (Elkind et al., 2020; Vermeij et al., 2009; Westendorp et al., 2011).

Pneumonien und Harnwegsinfekte sind die häufigsten Schlaganfall-assoziierten Infektionen: Pneumonien treten bei etwa 8 bis 12 %, Harnwegsinfekte bei 8 bis 19 % der Schlaganfallpatient*innen auf (Badve et al., 2019; Yan et al., 2018). Dabei haben

insbesondere Pneumonien großen Einfluss auf die Mortalität (u.a. 30-Tages-Mortalität von 27 %) nach Schlaganfall (Heuschmann et al., 2004; Katzan et al., 2003; Teh et al., 2018).

Bei Patient*innen mit Behandlung auf der neurologischen Intensivstation kommen außerdem postoperative Wundinfektionen, Meningitiden und Ventrikulitiden nach Kraniotomie oder Anlage z. B. einer Externen Ventrikeldrainage (EVD) hinzu (Busl, 2019).

1.2.2 Pathophysiologie

An der Entstehung Schlaganfall-assoziiierter Infektionen sind mehrere pathophysiologische Mechanismen beteiligt:

Infolge eines Schlaganfalls kommt es im betroffenen Hirngewebe unmittelbar zu einer lokalen Entzündungsreaktion (Neuroinflammation). Gefahren-assoziierte molekulare Muster (engl. Danger-associated molecular patterns; DAMPs), welche von untergehenden Nervenzellen freigesetzt werden, sorgen für eine Aktivierung der ortsansässigen Zellen des angeborenen Immunsystems, den Mikrogliazellen. Durch eine gesteigerte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke tritt zusätzlich eine Leukozyteninfiltration in das Gehirn auf. Peripher kommt es hingegen zu einer Unterdrückung des Immunsystems, die vorwiegend durch eine Aktivierung des autonomen Nervensystems vermittelt wird (Faura et al., 2021; Iadecola et al., 2020; Westendorp et al., 2022). Diese tritt hauptsächlich in Form einer Lymphopenie (vor allem CD4+ T-Zellen), einer erhöhten Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio, einer verringerten Expression von Antigen-präsentierenden Molekülen auf Monozyten (humanes Leukozytenantigen DR-Isotyp; HLA-DR) und einer Verschiebung der T-Zell-Antwort zugunsten der T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2-Zellen) mit einer erhöhten Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine (z. B. Interleukin-10; IL-10) in Erscheinung (Chamorro et al., 2012; Haeusler et al., 2008; Iadecola und Anrather, 2011; Klehmet et al., 2009; Prass et al., 2003; Urra et al., 2009).

Diese sogenannte Schlaganfall-induzierte Immunsuppression trägt dazu bei, dass Schlaganfallpatient*innen eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen besitzen (siehe im vorherigen Absatz erwähnte Veröffentlichungen).

Darüber hinaus sind Schlaganfallpatient*innen oftmals vermehrt Krankheitserregern ausgesetzt. So begünstigt z. B. der Einsatz von Blasenkathetern bei Harninkontinenz das Auftreten von Harnwegsinfektionen (Stott et al., 2009). Für das Auftreten Schlaganfall-assoziiierter Pneumonien wird die Dysphagie (Schluckstörung), welche die Gefahr einer Aspiration birgt, als wichtiger Risikofaktor betrachtet (Martino et al., 2005). Aber auch eine künstliche Beatmung, z. B. im Rahmen einer mechanischen Thrombektomie, stellt einen Risikofaktor dar (Eker et al., 2018).

Für den negativen Einfluss Schlaganfall-assoziiierter Infektionen auf das klinische Outcome existieren verschiedene Erklärungen. Unter anderem wird eine durch Infektionen getriggerte Autoimmunreaktion gegen Hirnantigene diskutiert (Becker et al., 2011). Außerdem verlängern sie den Krankenhausaufenthalt und verzögern dadurch den Beginn einer Rehabilitation (Spratt et al., 2003).

1.2.3 Diagnostik

Die in der Literatur angegebenen Inzidenzen Schlaganfall-assoziiierter Infektionen variieren stark. Ursächlich hierfür ist mitunter die Verwendung unterschiedlicher diagnostischer Kriterien (Kishore et al., 2015). Zur Lösung dieses Problems schlug die Pneumonia in Stroke Consensus (PISCES)-Group diagnostische Kriterien für Infektionen der unteren Atemwege innerhalb der ersten sieben Tage nach Beginn des Schlaganfalls (als Schlaganfall-assoziierte Pneumonien bezeichnet) vor (Smith et al., 2015, zu Kriterien siehe Kapitel 2.5.2 Tabelle 2). Grundlage dafür waren die Kriterien für die Definition nosokomialer Infektionen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) der Vereinigten Staaten von Amerika (Horan et al., 2008). Für andere Infektionen nach Schlaganfall sind keine spezifischen Kriterien beschrieben. Zur Diagnose von Harnwegsinfekten werden meist die CDC-Kriterien herangezogen (Horan et al., 2008).

1.2.4 Therapie

Die Therapie Schlaganfall-assoziiierter Infektionen besteht in der Gabe von Breitspektrumantibiotika bei klinischer Diagnose einer Infektion. Im Jahr 2019

veröffentlichte die PISCES-Group Empfehlungen für einen standardisierten Ansatz zur empirischen Antibiotikatherapie bei Schlaganfall-assoziierten Pneumonien basierend auf der wahrscheinlichen mikrobiologischen Ätiologie (Kishore et al., 2019).

Aufgrund der Häufigkeit und des negativen Einflusses Schlaganfall-assoziiertes Infektionen auf das klinische Outcome haben zahlreiche Studien den Nutzen einer prophylaktischen Antibiotikatherapie untersucht. Ein systematischer Cochrane Review von 2018 ergab, dass bei Einsatz einer prophylaktischen Antibiotikatherapie das Risiko von Infektionen insgesamt reduziert war, allerdings war dies hauptsächlich auf einen Rückgang von Harnwegsinfektionen zurückzuführen. Hinsichtlich des klinischen Outcomes, der Mortalität und dem Auftreten von Pneumonien konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Vermeij et al., 2018). Auch für Subgruppen von Patient*innen mit akutem Schlaganfall konnte kein Vorteil einer prophylaktischen Antibiotikatherapie nachgewiesen werden (Westendorp et al., 2021). In den aktuellen Schlaganfall-Leitlinien sind deshalb Empfehlungen enthalten, die sich gegen den routinemäßigen Einsatz prophylaktischer Antibiotika aussprechen (Ringleb et al., 2022).

1.3 Sepsis nach Schlaganfall

Schlaganfall-assoziierte Infektionen können eine Sepsis hervorrufen. Während Pneumonien und Harnwegsinfekte nach Schlaganfall gut untersucht sind, gibt es derzeit nur wenige Studien zur Sepsis nach Schlaganfall.

1.3.1 Definition

Im Jahr 2016 wurde von der Sepsis-3-Task-Force eine neue Definition etabliert: Demnach handelt es sich bei der Sepsis um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, der eine fehlregulierte Wirtsreaktion auf eine Infektion zugrunde liegt (Singer et al., 2016). Ebenso wie der Schlaganfall ist auch die Sepsis ein medizinischer Notfall.

1.3.2 Epidemiologie

Auf Grundlage einer Auswertung der Abrechnungsdaten fast aller deutscher Krankenhäuser im Jahr 2015 wurde eine Inzidenz von 158 Sepsispatient*innen pro 100.000 Einwohner*innen in Deutschland geschätzt (Fleischmann-Struzek et al., 2018). Die Sepsis geht mit einer hohen Mortalität einher, so beträgt z. B. die 30-Tages-Mortalität für Deutschland 26,5 % (Bauer et al., 2021). Einer Analyse der Global-Burden-of-Disease (GBD)-Studie zufolge wird davon ausgegangen, dass weltweit jährlich etwa 49 Millionen Menschen an einer Sepsis erkranken und 20 % aller globalen Todesfälle mit Sepsis assoziiert sind (Rudd et al., 2020).

In bisherigen Studien wurde festgestellt, dass zwischen 2 und 13 % der Patient*innen nach einem Schlaganfall eine Sepsis erleiden, wobei die Inzidenzen je nach untersuchter Kohorte und angewandter Methodik variieren:

Die niedrigste Inzidenz (1,7 %) wurde von Ahmed et al. (2023) berichtet, deren Studie Daten eines Registers für Gesundheitspolitik verwendete und alle Patient*innen mit Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls einschloss. Die höchste Inzidenz (13,3 %) stammt hingegen aus einer Studie, die speziell Daten zur Sepsis in einer schwerer betroffenen Kohorte von Schlaganfallpatient*innen mit Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie erhob (Stösser et al., 2022). Berger et al. (2014) fanden bei Patient*innen, die wegen eines ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfalls auf eine neurologische Intensivstation aufgenommen wurden, mit 12,6 % eine ähnlich hohe Inzidenz. Eine weitere, ausschließlich mit Intensivpatient*innen durchgeführte Studie stellte eine Sepsis bei 7 bis 8 % aller Schlaganfallpatient*innen fest (Li und Li, 2022). Ferner existieren zwei Studien aus dem Mittleren Osten und Afrika, die eine Inzidenz von 11,5 % bzw. 9 % angeben (Givi et al., 2022; Neshuku et al., 2023).

Darüber hinaus lieferten die genannten Studien zur Sepsis nach Schlaganfall ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Sepsis und klinischem Outcome. So war das Odds Ratio (OR) für ein schlechtes Outcome, meist ausgedrückt in Form der Krankenhausmortalität, bei Schlaganfallpatient*innen mit Sepsis um das Zweifache erhöht. In der von Stösser et al. (2022) untersuchten Kohorte waren 72,5 % der Patient*innen mit Sepsis nach drei Monaten bettlägerig oder verstorben (verglichen

mit 25,7 % der Kontrollen und 42,7 % der Patient*innen mit Infektion ohne septischen Verlauf).

1.3.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Sepsis ist nicht vollständig geklärt. Arina und Singer (2021) sowie Delano und Ward (2016) geben einen Überblick über die wichtigsten zugrundeliegenden Mechanismen:

Eine Infektion, ausgelöst durch Bakterien, Pilze, Viren oder Parasiten, ruft eine Entzündungsreaktion des Wirtsorganismus hervor. Mikroorganismen oder deren Bestandteile, auch als Pathogen-assoziierte molekulare Muster (engl. Pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) bezeichnet, werden von Mustererkennungsrezeptoren (engl. Pattern recognition receptors; PRRs z. B. Toll-like-Rezeptoren (TLRs)) auf Immunzellen als fremd identifiziert. In ähnlicher Weise werden Bestandteile geschädigter Wirtszellen (z. B. Proteine), sogenannte Schaden-assoziierte molekulare Muster (engl. Damage-associated molecular patterns; DAMPs), erkannt (Medzhitov und Janeway, 2000). Infolgedessen wird eine Entzündungsreaktion ausgelöst, bei der es u.a. zur Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-1) kommt (Rittirsch et al., 2008). Im Rahmen der angeborenen Immunantwort werden zirkulierende Immunzellen (z. B. Makrophagen) angezogen, um Mikroorganismen und geschädigte Wirtszellen zu phagozytieren und zu beseitigen. Eine Aktivierung des Komplementsystems unterstützt diese Prozesse. Darüber hinaus wird durch die Präsentation von Antigenen durch dendritische und andere Zellen gegenüber B- und T-Zellen eine adaptive Immunantwort getriggert, die in einer Produktion von Antikörpern und einem Gedächtnis für spätere Infektionen mit demselben Erreger resultiert (van der Poll et al., 2017). Auch das Endothel wird aktiviert und reagiert mit einer gesteigerten Expression von Molekülen, welche das Anhaften von Immunzellen an der Endotheloberfläche ermöglichen, sowie mit einem Kapillarleck, das den Durchtritt von Leukozyten und Plasma durch die Gefäßwand gestattet. Durch Freisetzung von Gewebefaktor (engl. Tissue factor; TF) wird ferner die Blutgerinnung aktiviert, in der Folge entstehen Mikrothromben (Joffre et al., 2020).

Um ein Gleichgewicht zu wahren, produzieren die Zellen auch antiinflammatorische Zytokine (z. B. IL-10) und andere Mediatoren (Ginhoux et al., 2016).

Im Falle einer Sepsis wird die beschriebene Immunreaktion allerdings fehlreguliert. So führt die systemische Aktivierung des Immunsystems zu einer übermäßigen Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, auch als „Zytokinsturm“ bekannt (Rittirsch et al., 2008). Dadurch kommt es letztlich zu einer Beeinträchtigung der Funktion sowohl des betroffenen Organs als auch entfernter Organe. Hinzu kommt, dass immunsuppressive Prozesse die Anfälligkeit für persistierende sowie weitere Infektionen erhöhen (Delano und Ward, 2016).

1.3.4 Früherkennung

Die hohe Mortalität sowie der negative Einfluss auf das Outcome verdeutlichen, wie wichtig die frühzeitige Erkennung einer Sepsis ist, um eine konsequente Therapie initiieren zu können und damit schwerwiegende Folgen abzumildern oder gar zu verhindern. Erschwert wird diese jedoch durch oft unspezifische Symptome (z. B. Fieber, Vigilanzminderung).

Für das Screening auf Sepsis stehen zahlreiche Instrumente zur Verfügung, darunter z. B. die Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Kriterien, der National Early Warning Score (NEWS), der Modified Early Warning Score (MEWS) und die im Folgenden näher beschriebenen Scores.

Nach der Sepsis-3-Definition von 2016 erfolgt die Diagnose der Sepsis-assoziierten Organdysfunktion mittels Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score (Singer et al., 2016). Der SOFA-Score beurteilt die Funktion von sechs Organsystemen, indem er für jedes Organsystem zwischen 0 und 4 Punkten vergibt (siehe Tabelle 1). Somit umfasst der SOFA-Score 0 bis 24 Punkte (Vincent et al., 1996). Eine Organdysfunktion liegt bei Zunahme des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte infolge einer Infektion vor und ist mit einer Krankenhausmortalität von über 10 % assoziiert (Singer et al., 2016).

Tab. 1: SOFA-Score. Übersetzt und modifiziert nach Singer et al., 2016.

Organsystem	Score				
	0	1	2	3	4
Atmung					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥400	< 400	< 300	< 200 und Beatmung	< 100 und Beatmung
Gerinnung					
Thrombozytenzahl, 10 ⁹ /l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber					
Bilirubin, mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
Kardiovaskuläres System					
	MAD ≥ 70 mmHg	MAD < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin ^a	Dopamin 5,1-15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1 ^a	Dopamin > 15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin > 0,1 ^a
Zentrales Nervensystem					
GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Niere					
Kreatinin, mg/dl	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	> 5,0
Urinausscheidung, ml/d				< 500	< 200

^a Dosierungen in µg/kg/min. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, paO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion, MAD = mittlerer arterieller Druck, GCS = Glasgow Coma Scale

Zu beachten ist, dass der SOFA-Score speziell für Patient*innen, die auf der Intensivstation behandelt werden, entwickelt wurde. Aufgrund dessen verwendet der SOFA-Score Parameter, die bei außerhalb der Intensivstation behandelten Patient*innen nicht grundsätzlich verfügbar sind. Dazu zählt zum Beispiel der Horowitz-Quotient (arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO₂) / inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂)), der durch eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) ermittelt werden kann. Da allerdings der

Großteil der Schlaganfallpatient*innen auf der Stroke Unit oder Normalstation behandelt wird, ist die Anwendbarkeit des SOFA-Scores bei Schlaganfallpatient*innen eingeschränkt.

Als Screeninginstrument für Sepsis bei Patient*innen außerhalb der Intensivstation wurde der quick SOFA (qSOFA) Score entwickelt. Dieser besteht aus drei klinischen Kriterien und ist dementsprechend einfach und schnell anzuwenden:

- Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$
- verändertes Bewusstsein (Glasgow Coma Scale (GCS) < 15)
- systolischer Blutdruck $\leq 100 \text{ mmHg}$

Patient*innen, welche zwei oder mehr der oben genannten Kriterien erfüllen, besitzen ein erhöhtes Risiko für schlechtere Outcomes, die für Sepsis charakteristisch sind (Seymour et al., 2016; Singer et al., 2016).

Jedoch weist auch der qSOFA-Score Nachteile beim Einsatz an Schlaganfallpatient*innen auf. Stösser et al. (2022) stellten fest, dass der qSOFA-Score bei Schlaganfallpatient*innen nur eine mittelmäßige Spezifität für die Diagnose einer Sepsis besitzt. Dies konnte auf eine geringe Spezifität der Subkategorien „Atemfrequenz“ und „Bewusstsein“, welche auch häufig bei Patient*innen ohne Sepsis oder ohne Infektion positiv ausfielen, zurückgeführt werden.

Daher wird ein klinisch praktikables und spezifisches Instrument benötigt, um die Diagnose einer Sepsis bei Schlaganfallpatient*innen zu vereinfachen.

1.4 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen modifizierten SOFA-Score zu entwickeln, der ein schlechtes Outcome und somit die Diagnose einer Sepsis bei Schlaganfallpatient*innen mit Infektion vorhersagen kann. Dies wäre von hoher klinischer Relevanz, um eine Sepsis nach Schlaganfall frühzeitig erkennen und konsequent therapieren zu können. Anforderungen an den modifizierten Score sind hierbei, dass dieser eine vergleichbare Validität zum SOFA-Score aufweist, aber einfacher anzuwenden ist.

Der daraus resultierende Score soll anschließend an einer separaten Kohorte von Patient*innen mit Schlaganfall-assoziiertes Infektion, die zwischen Januar 2021 und Juni 2022 am Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden, validiert werden.

2. Material und Methoden

Teile dieses Kapitels wurden bereits von Stösser et al. (2023) veröffentlicht.

2.1 Entwicklung des modifizierten SOFA-Scores

Die Grundlage für die Entwicklung des modifizierten SOFA-Scores bildete die bereits charakterisierte Kohorte von 212 Schlaganfallpatient*innen mit Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie (engl. large vessel occlusion; LVO) und Schlaganfall-assoziiertes Infektion (Stösser et al., 2022). Diese Kohorte umfasste Patient*innen, welche zwischen Juni 2016 und Januar 2020 am Universitätsklinikum Bonn mittels mechanischer Thrombektomie behandelt und in das German Stroke Registry – Endovascular Treatment (GSR-ET) eingeschlossen wurden. Das GSR-ET ist eine laufende prospektive, multizentrische Registerstudie, bestehend aus Schlaganfallpatient*innen mit LVO, die mittels endovaskulärer Therapie in Schlaganfallzentren aus ganz Deutschland behandelt werden (Alegiani et al., 2019). Schlaganfall-assoziierte Infektionen wurden in der oben genannten Kohorte retrospektiv durch Überprüfung der elektronischen Patientenakte auf die klinische Diagnose einer Infektion und eine nachfolgende Antibiotikatherapie identifiziert.

Der modifizierte SOFA-Score wurde in einem dreischrittigen Verfahren, methodisch orientiert an der Vorgehensweise zur Entwicklung des qSOFA-Scores (Seymour et al., 2016), entwickelt:

Zunächst wurden für jede Subkategorie des SOFA-Scores unterschiedliche Prädiktoren, welche in den Trainingsdaten vorhanden waren, evaluiert. Folglich handelt es sich dabei um Parameter, die bei – auf einer Stroke Unit behandelten – Patient*innen routinemäßig erhoben werden. Darüber hinaus wurden Prädiktoren einer systemischen Entzündungsreaktion in die Testung eingeschlossen.

Folgende Prädiktoren (geordnet nach SOFA-Subkategorie) wurden analysiert:

- zentrales Nervensystem (ZNS): National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2003) bei Aufnahme, NIHSS 24 Stunden nach Aufnahme, Score in der NIHSS-Subkategorie

„Bewusstseinslage (Vigilanz)“, GCS, initialer Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)

- Atmung: Atemfrequenz, pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (S_pO_2), Sauerstoff(O_2)-Flussrate
- kardiovaskuläres System: mittlerer arterieller Druck (MAD), systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Laktat
- Gerinnung: Thrombozytenzahl
- Leber: Bilirubin
- Niere: Kreatinin, Harnstoff, Urinausscheidung innerhalb von 24 Stunden
- systemische Entzündung: Körpertemperatur, Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT)

Auf der Grundlage vorangehender Arbeiten wurde angenommen, dass ein schlechtes Outcome häufiger bei Schlaganfallpatient*innen mit Sepsis auftritt (verglichen mit Schlaganfallpatient*innen mit Infektion ohne septischen Verlauf) und Patient*innen mit Sepsis demzufolge anhand des Auftretens eines schlechten Outcomes von Patient*innen mit unkomplizierter Infektion unterschieden werden können (Berger et al., 2014; Stösser et al., 2022). Ein schlechtes Outcome wurde dabei als ein Score von 5 oder 6 (bettlägerig oder verstorben) auf der modifizierten Rankin Skala (mRS) drei Monate nach Schlaganfall definiert. Die zuletzt beschriebene Annahme wurde analog zu der bei Entwicklung des qSOFA-Scores verwendeten Annahme getroffen (Seymour et al., 2016). Allerdings wurde anstelle der Mortalität das schlechte Outcome genutzt, da dieses besser zwischen Schlaganfallpatient*innen mit Sepsis und Schlaganfallpatient*innen mit Infektion ohne septischen Verlauf unterscheidet (OR 3,5 für mRS 5-6 vs. 1,8 für Mortalität, Stösser et al., 2022). Aus diesem Grund wurde für jeden Prädiktor mittels logistischer Regression das OR für ein schlechtes Outcome ermittelt. Parameter, welche hinsichtlich der Vorhersage eines schlechten Outcomes statistisch signifikant waren, wurden im nächsten Schritt weiter berücksichtigt.

Im Anschluss daran wurden metrische Prädiktoren durch die Festlegung optimaler Cut-off-Werte dichotomisiert. Dazu wurde der Youden-Index anhand der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für ein schlechtes Outcome bestimmt (Youden, 1950). Die

Cut-off-Werte wurden kaufmännisch auf die nächste ganze Zahl gerundet, und auf die nächste ganze Zahl teilbar durch fünf für Blutdruckwerte.

Schließlich wurde mittels multipler logistischer Regression für verschiedene Kombinationen dieser Prädiktoren Nagelkerkes R^2 berechnet, um die Anpassungsgüte der einzelnen Modelle zu beurteilen (Nagelkerke, 1991). Das Nagelkerke R^2 kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Nach diesem Maß wird das Modell mit dem höchsten R^2 -Wert als „beste“ Modell angesehen. Die unterschiedlichen Modelle wurden durch Rückwärtselimination (Likelihood-Quotient), den sukzessiven Ausschluss unabhängiger Variablen anhand des Signifikanzwertes, erstellt.

Bei jedem dieser drei Schritte wurden neben statistischen Analysen Überlegungen hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit miteinbezogen.

2.2 Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung für die Validierungskohorte wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Matthias Schmid und Frau Alina Schenk vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn durchgeführt.

Folgende Annahme wurde der Fallzahlplanung zugrunde gelegt: Die Fläche unter der ROC-Kurve (engl. area under the curve; AUC) des modifizierten SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes ist der AUC des SOFA-Scores – für den Tag der Diagnose einer Schlaganfall-assoziierten Infektion – nicht unterlegen.

Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde basierend auf klinischen Überlegungen auf eine AUC-Differenz (modifizierter SOFA-Score minus SOFA-Score) von -0,06 festgelegt, dezidierte Vorarbeiten hierzu liegen nicht vor. Unter Verwendung dieser Nichtunterlegenheitsgrenze sowie der Annahme einer AUC-Differenz von 0,06, die sich aus der Derivationskohorte ergab, wurde eine Fallzahl von 354 Patient*innen bestimmt, um die Nullhypothese „ $AUC_{\text{modifizierter SOFA-Score}} - AUC_{\text{SOFA-Score}} < -0,06$ “ mit einer Power von 80 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % zu verwerfen. Dabei wurde ein schlechtes Outcome bei 30 % der Patient*innen, gegenüber 50 % in der schwerer erkrankten Derivationskohorte, angenommen.

Zur Berechnung des Standardfehlers (SE) der AUC-Differenz wurde die Formel von DeLong angewendet (DeLong et al., 1988; Hanley und Hajian-Tilaki, 1997):

$$SE(AUC_2 - AUC_1) = \sqrt{Var(AUC_2) + Var(AUC_1) - 2 \cdot Cov(AUC_1, AUC_2)}$$

wobei

$$AUC_1 = AUC_{SOFA} \text{ und } AUC_2 = AUC_{\text{modifizierter SOFA}}$$

mit

$$Var(AUC_1) = \frac{Var(V_{A1})}{n_A} + \frac{Var(V_{N1})}{n_N}$$

$$Var(AUC_2) = \frac{Var(V_{A2})}{n_A} + \frac{Var(V_{N2})}{n_N}$$

$$Cov(AUC_1, AUC_2) = \frac{Cov(V_{A1}, V_{A2})}{n_A} + \frac{Cov(V_{N1}, V_{N2})}{n_N}$$

und

$$V_{A1}^i = \frac{1}{n_N} \sum_{j=1}^{n_N} \text{Ranking}[SOFA(i), SOFA(j)]$$

$$V_{N1}^j = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} \text{Ranking}[SOFA(i), SOFA(j)]$$

$$V_{A2}^i = \frac{1}{n_N} \sum_{j=1}^{n_N} \text{Ranking}[S_SOFA(i), S_SOFA(j)]$$

$$V_{N2}^j = \frac{1}{n_A} \sum_{i=1}^{n_A} \text{Ranking}[S_SOFA(i), S_SOFA(j)]$$

mit

$$\text{Ranking}[SOFA(i), SOFA(j)] = \begin{cases} 0 & SOFA(i) < SOFA(j) \\ 0,5 & SOFA(i) = SOFA(j) \\ 1 & SOFA(i) > SOFA(j) \end{cases}$$

und

$$\text{Ranking}[\text{modif. } SOFA(i), \text{modif. } SOFA(j)] = \begin{cases} 0 & S_SOFA(i) < S_SOFA(j) \\ 0,5 & S_SOFA(i) = S_SOFA(j) \\ 1 & S_SOFA(i) > S_SOFA(j) \end{cases}$$

Dabei bezieht sich $i = 1, \dots, n_A$ auf Patient*innen mit schlechtem Outcome (Outcome = 1, n_A insgesamt) und $j = 1, \dots, n_N$ auf Patient*innen ohne schlechtes Outcome (Outcome = 0, n_N insgesamt).

Für ein gegebenes Verhältnis $n_N/n_A = m$ von Patient*innen mit und ohne schlechtem Outcome und unter Verwendung der Beziehung $Cov(X, Y) = Corr(X, Y) \cdot \sqrt{Var(X)Var(Y)}$ ergibt sich

$$n_A > \frac{\sigma^2 \cdot \left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} - z_\beta \right)^2}{(\delta + \Delta)^2 \cdot m},$$

wobei

$$\begin{aligned} \sigma^2 = & m \cdot Var(V_{A1}) + Var(V_{N1}) + m \cdot Var(V_{A2}) + Var(V_{N2}) + m \\ & \cdot Corr(V_{A1}, V_{A2}) \sqrt{Var(V_{A1})Var(V_{A2})} + Corr(V_{N1}, V_{N2}) \sqrt{Var(V_{N1})Var(V_{N2})}. \end{aligned}$$

Für unsere Zwecke nahmen wir folgende Werte an: $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,2$ (Power = 80 %), δ (Effektgröße) = Δ (Nichtunterlegenheitsgrenze) = 0,06, $m = 2,3$ (entspricht 30 % Patient*innen mit schlechtem Outcome), $Var(V_{A1}) = Var(V_{N1}) = Var(V_{A2}) = Var(V_{N2}) = 0,05$, $Corr(V_{A1}, V_{A2}) = Corr(V_{N1}, V_{N2}) = 0,7$. Die Werte für Varianz und Korrelation basieren hierbei auf den Daten der Derivationskohorte.

Pro Jahr werden im Universitätsklinikum Bonn rund 950 Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall behandelt, wovon etwa 30 % im Rahmen des stationären Aufenthalts eine Schlaganfall-assoziierte Infektion erleiden. Daher entschieden wir uns für eine Datenerhebung über einen Zeitraum von 1,5 Jahren (angenommenes $n = 428$). Damit

sollte sichergestellt werden, dass auch im Falle von Drop-Outs eine Fallzahl von 354 Patient*innen gewährleistet ist.

2.3 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische Kohortenstudie mit teils retrospektiver und teils prospektiver Datenerhebung. Alle rekrutierten Patient*innen wurden am Universitätsklinikum Bonn behandelt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn hat den Ethikantrag mit der Antragsnummer 044-22 am 15.03.2022 bewilligt.

2.4 Patientenkollektiv

Zur Gewinnung des Patientenkollektivs für die Validierungskohorte wurden im klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS) über eine Abfragemaske retrospektiv alle Patient*innen zwischen dem 01.01.2021 und dem 30.06.2022 mit der Haupt- bzw. Entlassdiagnose I63.* (Hirnfarkt) gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)), identifiziert. Anhand der elektronischen Patientenakte wurden davon anschließend diejenigen Patient*innen in die Studie eingeschlossen, bei denen durch das behandelnde ärztliche Personal die klinische Diagnose einer Infektion gestellt und dokumentiert wurde. Dazu wurden Diagnosen sowie Verlauf der Arztbriefe, kodierte Diagnosen und Patientenkurven auf das Vorliegen einer Infektion bzw. Antibiotikatherapie überprüft.

2.4.1 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien stellten unvollständige Patientenakten mit fehlenden Daten zum Infektionsbeginn, die Diagnose einer Infektion vor Schlaganfall bzw. Aufnahme, eine fehlende Einwilligung in die prospektive Erhebung des klinischen Outcomes nach drei Monaten sowie ein fehlendes 3-Monats-Follow-Up dar.

2.5 Datenerhebung

Die klinischen Daten wurden retrospektiv aus den elektronischen Patientenakten erhoben. Die relevanten Informationen wurden über das Klinikinformationssystem ORBIS (Firma Agfa HealthCare, Mortsel, Belgien) aus Arztbriefen, kodierten Diagnosen, Patienten- bzw. Fieberkurve, Dekursen, Pflegeberichten, Anästhesieprotokollen, radiologischen und mikrobiologischen Befunden, Laborberichten sowie eingelesebenen Dokumenten extrahiert. Bei Patient*innen mit mechanischer Thrombektomie oder Behandlung auf der Intensivstation wurden zudem Daten aus dem Patientendatenmanagementsystem (PDMS) Integrated Care Manager (ICM, Firma Dräger, Lübeck) entnommen.

2.5.1 Baseline-Charakteristika

Folgende Baseline-Charakteristika wurden erhoben:

- demographische Daten: Alter, Geschlecht
- Aufnahmezeitpunkt, Länge des stationären Aufenthaltes, behandelnde Station
- kardiovaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Vorhofflimmern, Rauchen, Diabetes mellitus
- weitere Vorerkrankungen nach dem Charlson Comorbidity Index (CCI, Charlson et al., 1987): Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Bindegewebserkrankung, gastroduodenale Ulkuskrankheit, Lebererkrankung, Diabetes mellitus, Nierenerkrankung, Tumor, Leukämie, Lymphom, erworbenes Immunschwächesyndrom (engl. Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS), Hemiplegie
- vorbestehende Defizite: prämorbid mRS
- Schweregrad und Therapie des Schlaganfalls: NIHSS bei Aufnahme, intravenöse (i.v.) Thrombolyse, endovaskuläre Therapie, Narkoseform, Beatmungsdauer
- bildgebende Daten: Lokalisation, ASPECTS, symptomatische intrakranielle Blutung nach Therapie nach der Definition der ECASS-II-Studie (Larrue et al., 2001)

- Schlaganfallätiologie nach der TOAST-Klassifikation (Adams, JR et al., 1993): Kardioembolie, Makroangiopathie, Mikroangiopathie, Schlaganfall einer anderen bestimmten Ätiologie (z. B. Dissektion), Schlaganfall unbestimmter Ätiologie (einschließlich konkurrierender Ätiologien)
- Therapiebegrenzungen: Do-not-attempt-resuscitation(DNAR)- und Do-not-intubate(DNI)-Anordnungen, weitere Therapiebegrenzungen, jeweils mit Zeitpunkt der Festlegung

Therapiebegrenzungen, die über DNAR- bzw. DNI-Anordnungen hinausgehen, wurden als weitere Therapiebegrenzungen zusammengefasst und umfassten ein breiteres Spektrum an Therapieentscheidungen, von einer Entscheidung, die bisherige Therapie fortzuführen aber nicht zu eskalieren, bis hin zu Palliativversorgung mit Einstellung aller kurativen Maßnahmen.

2.5.2 Schlaganfall-assoziierte Infektionen

Der Tag, an dem erstmals die Diagnose einer Infektion in der Patientenakte dokumentiert oder eine Antibiotikatherapie begonnen wurde, wurde als Infektionsbeginn definiert. Die Variablen des SOFA-Scores sowie des modifizierten SOFA-Scores wurden jeweils für den Aufnahmezeitpunkt, den Tag des Infektionsbeginns sowie den Folgetag ermittelt. Dabei wurde für den Tag des Infektionsbeginns und den Folgetag der jeweils schlechteste dokumentierte Wert erhoben.

Folgende Werte wurden zur Ermittlung des SOFA- bzw. modifizierten SOFA-Scores erhoben:

- GCS, NIHSS, NIHSS-Subkategorien „Bewusstseinslage“, „Orientierung“, „Befolgung von Aufforderungen“, „Sprache“ und „Neglect“
- S_pO_2 , Sauerstoffflussrate, Atemfrequenz, Horovitz-Quotient (paO_2/FiO_2)
- MAD (falls nicht vorhanden annäherungsweise aus systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet: $MAD = \text{Diastolischer Druck} + 1/2 (\text{systolischer Druck} - \text{diastolischer Druck})$), Herzfrequenz
- Gabe von Vasopressoren: Dosis Noradrenalin, Dopamin und Dobutamin pro kg Körpergewicht pro min (falls kein Gewicht vorhanden war, wurde für Patienten ein

Gewicht von 85 kg und für Patientinnen ein Gewicht von 70 kg für die Berechnung angenommen (Statistisches Bundesamt, 2017))

- Kreatinin, Bilirubin, Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, CRP, PCT, Laktat
- Urinausscheidung innerhalb von 24 Stunden

Falls kein GCS-Wert verfügbar war, wurden die NIHSS-Subkategorien basierend auf klinischer Erfahrung in SOFA-Punktwerte umkodiert und der jeweils höchste Wert zur Berechnung des SOFA-Scores verwendet. Bei Fehlen des paO_2 wurde der Horowitz-Quotient durch das S_pO_2/FiO_2 -Verhältnis ersetzt (Sendagire et al., 2017; Stösser et al., 2022). Die FiO_2 wurde dabei mithilfe der Formel $FiO_2 = 0,21 + 0,3 \cdot O_2\text{-Fluss in l/min}$ anhand der Sauerstoffflussrate abgeschätzt (Lambden et al., 2019). Andere fehlende Variablen wurden als Null angenommen.

Die Sepsis wurde nach der Sepsis-3-Definition als Zunahme des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte innerhalb des Zeitintervalls von Aufnahme bis zum Folgetag des Infektionsbeginns definiert (Singer et al., 2016).

Des Weiteren wurden bei klinischer Diagnose einer Pneumonie oder eines Harnwegsinfektes standardisierte diagnostische Kriterien angewendet. Pneumonien wurden nach PISCES-Kriterien evaluiert (Smith et al., 2015). Die einzelnen Kriterien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Bei Patient*innen, die mindestens zwei Tage lang beatmet wurden, wurde zusätzlich überprüft, ob die CDC-Kriterien für beatmungsassoziierte Pneumonien erfüllt waren (Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network, 2023a). Neben den oben genannten Kriterien sind hierbei mindestens zwei Thoraxbildgebungen mit neuen oder progressiven und persistierenden Infiltraten, Konsolidierungen oder Kavitationen obligat. Harnwegsinfekte wurden ebenfalls nach CDC-Kriterien evaluiert (Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network, 2023b). Die einzelnen Kriterien können Tabelle 3 entnommen werden.

Tab. 2: PISCES-Kriterien für Schlaganfall-assoziierte Pneumonien. Übersetzt und modifiziert nach Smith et al., 2015.

PISCES-Kriterien für Schlaganfall-assoziierte Pneumonien	
Mindestens eines der folgenden Kriterien:	
1.	Fieber ($> 38\text{ °C}$) ohne andere Ursache
2.	Leukopenie (< 4000 Leukozyten/ mm^3) oder Leukozytose (> 12000 Leukozyten/ mm^3)
3.	für Erwachsene ≥ 70 Jahre: veränderter geistiger Status ohne andere Ursache
Und mindestens zwei der folgenden Kriterien:	
1.	neues Auftreten von eitrigem Sputum, Veränderung im Charakter des Sputums innerhalb von 24 Stunden, vermehrte Atemwegssekretion oder vermehrtes Absaugen notwendig
2.	neu aufgetretener oder sich verschlechternder Husten, Dyspnoe oder Tachypnoe (Atemfrequenz $> 25/\text{min}$)
3.	Rasselgeräusche, Bronchialatmen
4.	sich verschlechternder Gasaustausch (z.B. O_2 -Entsättigung z.B. $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$, gesteigerter O_2 -Bedarf)

PISCES = Pneumonia in Stroke Consensus, O_2 = Sauerstoff, $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ = Horovitz-Quotient (arterieller Sauerstoffpartialdruck / inspiratorische Sauerstofffraktion)

Tab. 3: CDC-Kriterien für Harnwegsinfekte. Übersetzt und modifiziert nach Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network, 2023b.

CDC-Kriterien für Harnwegsinfekte	
Positive Urinkultur mit maximal zwei Spezies, mindestens eine davon ist ein Bakterium $\geq 10^5$ koloniebildende Einheiten/ml, und mindestens eines der folgenden Zeichen oder Symptome:	
1.	Fieber ($> 38\text{ °C}$)
2.	suprapubisches Spannungsgefühl ohne andere Ursache
3.	Schmerzen oder Spannungsgefühl im costovertebralen Winkel ohne andere Ursache
4.	erhöhte Miktionsfrequenz, Harndrang, Dysurie (nur bei Patient*innen ohne transurethralen Blasenkatheter)

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

Der Infektfokus wurde als unklar klassifiziert, wenn mehrere Infektfoci vorlagen, und als anderer Infektfokus, wenn ein Infektfokus bekannt war, bei dem es sich weder um eine Pneumonie noch um einen Harnwegsinfekt handelte (z. B. Endokarditis). Darüber hinaus wurden positive Kulturen sowie Antibiotikatherapien mit Zeitpunkt der ersten Gabe erfasst.

2.5.3 Klinisches Outcome

Das klinische Outcome wurde in dieser Studie vorrangig mittels modifizierter Rankin Skala (mRS) evaluiert. Die erstmals 1957 von Rankin entwickelte Skala wurde mehrfach leicht modifiziert und beschreibt das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall (Rankin, 1957; van Swieten et al., 1988). Die mRS umfasst dabei 7 Grade (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Modifizierte Rankin Skala. Übersetzt und modifiziert nach van Swieten et al., 1988.

Grad	Beschreibung
0	keinerlei Symptome
1	keine signifikante Behinderung trotz Symptomen: kann alle gewöhnlichen Aufgaben und Aktivitäten ausführen
2	leichte Behinderung: kann nicht mehr alle früheren Aktivitäten ausführen, kann sich aber um die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe kümmern
3	mäßige Behinderung: benötigt etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen
4	mittelschwere Behinderung: kann nicht ohne Hilfe gehen, benötigt Hilfe bei der Körperpflege
5	schwere Behinderung: bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

2.5.3.1 Klinisches Outcome bei Entlassung

Das klinische Outcome bei Entlassung wurde mittels mRS und NIHSS sowie zuletzt erhobenem Barthel-Index (Mahoney und Barthel, 1965) aus der Patientenakte erhoben. Weiterhin wurde der Entlassmodus dem Entlassbrief entnommen, wobei folgende Einteilung vorgenommen wurde: Tod, Akutgeriatrie, Verlegung in eine andere Klinik, Rehabilitation, Pflegeheim/Kurzzeitpflege, häusliches Umfeld.

2.5.3.2 Klinisches Outcome nach drei Monaten

Das klinische Outcome drei Monate nach Schlaganfall wurde mittels mRS evaluiert. mRS-Werte wurden der elektronischen Patientenakte entnommen, wenn diese bei einer

Nachuntersuchung der Patient*innen in der Ambulanz erhoben und dokumentiert wurden. Befand sich ein Patient bzw. eine Patientin zum Zeitpunkt des 3-Monats-Follow-Ups noch in einer Rehabilitationsbehandlung, wurde das klinische Outcome dem Bericht der Rehabilitationsklinik, welcher üblicherweise in der elektronischen Patientenakte vorliegt, entnommen. Bei Patient*innen, die nach mechanischer Thrombektomie in das GSR-ET eingeschlossen wurden, wurden die in das Register eingetragenen mRS-Werte verwendet. In den übrigen Fällen wurde die mRS prospektiv mittels telefonischen Interviews in Anlehnung an Bruno et al. (2011) durch mich erhoben. Zudem erfolgte eine Einteilung in die Kategorien „funktionelle Unabhängigkeit“ (mRS 0-2), „ungünstiges Outcome“ (mRS 4-6) und „schlechtes Outcome“ (mRS 5-6).

2.6 Beurteilung der Testvalidität

Zur Beurteilung der Testvalidität wurde primär untersucht, ob die AUC des modifizierten SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes – hindeutend auf das Vorliegen einer Sepsis – der AUC des SOFA-Scores bei Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze (Δ) von -0,06 nicht unterlegen ist:

$$H_0 : AUC_2 \leq AUC_1 - \Delta \Leftrightarrow AUC_2 - AUC_1 + \Delta \leq 0 \Leftrightarrow AUC_2 - AUC_1 \leq -\Delta$$

versus

$$H_1 : AUC_2 > AUC_1 - \Delta \Leftrightarrow AUC_2 - AUC_1 + \Delta > 0 \Leftrightarrow AUC_2 - AUC_1 > -\Delta$$

mit

$$AUC_1 = AUC_{SOFA} \text{ und } AUC_2 = AUC_{\text{modifizierter SOFA}} .$$

Sekundär untersuchte Maße der Testvalidität umfassten die AUC für die Vorhersage eines ungünstigen Outcomes (mRS 4 bis 6) und der Krankenhaus- sowie 3-Monats-Mortalität. Ergänzend wurden folgende Subgruppen analysiert: Patient*innen ohne Therapiebegrenzungen, Patient*innen mit Behandlung auf der Intensivstation und Patient*innen mit Behandlung außerhalb der Intensivstation (Stroke Unit bzw. Normalstation).

2.7 Statistische Analyse

Bei kontinuierlichen Variablen wurden der Median sowie der Interquartilsabstand (engl. interquartile range; IQR) und bei ordinalen Variablen die absolute sowie relative Häufigkeit berechnet. Unterschiede zwischen Subgruppen wurden für ordinale Variablen mittels Pearson Chi-Quadrat-Test und für kontinuierliche Daten mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Alle Signifikanztests waren zweiseitig und das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Bei paarweisen Vergleichen wurde eine Bonferroni-Holm Korrektur auf die p-Werte angewendet.

Für die einzelnen Prädiktoren der Derivationskohorte wurde das OR mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels univariater logistischer Regression ermittelt und als statistisch signifikant betrachtet, wenn das 95 %-KI nicht die 1 enthielt. Mittels multipler logistischer Regression wurde für verschiedene Modelle Nagelkerkes R^2 berechnet.

Die nachfolgend beschriebenen Berechnungen wurden von Frau Alina Schenk vom IMBIE durchgeführt:

In der Validierungskohorte wurden AUC-Werte mit 95 %-KI mithilfe der DeLong-Methode ermittelt (DeLong et al., 1988; Hanley und Hajian-Tilaki, 1997). Für den Test auf Nichtunterlegenheit des modifizierten SOFA-Scores gegenüber dem SOFA-Score wurde die Differenz der AUC-Werte betrachtet. Dabei wurden die 95 %-KIs für die AUC-Differenz mithilfe der DeLong-Methode wie folgt ermittelt (DeLong et al., 1988; Hanley und Hajian-Tilaki, 1997):

$$AUC_{\text{modifizierter SOFA}} - AUC_{\text{SOFA}} \mp z_{\frac{\alpha}{2}} \cdot SE(AUC_{\text{modifizierter SOFA}} - AUC_{\text{SOFA}}).$$

Details zur Berechnung von $SE(AUC_{\text{modifizierter SOFA}} - AUC_{\text{SOFA}})$ sind der Fallzahlplanung (Kapitel 2.2) zu entnehmen.

Die Nullhypothese (Unterlegenheit des modifizierten SOFA-Scores) wurde verworfen, wenn die untere Grenze des 95 %-KIs für die AUC-Differenz größer als -0,06 war, oder, äquivalent dazu, wenn der einseitige p-Wert kleiner als 0,025 war. Der jeweilige p-Wert ist dabei durch $1 - \Phi\left(\frac{AUC_{\text{modifizierter SOFA}} - AUC_{\text{SOFA}} + 0,06}{SE(AUC_{\text{modifizierter SOFA}} - AUC_{\text{SOFA}})}\right)$ gegeben, wobei Φ die kumulative Verteilungsfunktion der Standardnormalverteilung darstellt. Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Nichtunterlegenheitstests.

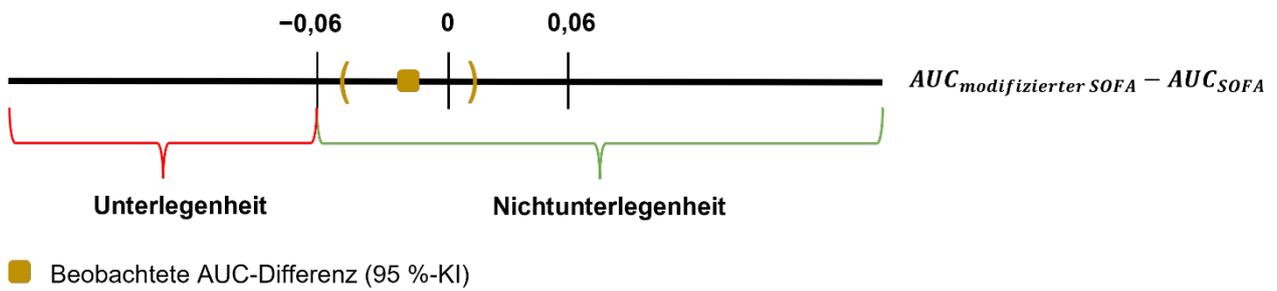


Abb. 1: Schematische Darstellung des Nichtunterlegenheitstests. Modifiziert nach Stösser et al., 2023. AUC = area under the curve, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, KI = Konfidenzintervall

Für die statistische Analyse wurden das Statistikprogramm Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0.1. Armonk, NY) sowie R, die Programmiersprache und Umgebung für statistische Berechnungen und Grafiken (Version 4.1.0), verwendet.

3. Ergebnisse

Teilergebnisse dieses Kapitels wurden bereits von Stösser et al. (2023) veröffentlicht.

3.1 Entwicklung des modifizierten SOFA-Scores

Um den modifizierten SOFA-Score zu entwickeln, wurden unterschiedliche Prädiktoren für ein schlechtes Outcome drei Monate nach Schlaganfall – hindeutend auf das Vorliegen einer Sepsis – im Trainingsdatensatz evaluiert. Die ORs aller analysierten Prädiktoren für ein schlechtes Outcome sind in Tabelle 5 dargestellt. Folgende Prädiktoren waren im Hinblick auf die Vorhersage eines schlechten Outcomes statistisch signifikant (zu Kriterium siehe Kapitel 2.7) und wurden dementsprechend im nächsten Schritt berücksichtigt:

- ZNS: NIHSS nach 24h, Score in der NIHSS-Subkategorie „Bewusstseinslage (Vigilanz)“, GCS
- Atmung: Atemfrequenz, S_pO_2
- Gerinnung: Thrombozytenzahl

Arterielle Hypotonie und akutes Nierenversagen stellen typische Kennzeichen der Sepsis dar. Aus diesem Grund wurden der MAD sowie der Kreatininwert als Parameter des kardiovaskulären Systems bzw. der Nierenfunktion ebenfalls weiter berücksichtigt, obwohl die Assoziation mit einem schlechten Outcome nicht statistisch signifikant war.

Tab. 5: Evaluation alternativer Prädiktoren für SOFA-Score-Subkategorie-Variablen und von Prädiktoren systemischer Entzündung

SOFA-Score-Subkategorie	Prädiktor	Odds Ratio [95 %-Konfidenzintervall]	Im nächsten Schritt berücksichtigt
Zentrales Nervensystem	NIHSS bei Aufnahme	1,040 [0,992; 1,092]	Nein
	NIHSS nach 24 h	1,133 [1,075; 1,194]	Ja
	NIHSS-Subkategorie „Bewusstseinslage“	1,831 [1,325; 2,530]	Ja

SOFA-Score-Subkategorie	Prädiktor	Odds Ratio [95 %-Konfidenzintervall]	Im nächsten Schritt berücksichtigt
	Glasgow Coma Scale	1,714 [1,313; 2,239]	Ja
	Initialer ASPECTS	1,021 [0,807; 1,291]	Nein
Atmung	Atemfrequenz	1,052 [1,004; 1,102]	Ja
	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO ₂)	0,926 [0,872; 0,983]	Ja
	Sauerstoffflussrate	1,091 [0,984; 1,210]	Nein
Kardiovaskuläres System	Mittlerer arterieller Druck	0,984 [0,967; 1,001]	Ja
	Systolischer Blutdruck	1,008 [0,990; 1,027]	Nein
	Herzfrequenz	1,008 [0,994; 1,022]	Nein
	Laktat	1,125 [0,708; 1,789]	Nein
Gerinnung	Thrombozytenzahl	0,992 [0,988; 0,997]	Ja
Leber	Bilirubin	1,067 [0,376; 3,028]	Nein
Niere	Kreatinin	1,033 [0,758; 1,407]	Ja
	Harnstoff	1,011 [0,994; 1,028]	Nein
	Urinausscheidung innerhalb 24 h	1,000 [0,999; 1,001]	Nein
Systemische Entzündung	Körpertemperatur	1,313 [0,808; 2,132]	Nein
	Leukozytenzahl	1,028 [0,962; 1,099]	Nein
	C-reaktives Protein	1,004 [0,998; 1,010]	Nein
	Procalcitonin	0,940 [0,799; 1,107]	Nein

SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Score

Tabelle 6 zeigt die – mittels Youden-Index ermittelten – optimalen Cut-off-Werte für die verbleibenden Prädiktoren. Für den MAD wurde der vom SOFA-Score etablierte Cut-off-Wert von < 70 mmHg zusätzlich miteingeschlossen. Für die Thrombozytenzahl sowie den Kreatininwert lagen die ermittelten Cut-off-Werte noch im jeweiligen Referenzbereich, sodass stattdessen die beim SOFA-Score verwendeten Cut-off-Werte (Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$, Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl) genutzt wurden.

Tab. 6: Cut-off-Werte verschiedener Prädiktoren für SOFA-Score-Subkategorie-Variablen und basierend auf klinischen Überlegungen zusätzlich für die weitere Analyse gewählte Cut-off-Werte

Prädiktor	Mittels Youden-Index ermittelter Cut-off-Wert	Zusätzlich für die weitere Analyse gewählter Cut- off-Wert
NIHSS nach 24 h	≥ 14	
NIHSS-Subkategorie „Bewusstseinslage“	≥ 1	
GCS	< 13	
Atemfrequenz, pro min	≥ 32	
S _p O ₂ , %	< 90	
MAD, mmHg	< 65	< 70
Thrombozytenzahl, $10^9/l$	< 175	< 150
Kreatinin, mg/dl	$\geq 1,1$	$\geq 1,2$

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, GCS = Glasgow Coma Scale, S_pO₂ = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, MAD = mittlerer arterieller Druck

Verschiedene Kombinationen der abgeleiteten Prädiktoren wurden auf deren Anpassungsgüte getestet. Details können der untenstehenden Tabelle 7 entnommen werden. Die Modelle 1, 3, 7, und 9, welche alle die NIHSS nach 24 Stunden, den MAD, die Thrombozytenzahl sowie den Kreatininwert beinhalten, wiesen eine vergleichbare Anpassungsgüte in Form eines R² im Bereich von 0,310 bis 0,315 auf. Schließlich wurde Modell 9 als finales Modell ausgewählt, da dieses den MAD mit dem vom SOFA-Score etablierten Cut-off-Wert von < 70 mmHg sowie die S_pO₂ anstelle der Atemfrequenz als Parameter für die Atmung beinhaltet.

Tab. 7: Verschiedene Kombinationen der abgeleiteten Prädiktoren und deren Anpassungsgüte angegeben durch Nagelkerkes R^2

Modell	Zentrales Nervensystem	Atmung	Kardiovaskuläres System	Gerinnung	Niere	R²
1	NIHSS nach 24 h	Atemfrequenz	MAD < 65	Thrombozyten	Kreatinin	0,315
2	NIHSS nach 24 h	Atemfrequenz	MAD < 65	Thrombozyten	-	0,302
3	NIHSS nach 24 h	Atemfrequenz	MAD < 70	Thrombozyten	Kreatinin	0,312
4	NIHSS nach 24 h	Atemfrequenz	MAD < 70	Thrombozyten	-	0,300
5	NIHSS nach 24 h	Atemfrequenz	-	Thrombozyten	Kreatinin	0,294
6	NIHSS nach 24 h	Atemfrequenz	-	Thrombozyten	-	0,281
7	NIHSS nach 24 h	SpO ₂	MAD < 65	Thrombozyten	Kreatinin	0,310
8	NIHSS nach 24 h	SpO ₂	MAD < 65	Thrombozyten	-	0,294
9	NIHSS nach 24 h	SpO ₂	MAD < 70	Thrombozyten	Kreatinin	0,310
10	NIHSS nach 24 h	SpO ₂	MAD < 70	Thrombozyten	-	0,295
11	NIHSS nach 24 h	SpO ₂	-	Thrombozyten	Kreatinin	0,300
12	NIHSS nach 24 h	SpO ₂	-	Thrombozyten	-	0,283

Modell	Zentrales Nervensystem	Atmung	Kardiovaskuläres System	Gerinnung	Niere	R²
13	NIHSS "Bewusstseinslage"	Atemfrequenz	MAD < 65	Thrombozyten	Kreatinin	0,188
14	NIHSS "Bewusstseinslage"	Atemfrequenz	MAD < 65	Thrombozyten	-	0,174
15	NIHSS "Bewusstseinslage"	Atemfrequenz	MAD < 70	Thrombozyten	Kreatinin	0,186
16	NIHSS "Bewusstseinslage"	Atemfrequenz	MAD < 70	Thrombozyten	-	0,172
17	NIHSS "Bewusstseinslage"	Atemfrequenz	-	Thrombozyten	Kreatinin	0,181
18	NIHSS "Bewusstseinslage"	Atemfrequenz	-	Thrombozyten	-	0,166
19	NIHSS "Bewusstseinslage"	SpO ₂	MAD < 65	Thrombozyten	Kreatinin	0,196
20	NIHSS "Bewusstseinslage"	SpO ₂	MAD < 65	Thrombozyten	-	0,180
21	NIHSS "Bewusstseinslage"	SpO ₂	MAD < 70	Thrombozyten	Kreatinin	0,196

Modell	Zentrales Nervensystem	Atmung	Kardiovaskuläres System	Gerinnung	Niere	R²
22	NIHSS "Bewusstseinslage"	SpO ₂	MAD < 70	Thrombozyten	-	0,180
23	NIHSS "Bewusstseinslage"	SpO ₂	-	Thrombozyten	Kreatinin	0,195
24	NIHSS "Bewusstseinslage"	SpO ₂	-	Thrombozyten	-	0,179
25	GCS	Atemfrequenz	MAD < 65	Thrombozyten	Kreatinin	0,222
26	GCS	Atemfrequenz	MAD < 65	Thrombozyten	-	0,203
27	GCS	Atemfrequenz	MAD < 70	Thrombozyten	Kreatinin	0,221
28	GCS	Atemfrequenz	MAD < 70	Thrombozyten	-	0,202
29	GCS	Atemfrequenz	-	Thrombozyten	Kreatinin	0,221
30	GCS	Atemfrequenz	-	Thrombozyten	-	0,201
31	GCS	SpO ₂	MAD < 65	Thrombozyten	Kreatinin	0,227
32	GCS	SpO ₂	MAD < 65	Thrombozyten	-	0,206
33	GCS	SpO ₂	MAD < 70	Thrombozyten	Kreatinin	0,227
34	GCS	SpO ₂	MAD < 70	Thrombozyten	-	0,206

Modell	Zentrales Nervensystem	Atmung	Kardiovaskuläres System	Gerinnung	Niere	R²
35	GCS	S _p O ₂	-	Thrombozyten	Kreatinin	0,227
36	GCS	S _p O ₂	-	Thrombozyten	-	0,206

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, GCS = Glasgow Coma Scale, S_pO₂ = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, MAD = mittlerer arterieller Druck

Folglich besteht der modifizierte SOFA-Score aus den folgenden dichotomisierten Parametern:

- ZNS: NIHSS \geq 14 (Befunderhebung nach NIHSS siehe Anhang)
- Atmung: $S_pO_2 < 90 \%$
- kardiovaskuläres System: MAD < 70 mmHg
- Gerinnung: Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$
- Niere: Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl

Diesen Score bezeichnen wir als Stroke-SOFA(S-SOFA)-Score. Der jeweilige Cut-off zeigt einen Score von 1 an, sodass in Summe ein Score von 0 bis 5 Punkten erreicht wird. Ähnlich zur Anwendung des SOFA-Scores sagt eine Zunahme des S-SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte innerhalb des Zeitintervalls von Aufnahme bis zum Folgetag des Infektionsbeginns ein schlechtes Outcome drei Monate nach Schlaganfall vorher, hindeutend auf das Vorliegen einer Sepsis. Tabelle 8 stellt die Anwendung des S-SOFA-Scores im Vergleich zum SOFA-Score dar.

Tab. 8: Vergleich der Stroke-SOFA- und SOFA-Score-Parameter

Organsystem	S-SOFA-Score	SOFA-Score
	Cut-off zeigt Score von 1 an	Cut-off zeigt Score von jeweils 1; 2; 3 oder 4 an
Zentrales Nervensystem	NIHSS \geq 14	GCS: 13-14; 10-12; 6-9; $<$ 6
Atmung	S _p O ₂ $<$ 90 %	PaO ₂ /FiO ₂ in mmHg: $<$ 400; $<$ 300; $<$ 200; $<$ 100
Kardiovaskuläres System	MAD $<$ 70 mmHg	MAD $<$ 70 mmHg; Vasopressorengabe in μ g/kg/min: Dopamin \leq 5 oder Dobutamin (jede Dosierung); Dopamin 5-15 oder Adrenalin/Noradrenalin \leq 0,1; Dopamin $>$ 15 oder Adrenalin/Noradrenalin $>$ 0,1
Gerinnung	Thrombozytenzahl $<$ 150 x 10 ⁹ /l	Thrombozytenzahl in 10 ⁹ /l: $<$ 150; $<$ 100; $<$ 50; $<$ 20
Leber	-	Bilirubin in mg/dl: 1,2-1,9; 2,0-5,9; 6,0-11,9; $>$ 12
Niere	Kreatinin \geq 1,2 mg/dl	Kreatinin in mg/dl: 1,2-1,9; 2,0-3,4; 3,5-4,9 oder Urinausscheidung $<$ 500 ml/d; $>$ 5 oder Urinausscheidung $<$ 200 ml/d
Scorewert	0-5	0-24
Relevante Zunahme	\geq 2	\geq 2

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, GCS = Glasgow Coma Scale, S_pO₂ = pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, PaO₂/FiO₂ = Horovitz-Quotient (arterieller Sauerstoffpartialdruck / inspiratorische Sauerstofffraktion), MAD = mittlerer arterieller Druck

Die AUC des S-SOFA Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes drei Monate nach Schlaganfall – hindeutend auf das Vorliegen einer Sepsis – lag in der Derivationskohorte zum Zeitpunkt des Infektionsbeginns bei 0,754 verglichen mit 0,714 für den SOFA-Score (siehe Abbildungen 2 und 3).

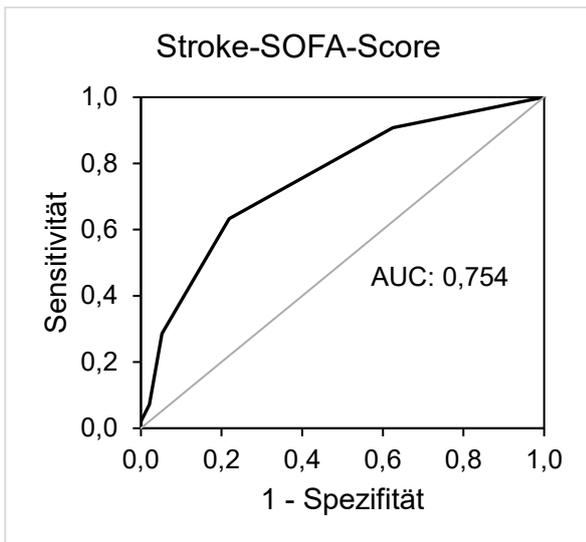


Abb. 2: ROC-Kurve des Stroke-SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Derivationskohorte; ROC = receiver operating characteristic, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, AUC = area under the curve

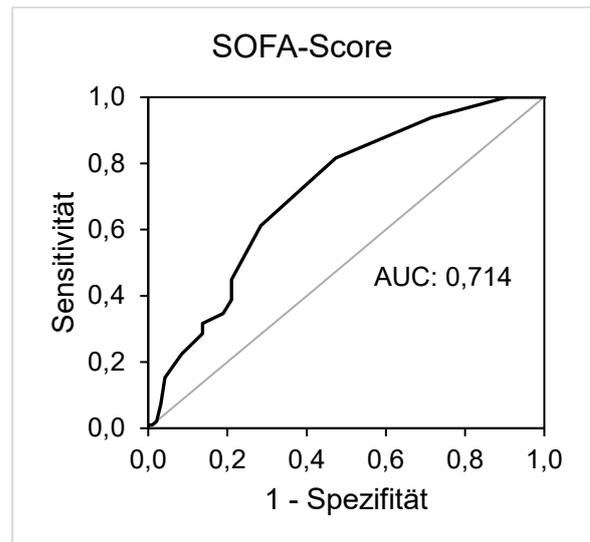


Abb. 3: ROC-Kurve des SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Derivationskohorte; ROC = receiver operating characteristic, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, AUC = area under the curve

3.2 Beschreibung der Validierungskohorte

Im Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 30.06.2022 wurden am Universitätsklinikum Bonn insgesamt 1403 Fälle mit ischämischem Schlaganfall aufgenommen. Bei 850 Fällen lag kein Hinweis auf eine Infektion vor, weshalb diese von der Studie ausgeschlossen wurden. 162 Fälle wurden aufgrund anderer Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Folglich wurden 391 Patient*innen mit Schlaganfall-assoziiertes Infektion in die Validierungskohorte eingeschlossen. Details können untenstehender Grafik entnommen werden (siehe Abbildung 4).

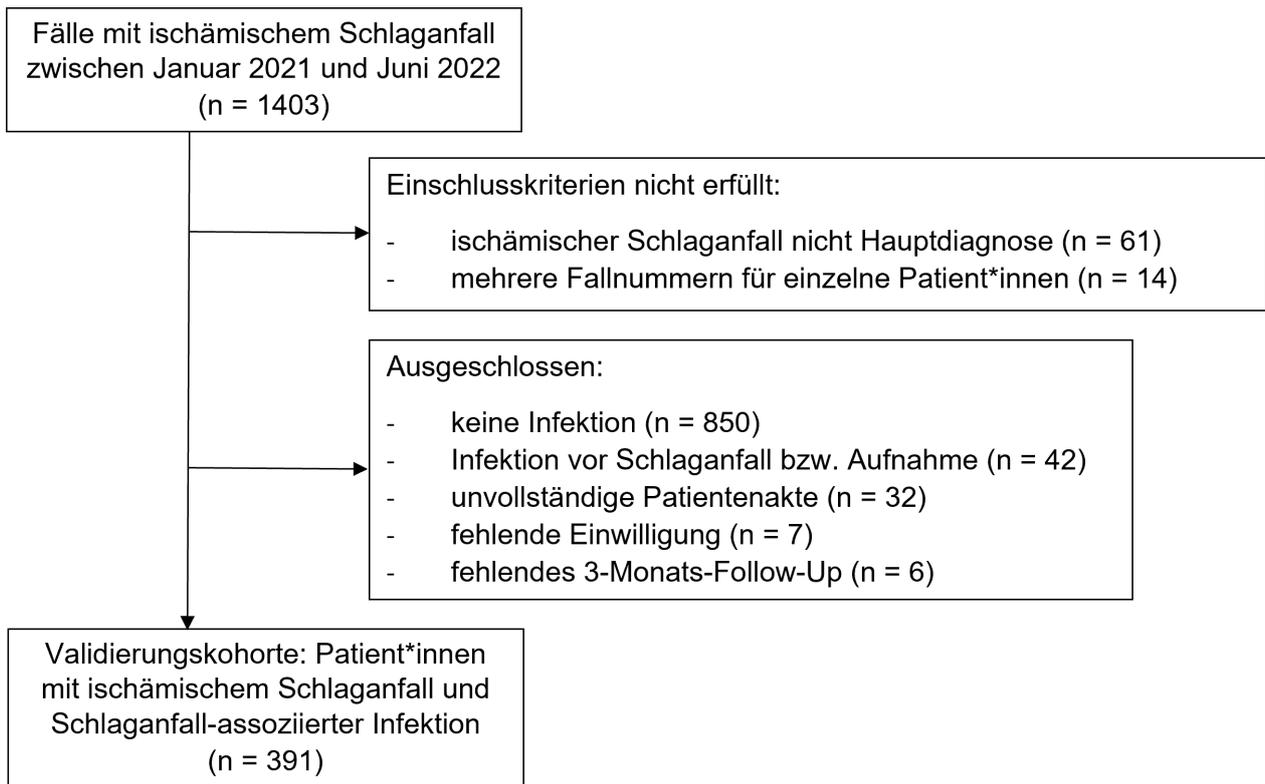


Abb. 4: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Screening-Prozesses für die Validierungskohorte. Übersetzt und modifiziert nach Stösser et al., 2023.

3.2.1 Baseline-Charakteristika der Validierungskohorte

Die Baseline- und Schlaganfallcharakteristika sowie Behandlung der Validierungskohorte sind in Tabelle 9 aufgeführt. Das Alter der Patient*innen in der Validierungskohorte lag im Median bei 80 (IQR 71-86) Jahren. Von den insgesamt 391 Patient*innen waren 220 (56,3 %) weiblichen Geschlechts. 51,2 % der Patient*innen (n = 200) wiesen ein anamnestisches bzw. detektiertes Vorhofflimmern auf. Bei 51,9 % der Patient*innen (n = 203) lag ein Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie vor, insbesondere der A. cerebri media im M1- (n = 88; 43,3 %) oder M2-Segment (n = 52; 25,6 %). Entsprechend hoch war der Anteil an Patient*innen mit endovaskulärer Therapie (n = 145; 37,1 %). Die Schlaganfälle waren überwiegend durch eine Kardioembolie (n = 155; 39,6 %) bedingt, gefolgt von unbestimmten Ursachen einschließlich konkurrierender Ätiologien (n = 139; 35,5 %). Therapiebegrenzungen waren häufig: DNAR-Anordnungen lagen bei 37,6 % (n = 147), DNI-Anordnungen bei 33,8 % (n = 132) und weitere Therapiebegrenzungen inklusive einer Palliativversorgung bei 20,2 % (n = 79) aller Patient*innen vor. DNAR-/DNI-

Anordnungen wurden dabei im Median 2 Tage nach Aufnahme (IQR 1-5), weitere Therapiebegrenzungen im Median 7 Tage nach Aufnahme (IQR 3-15) festgelegt.

Tab. 9: Charakterisierung der Validierungskohorte (391 Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall und Schlaganfall-assoziiertes Infektion)

Baseline-Charakteristika	
Alter, Jahre, Median (IQR)	80 (71-86)
Geschlecht, weiblich	220 (56,3)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Arterielle Hypertonie	335 (85,7)
Dyslipidämie	265 (67,8)
Vorhofflimmern	200 (51,2)
Rauchen	78 (19,9)
Diabetes mellitus	125 (32,0)
Charlson Comorbidity Index Score, Median (IQR)	2 (1-3)
Prämorbide mRS, Median (IQR)	1 (0-3)
Schlaganfall-Charakteristika und Behandlung	
NIHSS bei Aufnahme, Median (IQR)	10 (5-17)
ASPECTS bei Aufnahme, Median (IQR)	7 (5-9)
Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie	203 (51,9)
Arteria cerebri media, M1-Segment	88 (43,3)
Arteria cerebri media, M2-Segment	52 (25,6)
Intrakranielle Arteria carotis interna	35 (17,2)
Arteria basilaris	13 (6,4)
Andere Lokalisation	15 (7,4)
Schlaganfallätiologie	
Kardioembolie	155 (39,6)
Makroangiopathie	61 (15,6)

Baseline-Charakteristika

Mikroangiopathie	19 (4,9)
Andere bestimmte Ätiologie	17 (4,3)
Unbestimmte Ätiologie	139 (35,5)
Intravenöse Thrombolyse	97 (24,8)
Endovaskuläre Therapie	145 (37,1)
Allgemeinanästhesie für endovaskuläre Therapie	137 (95,1)
Symptomatische intrakranielle Blutung nach intravenöser Thrombolyse oder endovaskulärer Therapie	18 (9,5)
Therapiebegrenzungen	
DNAR	147 (37,6)
DNI	132 (33,8)
Zeit zwischen Aufnahme und DNAR-/DNI-Anordnungen, Tage, Median (IQR)	2 (1-5)
Weitere Therapiebegrenzungen einschließlich Palliativversorgung	79 (20,2)
Zeit zwischen Aufnahme und weiteren Therapiebegrenzungen, Tage, Median (IQR)	7 (3-15)

Ergebnisse sind als n (%) dargestellt, wenn nicht wie für bestimmte Variablen anders angegeben. Andere Lokalisationen von Verschlüssen großer intrakranieller Arterien betreffen die Arteria vertebralis, P1/2-Segment der Arteria cerebri posterior sowie A1-Segment der A. cerebri anterior. IQR = interquartile range, mRS = modified Rankin Scale, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Score, DNAR = Do-not-attempt-resuscitation, DNI = Do-not-intubate

3.2.2 Schlaganfall-assoziierte Infektionen

Tabelle 10 enthält Daten zu Schlaganfall-assoziierten Infektionen in der Validierungskohorte. Schlaganfall-assoziierte Infektionen wurden im Median 3 Tage nach Aufnahme (IQR 2-6) diagnostiziert. Hauptinfektionsquellen waren Pneumonien und Harnwegsinfekte, auf Basis klinischer Diagnose traten diese bei 47,6 % bzw. 43,5 % der Patient*innen auf. Bei Anwendung standardisierter diagnostischer Kriterien (PISCES- und CDC-Kriterien) fielen die Anteile geringer aus, Pneumonien traten demnach bei 34,5 %, Harnwegsinfekte bei 30,5 % auf.

Harnwegsinfekte bei 4,6 % aller Patient*innen auf. Andere Infektfoci, darunter z. B. Endokarditiden, betrafen 7,9 % der Patient*innen. Bei 10,5 % der Patient*innen war der Infektfokus unklar. Bei 4,3 % aller Patient*innen lag eine Coronavirus-Krankheit-2019 (engl. Coronavirus disease 2019; COVID-19) vor, wobei COVID-19-Pneumonien ebenfalls unter Pneumonien und asymptomatische Verläufe unter anderen Infektfoci aufgeführt sind.

Bei etwa der Hälfte der Patient*innen (50,6 %) konnte ein Keim in Blutkulturen oder anderen mikrobiologischen Kulturen nachgewiesen werden. Häufige Erreger von Harnwegsinfekten waren *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und Enterokokken. Bei Pneumonien fanden sich vor allem *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*. Über 90 % (94,6 %) der Patient*innen erhielten eine Antibiotikatherapie.

Eine Sepsis, diagnostiziert nach der Sepsis-3-Definition, lag bei 33 % aller Patient*innen vor. Die Verteilung der SOFA- und S-SOFA-Scores zum Aufnahmezeitpunkt, am Tag des Infektionsbeginns sowie am Folgetag sind in Abbildungen 5 bis 10 dargestellt.

Tab. 10: Schlaganfall-assoziierte Infektionen in der Validierungskohorte (391 Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall und Schlaganfall-assoziiierter Infektion)

Schlaganfall-assoziierte Infektion	
Zeit zwischen Aufnahme und Diagnose einer Infektion, Tage, Median (IQR)	3 (2-6)
Infektfokus	
Pneumonie (klinische Diagnose)	186 (47,6)
Pneumonie (nach PISCES-Kriterien)	135 (34,5)
Pneumonie (nach CDC-Kriterien für beatmungsassoziierte Pneumonien)	7 (1,8)
Harnwegsinfekt (klinische Diagnose)	170 (43,5)
Harnwegsinfekt (nach CDC-Kriterien)	18 (4,6)
Anderer Infektfokus	31 (7,9)
Unklarer Infektfokus	41 (10,5)
COVID-19	17 (4,3)
Positiver Keimnachweis in Kulturen	198 (50,6)
Antibiotikatherapie	370 (94,6)
Zeit zwischen Diagnose einer Infektion und Antibiotikatherapie, Stunden, Median (IQR)	1,4 (0,13-4,12)
Sepsis (Diagnose nach Sepsis-3-Definition)	129 (33,0)

Ergebnisse sind als n (%) dargestellt, wenn nicht wie für bestimmten Variablen anders angegeben. IQR = interquartile range, PISCES = Pneumonia in Stroke Consensus, CDC = Centers for Disease Control and Prevention, COVID-19 = Coronavirus disease 2019

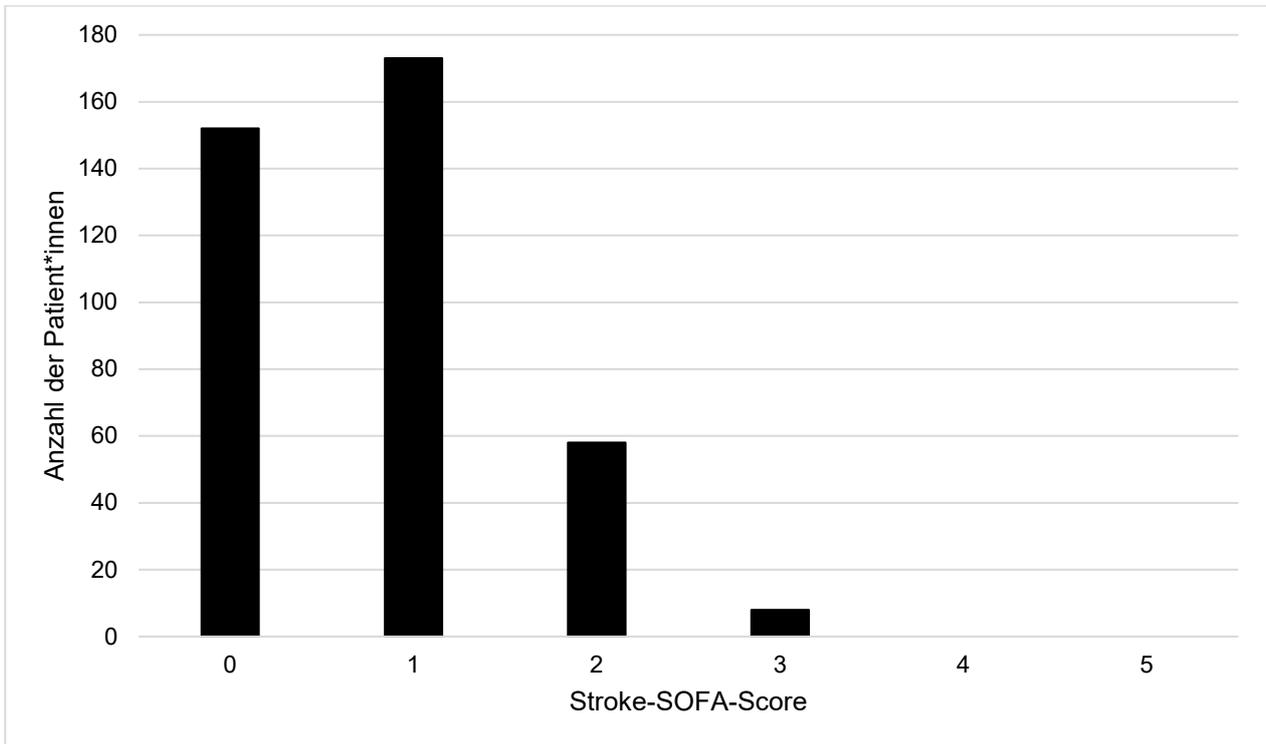


Abb. 5: Verteilung des Stroke-SOFA-Scores bei Aufnahme; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

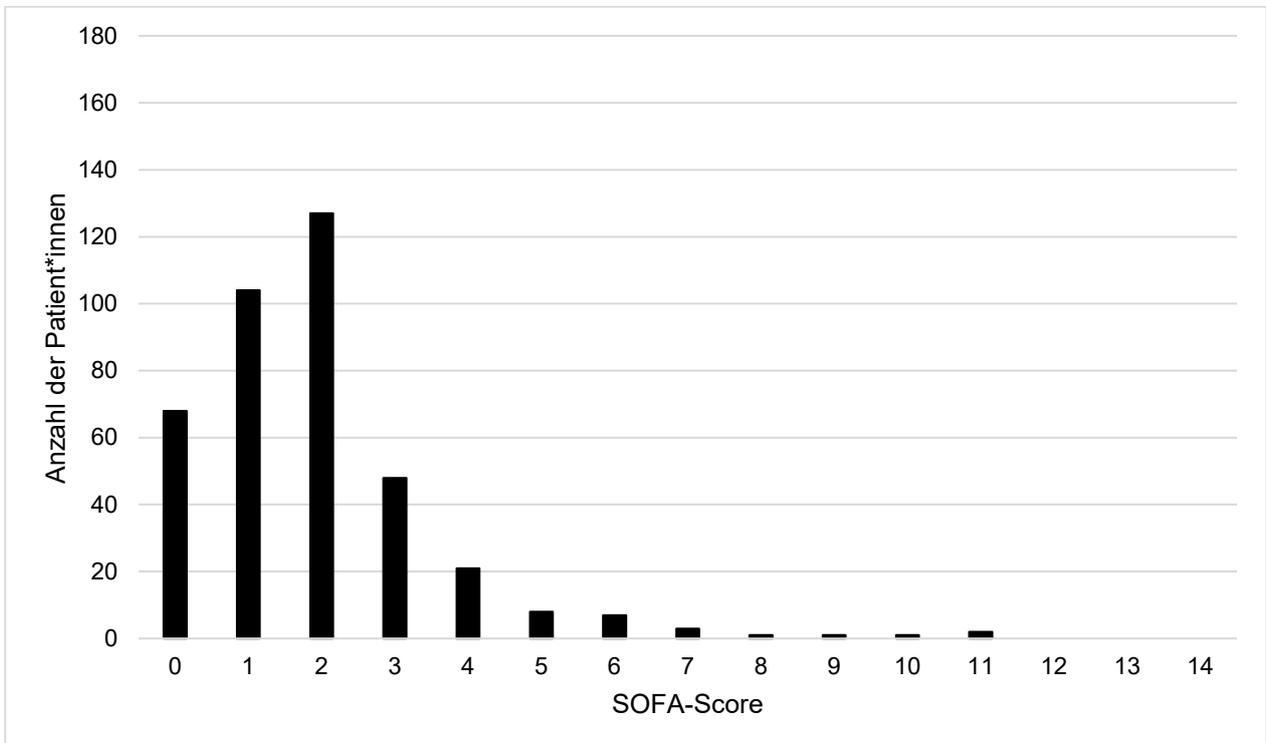


Abb. 6: Verteilung des SOFA-Scores bei Aufnahme. Punktwerte größer 11 traten nicht auf. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

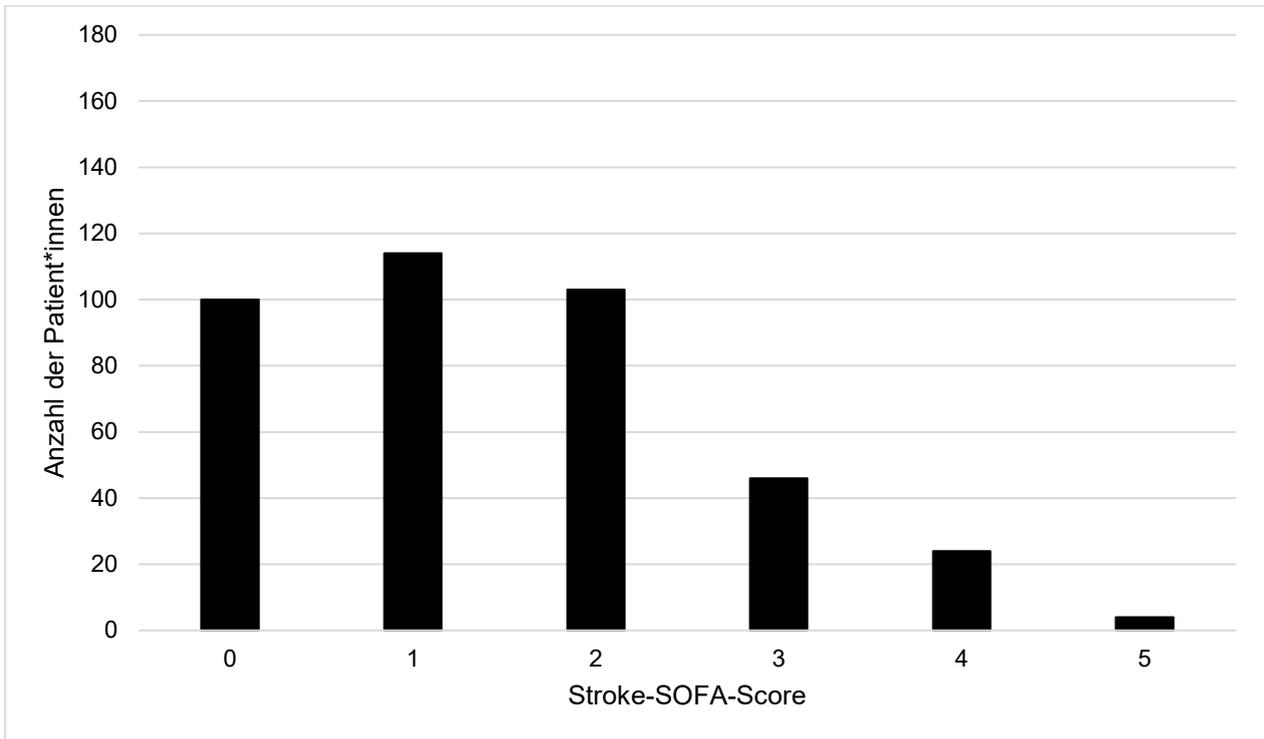


Abb. 7: Verteilung des Stroke-SOFA-Scores am Tag des Infektionsbeginns; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

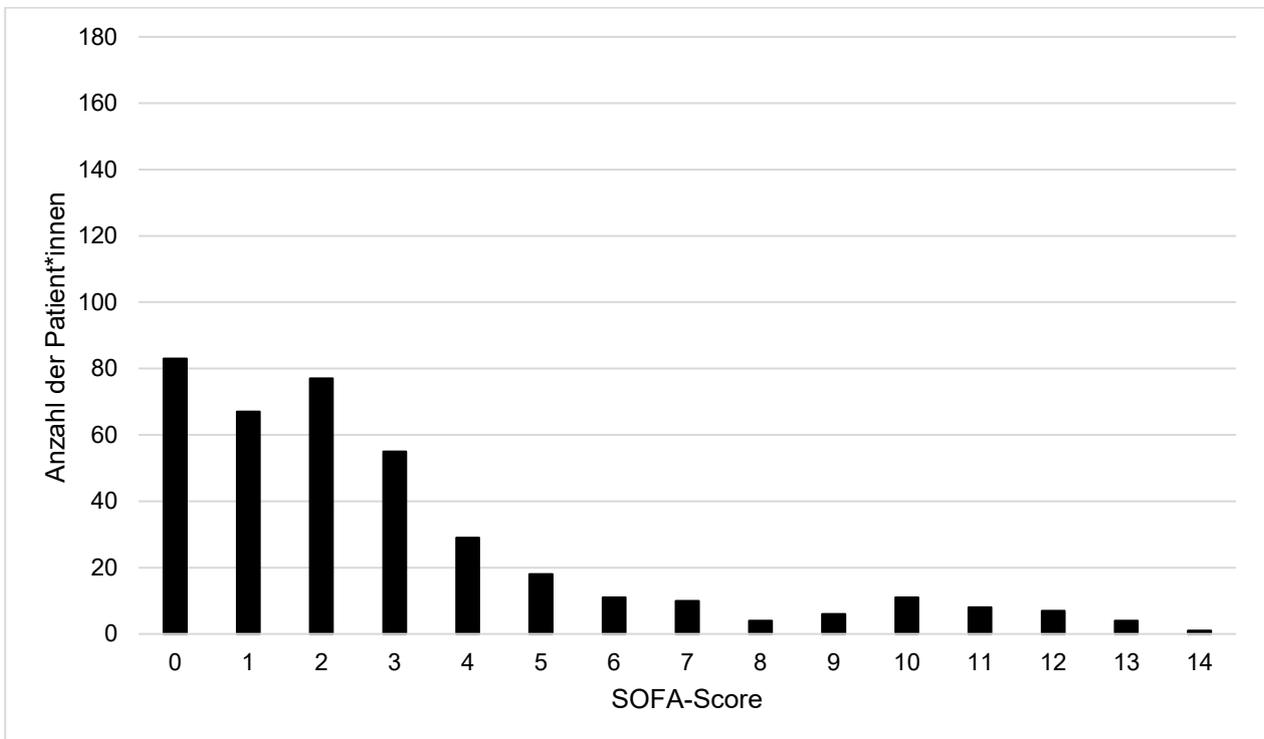


Abb. 8: Verteilung des SOFA-Scores am Tag des Infektionsbeginns. Punktwerte größer 14 traten nicht auf. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

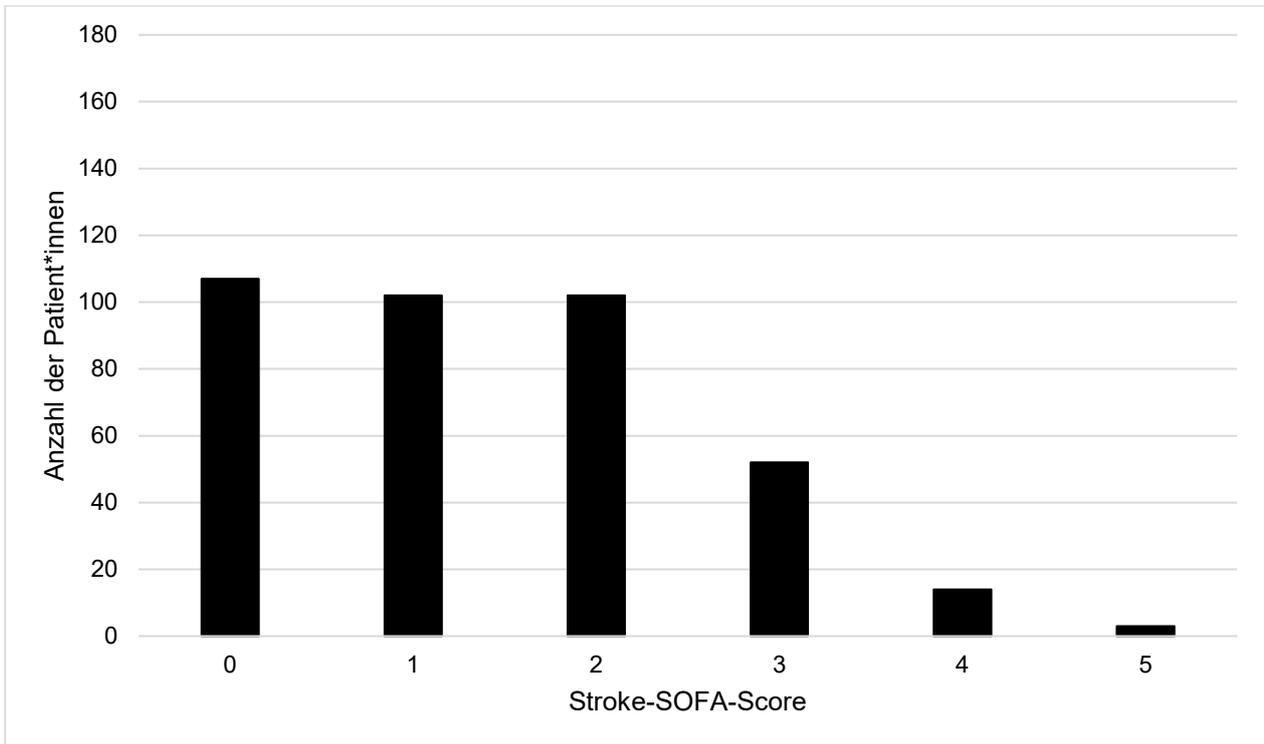


Abb. 9: Verteilung des Stroke-SOFA-Scores am Folgetag des Infektionsbeginns; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

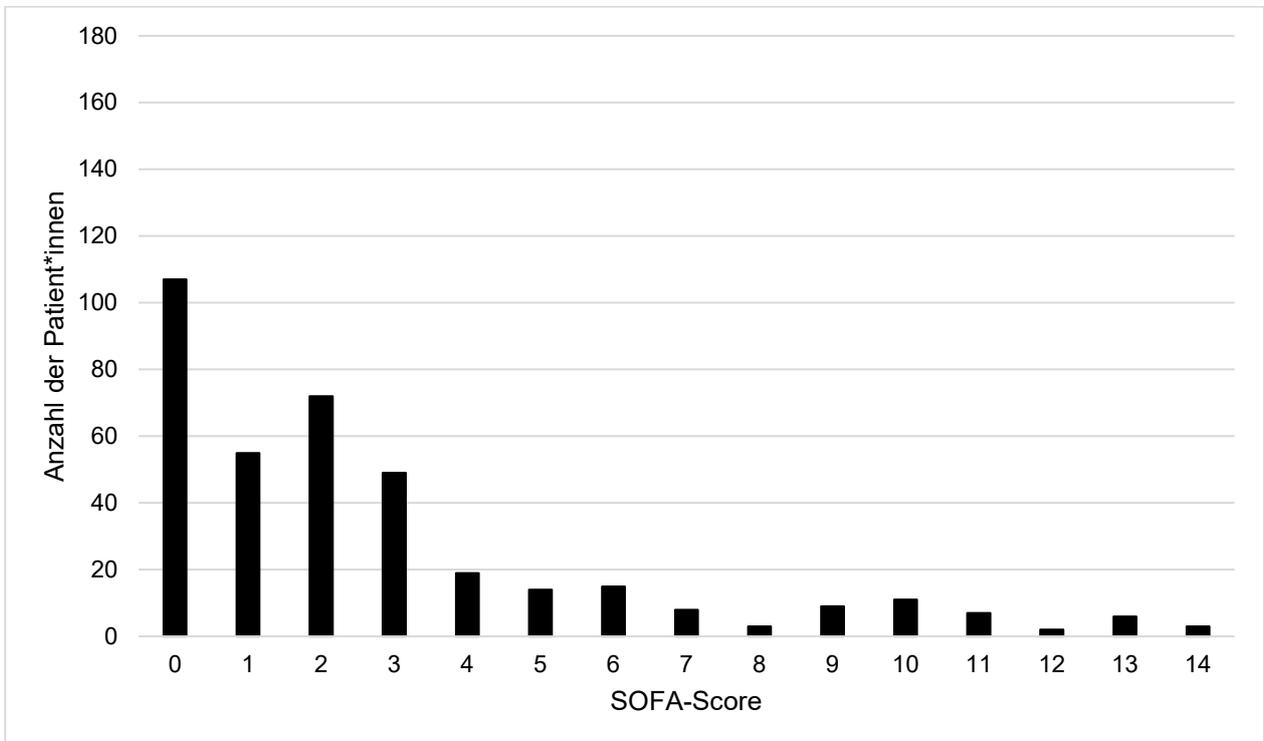


Abb. 10: Verteilung des SOFA-Scores am Folgetag des Infektionsbeginns. Punktwerte größer 14 traten nicht auf. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

3.2.3 Klinische Outcome-Parameter

Details über das klinische Outcome bei Entlassung sind Tabelle 11 zu entnehmen. Die Länge des stationären Aufenthaltes betrug im Median 13 Tage (IQR 7-19), dabei wurde etwa ein Viertel aller Patient*innen (24,3 %) zumindest zeitweise auf der Intensivstation behandelt. Bei Entlassung wies das Studienkollektiv im Median eine mittelschwere Behinderung (mRS 4; IQR 3-5) auf und war im Alltag auf Hilfe bei der Körperpflege sowie beim Gehen angewiesen. Die Mehrzahl der Patient*innen (37,1 %) wurde in eine Rehabilitation entlassen, 18,4 % sind bereits während des stationären Aufenthaltes verstorben. Bei 3 Patient*innen fehlte der Entlassmodus.

Tab. 11: Klinische Outcome-Parameter in der Validierungskohorte bei Entlassung (391 Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall und Schlaganfall-assoziiertes Infektion)

Outcome-Parameter bei Entlassung	
NIHSS, Median (IQR)	5 (3-11)
mRS, Median (IQR)	4 (3-5)
Barthel-Index, Median (IQR)	25 (10-62,5)
Länge des stationären Aufenthaltes, Tage, Median (IQR)	13 (7-19)
Behandlung auf Intensivstation	95 (24,3)
Entlassmodus	
Tod	72 (18,4)
Akutgeriatrie	58 (14,9)
Verlegung in andere Klinik	41 (10,6)
Rehabilitation	144 (37,1)
Pflegeheim/Kurzzeitpflege	31 (8,0)
Häusliches Umfeld	42 (10,8)

Ergebnisse sind als n (%) dargestellt, wenn nicht wie für bestimmten Variablen anders angegeben. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, IQR = interquartile range, mRS = modified Rankin Scale

Nach drei Monaten wiesen 51,7 % (n = 202) der Patient*innen ein schlechtes Outcome in Form eines mRS von 5 oder 6 (bettlägerig oder verstorben) auf. Im Median betrug der

mRS-Wert 5 (IQR 3-6). Bei einem Patienten fehlte der mRS-Wert, allerdings konnte ein schlechtes Outcome mithilfe der elektronischen Patientenakte ausgeschlossen werden. 36,3 % (n = 142) der Patient*innen waren innerhalb der drei Monate verstorben. Nur bei 11,5 % (n = 45) fand sich eine funktionelle Unabhängigkeit. Bei nahezu der Hälfte der Patient*innen (n = 192; 49,1 %) wurde das klinische Outcome nach drei Monaten prospektiv mittels telefonischen Interviews erhoben (siehe Abbildung 11).

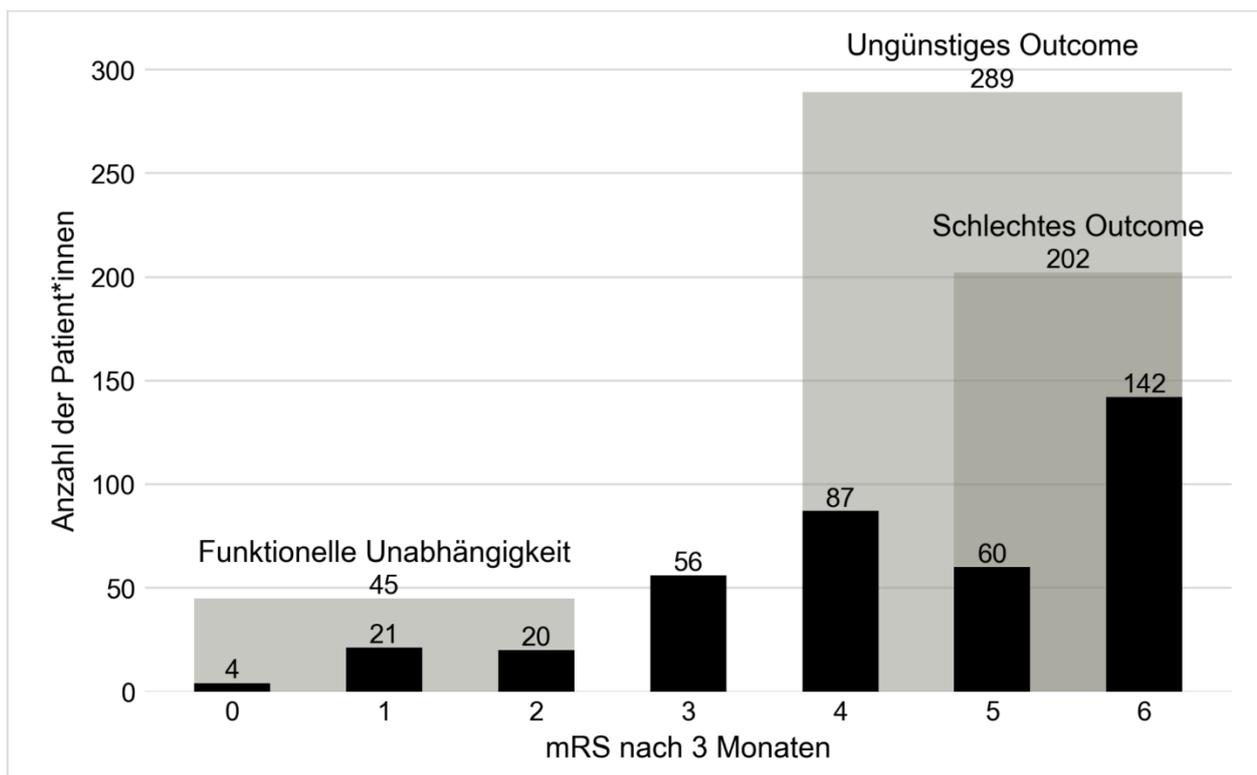


Abb. 11: Klinische Outcome-Parameter in der Validierungskohorte drei Monate nach Schlaganfall (391 Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall und Schlaganfall-assoziiierter Infektion); mRS = modified Rankin Scale

3.2.4 Vergleich von Patient*innen mit und ohne Therapiebegrenzungen

Therapiebegrenzungen in Form von DNAR- und DNI-Anordnungen sowie weiteren Therapiebegrenzungen inklusive einer Palliativversorgung betrafen mehr als 40 % (n = 163; 41,7 %) der Patient*innen. Aus diesem Grund werden in Tabelle 12 Patient*innen mit und ohne Therapiebegrenzungen miteinander verglichen. Verglichen mit Patient*innen ohne Therapiebegrenzungen waren Patient*innen mit Therapiebegrenzungen signifikant älter (medianes Alter von 84 vs. 76 Jahren), häufiger

von Vorhofflimmern betroffen (62,0 % vs. 43,4 %), wiesen eine höhere Belastung durch Behinderung vor dem Schlaganfall auf (mediane prämorbid mRS 2 vs. 0) und hatten schwerwiegendere Schlaganfälle (medianer NIHSS bei Aufnahme 16 vs. 7). Ferner hatten Patient*innen mit Therapiebegrenzungen signifikant häufiger Pneumonien (62,6 % vs. 36,8 %) und Septitiden (46,6 % vs. 23,2 %) sowie eine kürzere Zeit zwischen Aufnahme und Diagnose einer Infektion (Median von 2 vs. 3 Tagen) als Patient*innen ohne Therapiebegrenzungen. Das klinische Outcome von Patient*innen mit Therapiebegrenzungen war sowohl bei Entlassung als auch zum Zeitpunkt drei Monate nach Schlaganfall signifikant schlechter als bei Patient*innen ohne Therapiebegrenzungen (z. B. Mortalität nach 3 Monaten 71,8 % vs. 11,0 %).

Tab. 12: Vergleich von Patient*innen mit und ohne Therapiebegrenzungen in der Validierungskohorte

	Keine Therapiebegren- zungen (n = 228)	Therapiebegren- zungen (n = 163)	p-Wert
Baseline- Charakteristika			
Alter, Jahre, Median (IQR)	76 (68,3-83)	84 (75-89)	<0,001
Geschlecht, weiblich	122 (53,5)	98 (60,1)	0,194
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Arterielle Hypertonie	193 (84,6)	142 (87,1)	0,492
Dyslipidämie	160 (70,2)	105 (64,4)	0,230
Vorhofflimmern	99 (43,4)	101 (62,0)	<0,001
Rauchen	54 (23,7)	24 (14,7)	0,029
Diabetes mellitus	80 (35,1)	45 (27,6)	0,118
Charlson Comorbidity Index Score, Median (IQR)	1 (1-2,8)	2 (1-3)	0,521

	Keine Therapiebegrenzung (n = 228)	Therapiebegrenzung (n = 163)	p-Wert
Prämorbide mRS, Median (IQR)	0 (0-3)	2 (0-3)	<0,001
Schlaganfall- Charakteristika und Behandlung			
NIHSS bei Aufnahme, Median (IQR)	7 (4-13)	16 (9-20)	<0,001
ASPECTS bei Aufnahme, Median (IQR)	7 (5,8-9)	6 (4,5-8)	0,096
Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie	100 (43,9)	103 (63,2)	<0,001
Arteria cerebri media, M1- Segment	41 (41,0)	47 (45,6)	0,055 ^a
Arteria cerebri media, M2- Segment	25 (25,0)	27 (26,2)	0,432 ^a
Intrakranielle Arteria carotis interna	17 (17,0)	18 (17,5)	0,663 ^a
Arteria basilaris	7 (7,0)	6 (5,8)	0,740 ^a
Andere Lokalisation	10 (10,0)	5 (4,9)	>0,999 ^a
Schlaganfallätiologie			0,002
Kardioembolie	72 (31,6)	83 (50,9)	<0,005^a
Makroangiopathie	43 (18,9)	18 (11,0)	0,108 ^a
Mikroangiopathie	13 (5,7)	6 (3,7)	0,72 ^a
Andere bestimmte Ätiologie	9 (3,9)	8 (4,9)	0,646 ^a

	Keine Therapiebegrenzung- en (n = 228)	Therapiebegrenzung- en (n = 163)	p-Wert
Unbestimmte Ätiologie	91 (39,9)	48 (29,4)	0,132 ^a
Intravenöse Thrombolyse	65 (28,5)	32 (19,6)	0,045
Endovaskuläre Therapie	70 (30,7)	75 (46,0)	0,002
Allgemeinanästhesie für endovaskuläre Therapie	66 (94,3)	71 (95,9)	0,643
Symptomatische intrakranielle Blutung nach intravenöser Thrombolyse oder endovaskulärer Therapie	8 (7,7)	10 (11,8)	0,387
Schlaganfall- assoziierte Infektion			
Zeit zwischen Aufnahme und Diagnose einer Infektion, Tage, Median (IQR)	3 (2-7)	2 (2-4)	<0,001
Infektfokus			
Pneumonie (klinische Diagnose)	84 (36,8)	102 (62,6)	<0,001
Pneumonie (nach PISCES- Kriterien)	59 (25,9)	76 (46,6)	<0,001
Harnwegsinfekt (klinische Diagnose)	111 (48,7)	59 (36,2)	0,014
Harnwegsinfekt (nach CDC- Kriterien)	11 (4,8)	7 (4,3)	0,805

	Keine Therapiebegrenzun- gen (n = 228)	Therapiebegrenzun- gen (n = 163)	p-Wert
Anderer Infektfokus	27 (11,8)	4 (2,5)	<0,001
Unklarer Infektfokus	22 (9,6)	19 (11,7)	0,523
COVID-19	11 (4,8)	6 (3,7)	0,585
Positiver Keimnachweis in Kulturen	118 (51,8)	80 (49,1)	0,602
Antibiotikatherapie	217 (95,2)	153 (93,9)	0,571
Zeit zwischen Diagnose einer Infektion und Antibiotikatherapie, Stunden, Median (IQR)	1,5 (0,2-5,4)	1,3 (0-3,8)	0,116
Sepsis (Diagnose nach Sepsis-3-Definition)	53 (23,2)	76 (46,6)	<0,001
Klinisches Outcome bei Entlassung			
NIHSS, Median (IQR)	4 (2-7,5)	11,5 (5-17,3)	<0,001
mRS, Median (IQR)	4 (2-5)	5 (5-6)	<0,001
Barthel-Index, Median (IQR)	45 (20-75)	10 (0-20)	<0,001
Länge des stationären Aufenthaltes, Tage, Median (IQR)	14 (8-20)	10 (5-18)	<0,001
Behandlung auf Intensivstation	50 (21,9)	45 (27,6)	0,197
Tod	5 (2,2)	67 (41,1)	<0,001
Klinisches Outcome nach 3 Monaten			
mRS, Median (IQR)	4 (3-5)	6 (5-6)	< 0,001

	Keine Therapiebegrenzun- gen (n = 228)	Therapiebegrenzun- gen (n = 163)	p-Wert
mRS 0	4 (1,8)	0 (0,0)	0,088 ^a
mRS 1	21 (9,3)	0 (0,0)	<0,010^a
mRS 2	19 (8,4)	1 (0,6)	<0,010^a
mRS 3	51 (22,5)	5 (3,1)	<0,010^a
mRS 4	63 (27,8)	24 (14,7)	<0,010^a
mRS 5	44 (19,3)	16 (9,8)	0,020^a
Tod (mRS 6)	25 (11,0)	117 (71,8)	<0,010^a
Funktionelle Unabhängigkeit (mRS 0-2)	44 (19,4)	1 (0,6)	<0,010^a
Ungünstiges Outcome (mRS 4-6)	132 (58,1)	157 (96,3)	<0,010^a
Schlechtes Outcome (mRS 5-6)	69 (30,3)	133 (81,6)	<0,010^a

Ergebnisse sind als n (%) dargestellt, wenn nicht wie für bestimmten Variablen anders angegeben. Fettgedruckte p-Werte sind kleiner als das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$. Mit 'a' markierte p-Werte wurden für multiple Vergleiche mittels Bonferroni-Holm Methode korrigiert. Andere Lokalisationen von Verschlüssen großer intrakranieller Arterien betreffen die Arteria vertebralis, P1/2-Segment der Arteria cerebri posterior sowie A1-Segment der A. cerebri anterior. IQR = interquartile range, mRS = modified Rankin Scale, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, ASPECTS = Alberta Stroke Program Early CT Score, PISCES = Pneumonia in Stroke Consensus, CDC = Centers for Disease Control and Prevention, COVID-19 = Coronavirus disease 2019

3.3 Testvalidität des modifizierten SOFA-Scores

Abbildungen 12 und 13 zeigen die prozentualen Anteile an Patient*innen mit einem schlechten Outcome für jeden SOFA- und S-SOFA-Score-Punktwert.

Eine Zunahme des S-SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte innerhalb des Zeitintervalls von Aufnahme bis zum Folgetag des Infektionsbeginns wurde bei 143 (36,6 %) der Patient*innen beobachtet, verglichen mit 129 (33,0 %) für den SOFA-Score. Ein

schlechtes Outcome nach drei Monaten betraf 91 (63,6 %) dieser S-SOFA-Score positiven Patient*innen verglichen mit 111 (44,8 %) S-SOFA-Score negativen Patient*innen. Bei Patient*innen mit Sepsis (SOFA-Score positiv) wiesen 97 (75,2 %) der Patient*innen ein schlechtes Outcome auf, verglichen mit 105 (40,1 %) der Patient*innen ohne Sepsis (SOFA-Score negativ). Das OR (95 %-KI) dieser S-SOFA-Score positiven Patient*innen für ein schlechtes Outcome betrug 2,160 [1,415; 3,296], verglichen mit 4,532 [2,833; 7,250] für SOFA-Score positive Patient*innen.

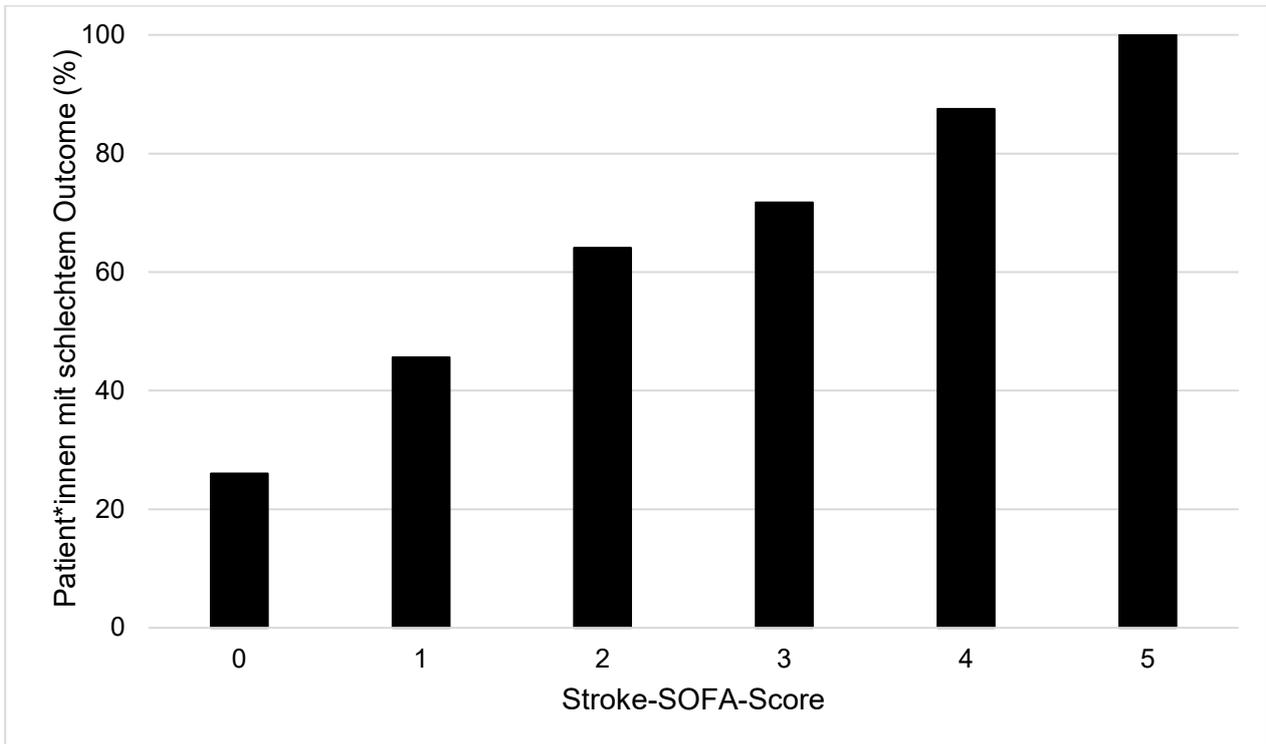


Abb. 12: Anteile an Patient*innen mit einem schlechtem Outcome für jeden Stroke-SOFA-Score-Punktwert; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

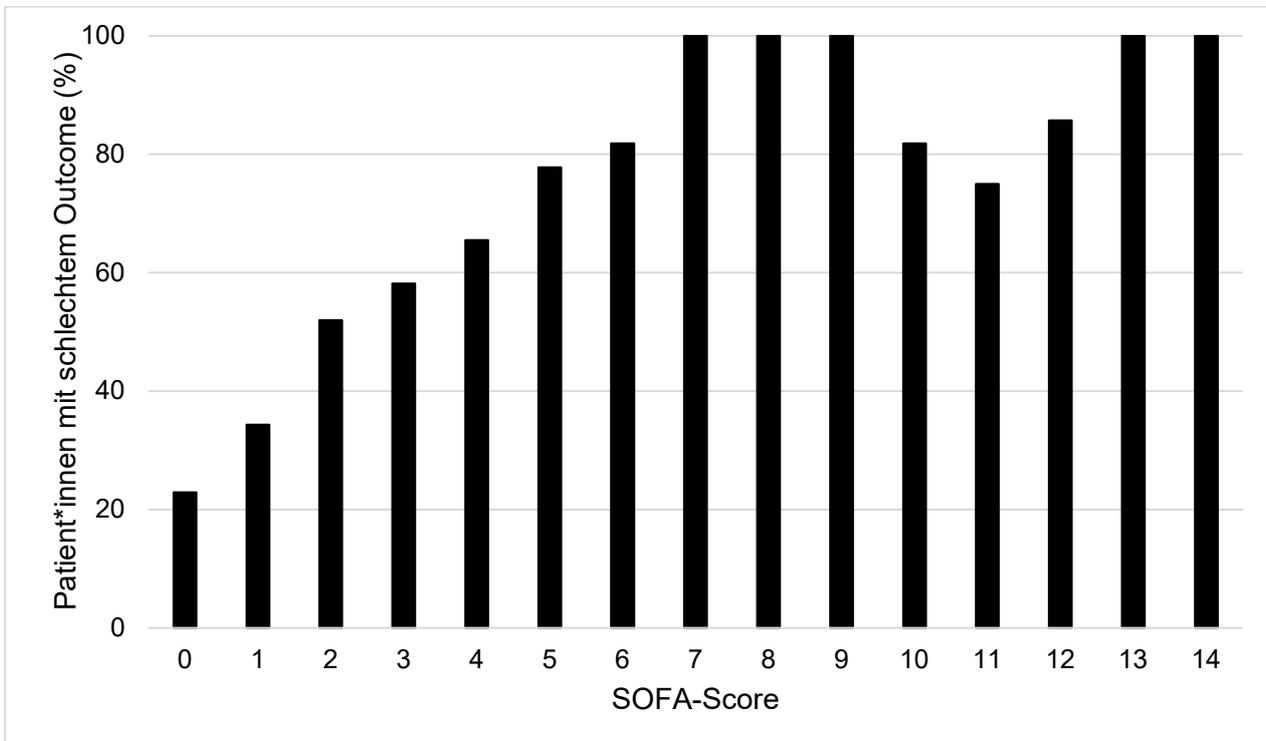


Abb. 13: Anteile an Patient*innen mit einem schlechtem Outcome für jeden SOFA-Score-Punktwert. Punktwerte größer 14 traten nicht auf. SOFA = Sequential Organ Failure Assessment.

In Tabelle 13 sind die AUCs beider Scores und deren Differenz für die Gesamtkohorte und verschiedene Subgruppen aufgeführt. Für die gesamte Validierungskohorte betrug die AUC für die Vorhersage eines schlechten Outcomes drei Monate nach Schlaganfall – hindeutend auf das Vorliegen einer Sepsis – zum Zeitpunkt des Infektionsbeginns 0,713 [95 %-KI: 0,665; 0,762] für den S-SOFA-Score verglichen mit 0,750 [0,703; 0,798] für den SOFA-Score. Die dazugehörigen ROC-Kurven sind in Abbildungen 14 und 15 dargestellt.

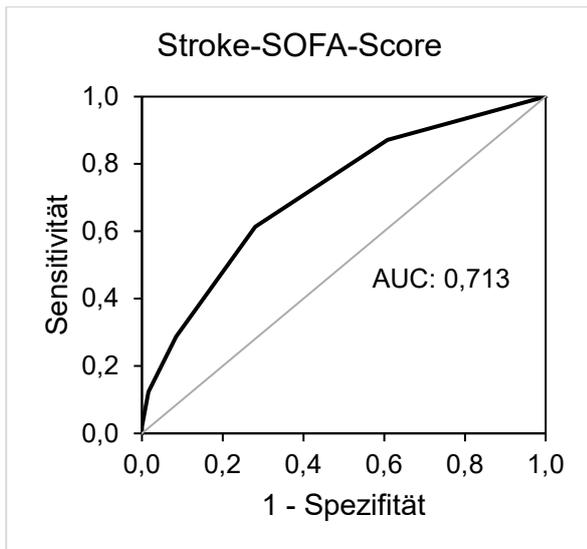


Abb. 14: ROC-Kurve des Stroke-SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Validierungskohorte; ROC = receiver operating characteristic, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, AUC = area under the curve

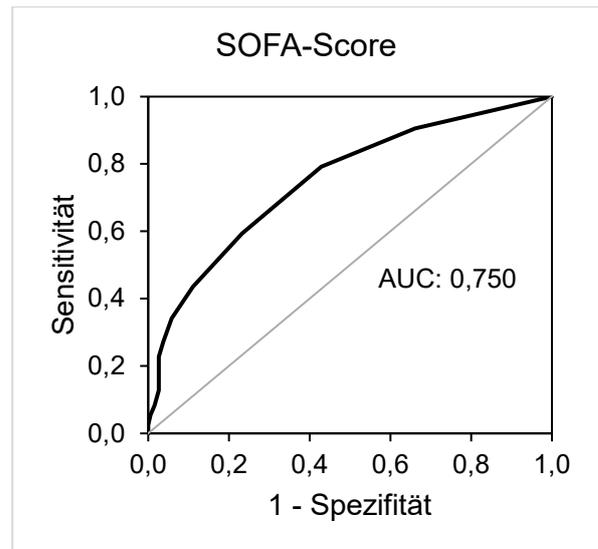


Abb. 15: ROC-Kurve des SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Validierungskohorte; ROC = receiver operating characteristic, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, AUC = area under the curve

Die untere Grenze des 95 %-KIs für die Differenz der AUCs betrug -0,075 und verfehlte damit geringfügig die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,060. Auch im Hinblick auf die Vorhersage eines ungünstigen Outcomes (in Form eines mRS von 4 bis 6) sowie der Krankenhaus- und 3-Monats-Mortalität in der Gesamtkohorte war der S-SOFA-Score dem SOFA-Score unterlegen. Nach Ausschluss von Patient*innen mit Therapiebegrenzungen konnte ebenfalls keine Nicht-Unterlegenheit des S-SOFA-Scores gegenüber dem SOFA-Score für die verschiedenen Endpunkte nachgewiesen werden. In der Subgruppe der Patient*innen mit Behandlung auf der Intensivstation war der S-SOFA

Score – auch unabhängig davon, ob Patient*innen mit Therapiebegrenzungen ausgeschlossen wurden oder nicht – dem SOFA-Score unterlegen.

Im Gegensatz dazu war der S-SOFA in der Subgruppe der Patient*innen mit Behandlung außerhalb der Intensivstation (Stroke Unit bzw. Normalstation) dem SOFA-Score in Bezug auf die Vorhersage eines schlechten Outcomes nach drei Monaten (AUC_{S-SOFA} : 0,686 [0,628; 0,745] vs. AUC_{SOFA} : 0,703 [0,645; 0,761]; untere Grenze des 95 %-KIs der Differenz -0,055), der Krankenhausmortalität (0,739 [0,655; 0,822] vs. 0,699 [0,601; 0,798]; -0,024) sowie der 3-Monats-Mortalität (0,678 [0,616; 0,739] vs. 0,693 [0,631; 0,756]; -0,056) nicht unterlegen. Gleiches galt für die 3-Monats-Mortalität bei Betrachtung von Patient*innen mit Behandlung außerhalb der Intensivstation und ohne Therapiebegrenzungen. Aufgrund fehlender Events konnte die AUC-Analyse für die Krankenhausmortalität für diese Subgruppe nicht durchgeführt werden.

Tab. 13: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) des S-SOFA- und SOFA-Scores für die Prädiktion verschiedener Endpunkte und deren Differenz mit 95 %-Konfidenzintervall in der Validierungskohorte und mehreren Subgruppen (keine Therapiebegrenzungen, Behandlung auf Intensivstation, Behandlung außerhalb Intensivstation)

Prognostiziertes Outcome	S-SOFA-Score	SOFA-Score	Differenz	p-Wert für Nichtunterlegenheit
Gesamtkohorte (n = 391)				
Schlechtes Outcome nach 3 Monaten	0,713 [0,665; 0,762]	0,750 [0,703; 0,798]	-0,037 [-0,075; 0]	0,115
Ungünstiges Outcome nach 3 Monaten (n = 390)	0,671 [0,615; 0,727]	0,752 [0,702; 0,801]	-0,081 [-0,12; -0,042]	0,854
Krankenhausmortalität	0,727 [0,666; 0,788]	0,789 [0,728; 0,849]	-0,062 [-0,12; -0,004]	0,526
3-Monats-Mortalität	0,684 [0,632; 0,736]	0,724 [0,672; 0,775]	-0,040 [-0,081; 0,002]	0,169
Keine Therapiebegrenzungen (n = 228)				
Schlechtes Outcome nach 3 Monaten	0,688 [0,615; 0,761]	0,707 [0,633; 0,781]	-0,019 [-0,073; 0,035]	0,068
Ungünstiges Outcome nach 3 Monaten (n = 227)	0,613 [0,543; 0,683]	0,686 [0,62; 0,752]	-0,073 [-0,122; -0,024]	0,697

Prognostiziertes Outcome	S-SOFA-Score	SOFA-Score	Differenz	p-Wert für Nichtunterlegenheit
Krankenhausmortalität	0,863 [0,688; 1,038]	0,988 [0,965; 1,01]	-0,125 [-0,279; 0,029]	0,795
3-Monats-Mortalität	0,670 [0,567; 0,772]	0,653 [0,534; 0,772]	0,017 [-0,064; 0,098]	0,032
Behandlung auf Intensivstation (n = 95)				
Schlechtes Outcome nach 3 Monaten	0,770 [0,681; 0,860]	0,780 [0,668; 0,893]	-0,010 [-0,131; 0,111]	0,209
Ungünstiges Outcome nach 3 Monaten	0,756 [0,631; 0,882]	0,843 [0,723; 0,964]	-0,087 [-0,193; 0,019]	0,693
Krankenhausmortalität	0,678 [0,571; 0,785]	0,756 [0,659; 0,854]	-0,078 [-0,192; 0,035]	0,625
3-Monats-Mortalität	0,679 [0,575; 0,782]	0,758 [0,661; 0,856]	-0,080 [-0,195; 0,035]	0,633
Behandlung auf Intensivstation und keine Therapiebegrenzungen (n = 50)				
Schlechtes Outcome nach 3 Monaten	0,770 [0,648; 0,893]	0,732 [0,59; 0,874]	0,038 [-0,111; 0,187]	0,098
Ungünstiges Outcome nach 3 Monaten	0,751 [0,602; 0,899]	0,82 [0,681; 0,96]	-0,07 [-0,194; 0,054]	0,561

Prognostiziertes Outcome	S-SOFA-Score	SOFA-Score	Differenz	p-Wert für Nichtunterlegenheit
Krankenhausmortalität	0,831 [0,593; 1,07]	0,940 [0,829; 1,051]	-0,109 [-0,247; 0,029]	0,756
3-Monats-Mortalität	0,743 [0,527; 0,958]	0,854 [0,697; 1,011]	-0,111 [-0,29; 0,067]	0,713
Behandlung außerhalb Intensivstation (n = 296)				
Schlechtes Outcome nach 3 Monaten	0,686 [0,628; 0,745]	0,703 [0,645; 0,761]	-0,017 [-0,055; 0,021]	0,013
Ungünstiges Outcome nach 3 Monaten (n = 295)	0,636 [0,572; 0,701]	0,706 [0,647; 0,765]	-0,069 [-0,112; -0,027]	0,669
Krankenhausmortalität	0,739 [0,655; 0,822]	0,699 [0,601; 0,798]	0,039 [-0,024; 0,103]	0,001
3-Monats-Mortalität	0,678 [0,616; 0,739]	0,693 [0,631; 0,756]	-0,015 [-0,056; 0,025]	0,016
Behandlung außerhalb Intensivstation und keine Therapiebegrenzungen (n = 178)				
Schlechtes Outcome nach 3 Monaten	0,636 [0,544; 0,729]	0,644 [0,55; 0,737]	-0,008 [-0,07; 0,054]	0,049

Prognostiziertes Outcome	S-SOFA-Score	SOFA-Score	Differenz	p-Wert für Nichtunterlegenheit
Ungünstiges Outcome nach 3 Monaten (n = 177)	0,559 [0,479; 0,64]	0,618 [0,539; 0,697]	-0,059 [-0,114; -0,004]	0,485
Krankenhausmortalität	-	-	-	-
3-Monats-Mortalität	0,647 [0,527; 0,767]	0,597 [0,46; 0,733]	0,051 [-0,033; 0,134]	0,005

Wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Differenz größer oder gleich -0,060 (oder äquivalent dazu der p-Wert kleiner 0,025) war, wurde die Nullhypothese der Unterlegenheit verworfen und eine Nicht-Unterlegenheit des S-SOFA-Scores angenommen. Ein schlechtes Outcome wurde definiert als ein Wert von 5 oder 6, ein ungünstiges Outcome als ein Wert von 4 bis 6 auf der modifizierten Rankin Skala. ROC = receiver operating characteristic, AUC = area under the curve, S-SOFA = Stroke-Sequential Organ Failure Assessment, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

4. Diskussion

Teile dieser Diskussion wurden bereits von Stösser et al. (2023) veröffentlicht.

Sowohl der SOFA-Score als auch der vereinfachte qSOFA-Score werden zur Diagnosestellung der Sepsis eingesetzt, jedoch sind bei der Anwendung an Schlaganfallpatient*innen Nachteile festzustellen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Entwicklung und Validierung eines modifizierten SOFA-Scores für Schlaganfallpatient*innen, dem S-SOFA-Score. Die Motivation liegt darin, die Diagnose einer Sepsis bei Schlaganfallpatient*innen zu erleichtern.

4.1 Nutzen des S-SOFA-Scores

Wir konnten zeigen, dass der S-SOFA-Score dem SOFA-Score hinsichtlich der Vorhersage eines schlechten Outcomes und damit einer Sepsis bei Schlaganfallpatient*innen mit Infektion, die außerhalb der Intensivstation behandelt wurden, in unserer Kohorte nicht unterlegen war. Folglich könnte der S-SOFA-Score zukünftig zur Identifikation von nicht intensivpflichtigen Patient*innen mit möglicher Sepsis, bei denen ein hohes Risiko eines schlechten Outcomes besteht und die eine sofortige Behandlung der Schlaganfall-assoziierten Infektion benötigen, eingesetzt werden.

Die einfachere Anwendbarkeit, insbesondere bei nicht intensivpflichtigen Patient*innen, stellt dabei den Hauptvorteil des S-SOFA-Scores gegenüber dem SOFA-Score dar:

Der SOFA-Score beurteilt die Funktion von sechs Organsystemen, indem er für jedes Organsystem zwischen 0 und 4 Punkten vergibt (Vincent et al., 1996). Dahingegen bewertet der S-SOFA-Score die Funktion von fünf Organsystemen mit einer Punktzahl von 0 oder 1 für jedes Organsystem (zum Vergleich beider Scores siehe Kapitel 3.1 Tabelle 8). Somit kann die Erhebung des S-SOFA-Scores auch tendenziell schneller durchgeführt werden.

Abbildungen 12 und 13 (siehe Kapitel 3.3), welche die Anteile an Patient*innen mit einem schlechten Outcome für jeden (S-)SOFA-Score-Punktwert darstellen, zeigen, dass die Punktwerte beider Scores mit einem schlechten Outcome korrelieren. Ab einem SOFA-Score von 7 wiesen nahezu alle Patient*innen ein schlechtes Outcome auf. Dies lässt vermuten, dass die hohe Granularität des SOFA-Scores nicht unbedingt notwendig ist, um zwischen Patient*innen mit und ohne schlechtem Outcome zu differenzieren.

Die Interpretation des S-SOFA-Scores erfolgt ähnlich der des herkömmlichen SOFA-Scores. Gemäß der Sepsis-3-Definition wird eine Zunahme des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte gegenüber dem Ausgangswert zur Diagnose einer Sepsis genutzt (Singer et al., 2016). Analog dazu sagt eine Zunahme des S-SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte gegenüber dem Ausgangswert ein schlechtes Outcome nach Schlaganfall-assoziiertes Infektion voraus, das auf eine Sepsis hinweist.

4.2 Auswahl der Prädiktoren für die Subkategorien

Im S-SOFA-Score werden für die Subkategorien teils andere Parameter als im SOFA-Score verwendet:

Die Funktion des ZNS wird im S-SOFA-Score mithilfe der NIHSS anstelle des GCS evaluiert, da diese in Kombination mit den anderen Prädiktoren ein schlechtes Outcome besser vorhergesagt hat (R^2 0,310 vs. 0,227). Zudem wird die NIHSS bei Schlaganfallpatient*innen auf der Stroke Unit routinemäßig erhoben, sodass diese Daten jederzeit verfügbar sind. Die NIHSS nach 24 Stunden erwies sich als besserer Prädiktor im Vergleich zur NIHSS bei Aufnahme, letztere wurde aufgrund fehlender Signifikanz hinsichtlich der Vorhersage eines schlechten Outcomes bei der Entwicklung des S-SOFA-Scores nicht weiter berücksichtigt. Dies entsprach unserer Erwartung, da sich der NIHSS-Score durch eine intravenöse Thrombolyse oder endovaskuläre Therapie nach Aufnahme verbessern kann. Die NIHSS nach 24 Stunden spiegelt daher den tatsächlichen Schweregrad des Schlaganfalls besser wider. Um etwaige Veränderungen aufgrund einer septischen Enzephalopathie zu erfassen, wurde die NIHSS im S-SOFA-Score zum Zeitpunkt des Infektionsbeginns und nicht unbedingt nach 24 Stunden erhoben.

Im S-SOFA-Score erfolgt die Beurteilung der Atmung anhand der S_pO_2 , während der SOFA-Score stattdessen den Horowitz-Quotienten (paO_2/FiO_2) verwendet. Der Horowitz-Quotient kann nur bei beatmeten Patient*innen mit arteriellem Zugang zuverlässig ermittelt werden. Da jedoch die Mehrheit der Schlaganfallpatient*innen weder beatmet wird noch über einen arteriellen Zugang verfügt, kann die Atmungs-Subkategorie des SOFA-Scores bei den meisten Schlaganfallpatient*innen nicht erhoben werden. Die im S-SOFA-Score genutzte S_pO_2 kann hingegen leicht und vor allem nichtinvasiv mittels Pulsoxymetrie ermittelt werden. Aufgrund der Tendenz hin zu weniger invasiver Überwachung schlagen auch Moreno et al. (2023), die eine Aktualisierung des SOFA-Scores als notwendig erachten, die Verwendung der S_pO_2 anstelle der paO_2 im SOFA-Score vor.

Zudem wurde die Atemfrequenz als weiterer Parameter für die Atmung evaluiert. Diese konnte in der Trainingskohorte ein schlechtes Outcome ebenso gut vorhersagen wie die S_pO_2 . Veränderungen des Atemmusters, welche nicht auf Infektionen zurückzuführen sind, treten nach Lee et al. (1974) bei Schlaganfallpatient*innen aber häufig auf. In Übereinstimmung damit beobachteten Stösser et al. (2022), dass die Subkategorie „Atemfrequenz“ des qSOFA-Scores auch von 60,2 % der Patient*innen ohne Infektion (vs. 81,2 % bei Infektion ohne Sepsis vs. 71,7 % bei Sepsis) erfüllt wurde, weshalb die Atemfrequenz letztlich einen unspezifischen Prädiktor darstellt. Aus diesem Grund haben wir uns für die S_pO_2 als Parameter zur Beurteilung der Atmung im S-SOFA-Score entschieden.

Gleichzeitig beinhaltet der S-SOFA-Score bereits im SOFA-Score verwendete Parameter, obwohl diese keine unabhängigen Prädiktoren für ein schlechtes Outcome in der Trainingskohorte waren:

So zeigten die untersuchten Parameter zur Beurteilung sowohl der kardiovaskulären Funktion als auch der Nierenfunktion in Bezug auf die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Trainingskohorte keine statistische Signifikanz. Die Analyse verschiedener Score-Modelle ergab jedoch eine Überlegenheit jener Modelle, welche den MAD sowie den Kreatininwert einschlossen, gegenüber Modellen, die diese Messungen nicht berücksichtigten. Der Cut-off-Wert von 70 mmHg für den MAD ist identisch mit

demjenigen des SOFA-Scores. Auch für den Kreatininwert und die Thrombozytenzahl, letztere zur Beurteilung der Gerinnung, werden die vom SOFA-Score verwendeten Cut-off-Werte angewendet. Diese können leicht durch Routine-Laboruntersuchungen bestimmt werden.

Und schließlich wird im SOFA-Score die Leberfunktion beurteilt, während dies im S-SOFA-Score nicht der Fall ist. Zum einen war die Leberfunktion kein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome in der Trainingskohorte, zum anderen treten Störungen der Leberfunktion bei Schlaganfallpatient*innen nur sehr selten auf (Stösser et al., 2022).

4.3 Validierungskohorte

Als Grundlage für die Entwicklung des S-SOFA-Scores diente eine Kohorte von Patient*innen mit Schlaganfall-assoziiertes Infektion nach endovaskulärer Therapie bei Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie. Da dies nur eine Minderheit der in der klinischen Praxis anzutreffenden Schlaganfallpatient*innen ausmacht, wurde der S-SOFA-Score an einer separaten Kohorte von Schlaganfallpatient*innen validiert. Diese umfasste konsekutive Patient*innen mit ischämischen Schlaganfall und Schlaganfall-assoziiertes Infektion über einen Zeitraum von 1,5 Jahren und ist aus diesem Grund repräsentativ für eine allgemeine Population von Schlaganfallpatient*innen.

4.4 Schlaganfall-assoziiertes Infektionen und Sepsis

Wie erwartet, stellten Pneumonien und Harnwegsinfekte die Hauptinfektionsquellen in der Validierungskohorte dar. Die Anteile waren geringer, wenn standardisierte diagnostische Kriterien angewendet wurden. Besonders groß war dieser Unterschied bei Harnwegsinfektionen (43,5 % nach klinischer Diagnose vs. 4,6 % nach CDC-Kriterien). Dies lässt sich dadurch erklären, dass die CDC-Kriterien für Surveillance-Zwecke und nicht für die klinische Anwendung konzipiert wurden (Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network, 2023b). Unter Surveillance versteht man dabei die fortlaufende, systematische Erfassung, Analyse und Interpretation

gesundheitsbezogener Daten, die für die Planung, Einführung und Evaluation von medizinischen Maßnahmen erforderlich sind (Thacker und Birkhead, 2008). Der vergleichsweise geringere Unterschied bei Pneumonien (47,6 % nach klinischer Diagnose vs. 34,5 % nach PISCES-Kriterien) ist auf weniger strikte diagnostische Kriterien in unserer Studie zurückzuführen.

Eine Sepsis trat in der Validierungskohorte bei 33 % aller Patient*innen auf. In der Derivationskohorte wurde nach derselben Definition ein leicht abweichendes Ergebnis ermittelt (Stösser et al., 2022). Hier waren 25,5 % der Patient*innen mit Infektion von einer Sepsis betroffen. Da die Validierungskohorte im Gegensatz zur Derivationskohorte nicht ausschließlich Schlaganfallpatient*innen mit Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie umfasste und somit eine tendenziell weniger schwer betroffene Kohorte darstellt, hätte man einen geringeren Anteil erwartet. Allerdings ist die Gruppe der Patient*innen mit Infektion mit oder ohne septischem Verlauf in der Derivationskohorte kleiner (n = 212 in der Derivationskohorte vs. n = 391 in der Validierungskohorte) und der Unterschied eher marginal. Demographische oder die Infektion betreffende Unterschiede zwischen den Kohorten, mit welchen sich diese Abweichung erklären ließe, konnten nicht festgestellt werden.

Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zur Sepsis nach Schlaganfall ist aufgrund eines abweichenden Studienkollektivs und teils überholter Sepsis-Definition nur bedingt möglich. Beachtet man, dass 850 Patient*innen aufgrund fehlender Infektion von der Studie ausgeschlossen wurden (vergleiche Abbildung 4), so kann von einer Inzidenz von 10,4 % für die Sepsis ausgegangen werden. Dies liegt im Rahmen der Inzidenzen, die in bisherigen Studien berichtet wurden (siehe Kapitel 1.3.2).

4.5 Testvalidität des S-SOFA-Scores

Wie bereits erwähnt, wies der S-SOFA-Score in unserer Kohorte eine vergleichbare Validität zum SOFA-Score bezüglich der Vorhersage eines schlechten Outcomes – hindeutend auf eine Sepsis – bei Patient*innen mit Behandlung außerhalb der Intensivstation auf. Für die Gesamtkohorte sowie andere Subgruppen konnten wir keine Nicht-Unterlegenheit des S-SOFA-Scores gegenüber dem SOFA-Score unter

Verwendung der vorab festgelegten Nichtunterlegenheitsgrenze von $-0,06$ nachweisen. Die AUC-Differenzen lagen allerdings im Bereich von $-0,125$ bis $0,051$ (siehe Kapitel 3.3 Tabelle 13) und waren damit eher gering. Dies deutet auf eine ähnliche Performance beider Scores hin.

4.5.1 Subgruppen

Die Beobachtung, dass der S-SOFA-Score im Vergleich mit dem SOFA-Score die beste Vorhersagekraft bei nicht intensivpflichtigen Patient*innen zeigte, war wenig überraschend. Denn im Gegensatz zum SOFA-Score beinhaltet der S-SOFA-Score nur Parameter, die bei Patient*innen, welche auf einer Stroke Unit behandelt werden, routinemäßig erhoben werden und deshalb verfügbar sind.

In der Subgruppe der Patient*innen mit Behandlung auf der Intensivstation war die Differenz der AUCs größer als in anderen Subgruppen. Dies könnte auf einen möglichen Vorteil des detaillierteren SOFA-Scores bei diesen Patient*innen hinweisen. Daher sollte der SOFA-Score bei diesen Patient*innen auch der Standard bleiben. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass diese Subgruppenanalyse mit einer geringeren Anzahl von Patient*innen durchgeführt wurde und dadurch höheren Standardfehlern unterliegt.

4.5.2 Therapiebegrenzung

Angesichts der Tatsache, dass Therapiebegrenzungen in Outcome-Studien eine potenzielle Quelle für Bias darstellen, muss der hohen Rate an Therapiebegrenzungen in der Validierungskohorte Beachtung geschenkt werden. Eine DNAR-/DNI-Anordnung wurde bei gut einem Drittel aller Patient*innen, im Median zwei Tage nach Aufnahme, festgelegt. Diese Entscheidungen werden meist aufgrund eines schweren Schlaganfalls mit begrenzten Aussichten auf ein akzeptables funktionelles Outcome getroffen. Weitere Therapiebegrenzungen inklusive einer Palliativversorgung wurden bei einem Fünftel aller Patient*innen angeordnet, mit einem Median von sieben Tagen nach Aufnahme jedoch deutlich später. Ursache dafür könnten Entscheidungen sein, die auf einer schlechten Prognose infolge einer schweren Schlaganfall-assoziierten Infektion beruhen. Solche

Therapiebegrenzungen können Einfluss auf das klinische Outcome nehmen. So beschrieben Shepardson et al. (1999) ein erhöhtes Sterberisiko bei Patient*innen mit ischämischen bzw. hämorrhagischen Schlaganfällen und DNAR-Anordnungen nach Adjustierung für zahlreiche Faktoren wie z. B. Krankheitsschwere bei Aufnahme oder demographische Daten. Reinink et al. (2020) führten auch separate Analysen für Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall durch und stellten fest, dass alle Arten von frühen Therapiebegrenzungen (innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme) mit einem erhöhten Sterberisiko in den ersten 90 Tagen verbunden waren.

In der Validierungskohorte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patient*innen mit Therapiebegrenzungen und Patient*innen ohne derartige Begrenzungen. So waren Patient*innen mit Therapiebegrenzungen signifikant älter, wiesen eine höhere Belastung durch Behinderung vor dem Schlaganfall auf, hatten schwerwiegendere Schlaganfälle sowie schwerwiegendere Schlaganfall-assoziierte Infektionen und schlechtere funktionelle Outcomes. Da diese Subgruppe möglicherweise einen Bias verursacht hat, wurde die Testvalidität des S-SOFA-Scores auch nach Ausschluss der Patient*innen mit Therapiebegrenzungen untersucht. Die Ergebnisse waren ähnlich zu denen der Gesamtkohorte, was darauf hindeutet, dass die hohe Rate an Therapiebegrenzungen keinen kritischen Confounder darstellt.

4.6 Limitationen

Eine Limitation dieser Studie besteht darin, dass alle Daten mit Ausnahme des klinischen Outcomes nach drei Monaten retrospektiv und damit teils unvollständig erhoben wurden. Unter diesen Umständen ist die Untersuchung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Sepsis und einem schlechten Outcome fehleranfällig. Stösser et al. (2022) stellten mittels multivariablen Analysen mit Adjustierung für zahlreiche Variablen (z. B. NIHSS bei Aufnahme), Propensity Score Matching und Sensitivitätsanalysen fest, dass die Sepsis ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Outcome bei Schlaganfallpatient*innen war. Diese Analysen wurden nicht wiederholt, da dieselbe Kohorte als Derivationskohorte für den S-SOFA-Score diente. Der Nachweis der Kausalität mit höherem Evidenzgrad würde eine prospektive Studie erfordern, in der festgestellt wird, ob ein schlechtes Outcome

aufgrund von Sepsis oder aufgrund anderer Faktoren, wie dem zugrunde liegenden Schlaganfall, auftritt.

Die Erhebung der mRS-Werte erfolgte bei fast der Hälfte der Patient*innen prospektiv mittels telefonischen Interviews. Diese wurden jedoch nicht zwangsläufig drei Monate nach dem Schlaganfall durchgeführt. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass Patient*innen ab dem 01.01.2021 in die Studie eingeschlossen wurden, die Datenerhebung aber im darauffolgenden Jahr stattfand. Hieraus ergibt sich das Risiko einer Fehlklassifikation, da sich Patient*innen bzw. Angehörige bei weiter zurückliegenden Schlaganfällen womöglich weniger gut an den Zustand, der drei Monate nach dem Schlaganfall vorlag, erinnern können.

Des Weiteren besteht das Risiko, bei Patient*innen, die bereits bei Aufnahme einen S-SOFA-Score von 4 oder 5 erreichen, eine Sepsis nicht zu erkennen. Eine Zunahme des S-SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte gegenüber dem Ausgangswert (bei Aufnahme) ist bei diesen Patient*innen aufgrund einer maximalen Punktzahl von 5 ausgeschlossen. In der Validierungskohorte lag der maximale S-SOFA-Score bei Aufnahme bei 3 (vergleiche Abbildung 5), demnach wäre eine Zunahme des S-SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte bei allen Patient*innen grundsätzlich möglich gewesen. Bei Patient*innen ohne vorbekannte Organdysfunktion kann analog zur Anwendung des Standard-SOFA-Scores ein Ausgangswert von 0 angenommen werden. Diese Fälle wären entsprechend S-SOFA-Score positiv. Zudem besteht bei Patient*innen mit einem solch hohen SOFA-Score bei Aufnahme möglicherweise eine Indikation zur Aufnahme auf die Intensivstation. Dort empfehlen wir weiterhin die Anwendung des Standard-SOFA-Scores. Nichtsdestotrotz kann das eingangs beschriebene Risiko nicht vollends ausgeschlossen werden.

Außerdem wurden nur Patient*innen mit klinischen Zeichen einer Infektion in die Studie eingeschlossen. Dies ist darin begründet, dass das Ziel der Studie war, die Nützlichkeit des S-SOFA-Scores zur Vorhersage des Fortschreitens zu einer Sepsis bei Patient*innen mit Infektion zu testen. Da die Diagnose einer Sepsis auf dem Vorhandensein einer Infektion beruht, wurden Patient*innen ohne klinische Zeichen einer Infektion nicht

analysiert. Rückschlüsse auf die Sensitivität des S-SOFA-Scores bei Patient*innen unabhängig von deren Infektionsstatus sind somit nicht möglich.

Schließlich sei darauf hingewiesen, dass es sich hierbei um eine monozentrische Studie handelt, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Um unsere Ergebnisse zu bestätigen und den S-SOFA-Score weiter zu evaluieren, sind prospektive multizentrische Studien erforderlich.

5. Zusammenfassung

Schlaganfall-assoziierte Infektionen können eine Sepsis hervorrufen, die mit einem schlechten klinischen Outcome assoziiert ist. Die lebensbedrohliche Organdysfunktion, welche die Sepsis definiert, kann mittels Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score identifiziert werden. Allerdings ist die Anwendbarkeit des SOFA-Scores bei Patient*innen außerhalb der Intensivstation eingeschränkt. Diese Arbeit beschäftigt sich damit, einen modifizierten SOFA-Score zur Vorhersage eines schlechten Outcomes und somit der Diagnose einer Sepsis bei Schlaganfallpatient*innen mit Infektion zu entwickeln und zu validieren.

Anhand einer bereits charakterisierten Kohorte von 212 Patient*innen mit Schlaganfall-assoziiertes Infektion nach mechanischer Thrombektomie wurden geeignete Prädiktoren für ein schlechtes Outcome mittels logistischer Regression identifiziert und mit Hilfe des Youden-Index dichotomisiert. Zur Auswahl des finalen Modells wurden verschiedene Kombinationen dieser Prädiktoren auf die Anpassungsgüte getestet. Der daraus resultierende Score wurde anschließend an einer separaten Kohorte von 391 konsekutiven Patient*innen mit ischämischem Schlaganfall und Infektion, die im Zeitraum vom 01.01.2021 bis 30.06.2022 am Universitätsklinikum Bonn behandelt wurden, validiert.

Folgende fünf Prädiktoren wurden in den abgeleiteten Stroke-(S-)SOFA-Score eingeschlossen: National Institutes of Health Stroke Scale ≥ 14 , pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung $< 90\%$, mittlerer arterieller Druck < 70 mmHg, Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$, Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) des S-SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes, das auf eine Sepsis hindeutet, betrug 0,713 [95 %-Konfidenzintervall: 0,665–0,762] und war damit ähnlich der des Standard-SOFA-Scores (0,750 [0,703–0,798]), jedoch wurde die vorab festgelegte Nichtunterlegenheitsgrenze von -0,06 knapp verfehlt (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die AUC-Differenz -0,075). Bei Patient*innen außerhalb der Intensivstation hingegen war der S-SOFA-Score dem SOFA-Score nicht unterlegen (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die AUC-Differenz -0,055).

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der S-SOFA-Score zukünftig zur Identifikation von nicht intensivpflichtigen Schlaganfallpatient*innen mit Sepsis und hohem Risiko eines schlechten Outcomes beitragen könnte. Der Vorteil des S-SOFA-Scores gegenüber dem Standard-SOFA-Score besteht darin, dass dieser einfach anzuwenden ist und routinemäßig erhobene Parameter verwendet. Bei Intensivpatient*innen sollte der SOFA-Score weiterhin der Standard bleiben. Um unsere Ergebnisse zu bestätigen, sind prospektive multizentrische Studien erforderlich.

6. Anhang

Tab. 14: NIHSS. Übersetzt und modifiziert nach National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2003).

1a. Bewusstseinszustand	0 = wach, unmittelbar antwortend 1 = somnolent (durch geringe Stimulation erweckbar) 2 = soporös (benötigt wiederholte Stimulationen oder ist lethargisch) 3 = Koma (antwortet nicht oder nur mit motorischem Reflex)
1b. Bewusstseinszustand – Fragen (nach Monat und Alter)	0 = beantwortet beide Fragen richtig 1 = beantwortet eine Frage richtig (oder Patient*in kann nicht sprechen wegen Dysarthrie oder Intubation) 2 = beantwortet keine Frage richtig
1c. Bewusstseinszustand - Befehle (Augen und nicht-paretische Hand öffnen und schließen)	0 = führt beide Aufgaben richtig aus 1 = führt eine Aufgabe richtig aus 2 = führt keine Aufgabe richtig aus
2. Blickbewegungen	0 = normal 1 = partielle Blickparese (abnormal) 2 = forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese (kein Überwinden durch Ausführen des oculocephalen Reflexes)
3. Gesichtsfeld	0 = keine Einschränkung 1 = partielle Hemianopsie 2 = komplette Hemianopsie 3 = bilaterale Hemianopsie (Blindheit inklusive kortikaler Blindheit)
4. Fazialisparese (Zähne zeigen, Augenbrauen hochziehen, Augen schließen)	0 = normale symmetrische Bewegungen 1 = geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie bei Lächeln) 2 = partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichtes) 3 = vollständige Parese von einer oder zwei Seiten (oberer und unterer Teil des Gesichtes)
5. Motorik Arme (für 10s bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten)	0 = kein Absinken in 10s 1 = Absinken, Unterlage wird nicht berührt 2 = Anheben gegen Schwerkraft möglich, Extremität kann 90°- oder 45°- Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf Unterlage ab
Linker Arm	
Rechter Arm	

	<p>3 = kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Extremität fällt</p> <p>4 = keine Bewegung (Plegie)</p> <p>nicht beurteilbar bei Amputation oder Gelenkversteifung</p>
<p>6. Motorik Beine (für 5s bei 30 Grad im Liegen halten)</p> <p>Linkes Bein</p> <p>Rechtes Bein</p>	<p>0 = kein Absinken in 5s</p> <p>1 = Absinken, Bett wird nicht berührt</p> <p>2 = aktive Bewegungen gegen Schwerkraft, Bein sinkt auf Bett ab</p> <p>3 = kein Anheben gegen die Schwerkraft</p> <p>4 = keine Bewegung (Plegie)</p> <p>nicht beurteilbar bei Amputation oder Gelenkversteifung</p>
7. Extremitätenataxie (Finger-Nase-Versuch und Knie-Hacke-Versuch beidseits)	<p>0 = fehlend</p> <p>1 = in einer Extremität vorhanden</p> <p>2 = in zwei Extremitäten vorhanden</p> <p>nicht beurteilbar bei Amputation oder Gelenkversteifung</p>
8. Sensibilität	<p>0 = normal, kein Sensibilitätsverlust</p> <p>1 = leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust</p> <p>2 = schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust</p>
9. Sprache	<p>0 = keine Aphasie, normal</p> <p>1 = leichte bis mittelschwere Aphasie (deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses)</p> <p>2 = schwere Aphasie (Kommunikation weitgehend unmöglich)</p> <p>3 = stumm, globale Aphasie</p>
10. Dysarthrie	<p>0 = normale Artikulation</p> <p>1 = leichte bis mittelschwere Dysarthrie (einige Wörter verwaschen)</p> <p>2 = schwere Dysarthrie (unverständlich oder stumm/anarthrisch)</p> <p>nicht beurteilbar bei Intubation</p>
11. Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	<p>0 = kein Neglect</p> <p>1 = Neglect in einer Qualität (visuell, taktil, auditiv, räumlich oder personenbezogen)</p> <p>2 = schwerer Hemineglect oder Hemineglect in mehr als einer Qualität (kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums)</p>

Die maximale Punktzahl beträgt 42 Punkte. NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Nichtunterlegenheitstests	32
Abbildung 2: ROC-Kurve des Stroke-SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Derivationskohorte	42
Abbildung 3: ROC-Kurve des SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Derivationskohorte	42
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Veranschaulichung des Screening-Prozesses für die Validierungskohorte	43
Abbildung 5: Verteilung des Stroke-SOFA-Scores bei Aufnahme	48
Abbildung 6: Verteilung des SOFA-Scores bei Aufnahme	48
Abbildung 7: Verteilung des Stroke-SOFA-Scores am Tag des Infektionsbeginns	49
Abbildung 8: Verteilung des SOFA-Scores am Tag des Infektionsbeginns	49
Abbildung 9: Verteilung des Stroke-SOFA-Scores am Folgetag des Infektionsbeginns	50
Abbildung 10: Verteilung des SOFA-Scores am Folgetag des Infektionsbeginns	50
Abbildung 11: Klinische Outcome-Parameter in der Validierungskohorte drei Monate nach Schlaganfall	52
Abbildung 12: Anteile an Patient*innen mit einem schlechtem Outcome für jeden Stroke-SOFA-Score-Punktwert	59
Abbildung 13: Anteile an Patient*innen mit einem schlechtem Outcome für jeden SOFA-Score-Punktwert	59
Abbildung 14: ROC-Kurve des Stroke-SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Validierungskohorte	60
Abbildung 15: ROC-Kurve des SOFA-Scores für die Vorhersage eines schlechten Outcomes in der Validierungskohorte	60

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SOFA-Score	16
Tabelle 2: PISCES-Kriterien für Schlaganfall-assoziierte Pneumonien	28
Tabelle 3: CDC-Kriterien für Harnwegsinfekte	28
Tabelle 4: Modifizierte Rankin Skala	29
Tabelle 5: Evaluation alternativer Prädiktoren für SOFA-Score-Subkategorie-Variablen und von Prädiktoren systemischer Entzündung	33
Tabelle 6: Cut-off-Werte verschiedener Prädiktoren für SOFA-Score-Subkategorie-Variablen und basierend auf klinischen Überlegungen zusätzlich für die weitere Analyse gewählte Cut-off-Werte	35
Tabelle 7: Verschiedene Kombinationen der abgeleiteten Prädiktoren und deren Anpassungsgüte angegeben durch Nagelkerkes R^2	36
Tabelle 8: Vergleich der Stroke-SOFA- und SOFA-Score-Parameter	41
Tabelle 9: Charakterisierung der Validierungskohorte	44
Tabelle 10: Schlaganfall-assoziierte Infektionen in der Validierungskohorte	47
Tabelle 11: Klinische Outcome-Parameter in der Validierungskohorte bei Entlassung	51
Tabelle 12: Vergleich von Patient*innen mit und ohne Therapiebegrenzungen in der Validierungskohorte	53
Tabelle 13: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) des S-SOFA- und SOFA-Scores für die Prädiktion verschiedener Endpunkte und deren Differenz mit 95 %-Konfidenzintervall in der Validierungskohorte und mehreren Subgruppen	62
Tabelle 14: NIHSS	77

9. Literaturverzeichnis

Adams HP, JR, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE3. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41

Ahmed R, Mhina C, Philip K, Patel SD, Aneni E, Osondu C, Lamikanra O, Akano EO, Anikpezie N, Albright KC, Latorre JG, Chaturvedi S, Otite FO. Age- and Sex-Specific Trends in Medical Complications After Acute Ischemic Stroke in the United States. *Neurology* 2023; 100: e1282-e1295

Alegiani AC, Dorn F, Herzberg M, Wollenweber FA, Kellert L, Siebert E, Nolte CH, Rennenberg R von, Hattingen E, Petzold GC, Bode FJ, Pfeilschifter W, Schäfer JH, Wagner M, Röther J, Eckert B, Kraft P, Pham M, Boeckh-Behrens T, Wunderlich S, Bernkopf K, Reich A, Wiesmann M, Mpotsaris A, Psychogios M, Liman J, Maier I, Berrouschot J, Bormann A, Limmroth V, Spreer J, Petersen M, Krause L, Lowens S, Kraemer C, Zweynert S, Lange KS, Thonke S, Kastrup A, Papanagiotou P, Alber B, Braun M, Fiehler J, Gerloff C, Dichgans M, Thomalla G. Systematic evaluation of stroke thrombectomy in clinical practice: The German Stroke Registry Endovascular Treatment. *Int J Stroke* 2019; 14: 372–380

Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2021; 34: 77–84

Badve MS, Zhou Z, van de Beek D, Anderson CS, Hackett ML. Frequency of post-stroke pneumonia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke* 2019; 14: 125–136

Bauer M, Groesdonk HV, Preissing F, Dickmann P, Vogelmann T, Gerlach H. Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesist* 2021; 70: 673–680

Becker KJ, Kalil AJ, Tanzi P, Zierath DK, Savos AV, Gee JM, Hadwin J, Carter KT, Shibata D, Cain KC. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome. *Stroke* 2011; 42: 2763–2769

Berger B, Gumbinger C, Steiner T, Sykora M. Epidemiologic features, risk factors, and outcome of sepsis in stroke patients treated on a neurologic intensive care unit. *J Crit Care* 2014; 29: 241–248

Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, Aryal T, Brooks D, Hess DC, Switzer JA, Nichols FT. Simplified Modified Rankin Scale Questionnaire. *Stroke* 2011; 42: 2276–2279

Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *J Health Monit* 2017; 2

Busl KM. Healthcare-Associated Infections in the Neurocritical Care Unit. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19: 76

Caplan LR. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. Cambridge: Cambridge University Press 2016

Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network. 2023a. Chapter 6: Pneumonia (PNEU) Event. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvcapcurrent.pdf> (Zugriffsdatum: 22.03.2023)

Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network. 2023b. Chapter 7: Urinary Tract Infection (UTI) Event. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/7psccauticurrent.pdf> (Zugriffsdatum: 22.03.2023)

Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 401–410

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–383

Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 2016; 274: 330–353

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837–845

Eker OF, Saver JL, Goyal M, Jahan R, Levy EI, Nogueira RG, Yavagal DR, Bonafé A. Impact of Anesthetic Management on Safety and Outcomes Following Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke in SWIFT PRIME Cohort. *Front Neurol* 2018; 9: 702

Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a Stroke Risk Factor and Determinant of Outcome After Stroke. *Stroke* 2020; 51: 3156–3168

Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, Montaner J. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections. *J Neuroinflammation* 2021; 18: 127

Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M, Gastmeier P, Reinhart K. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1826–1835

GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021; 20: 795–820

Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat Immunol* 2016; 17: 34–40

Givi M, Badihian N, Taheri M, Habibabadi RR, Saadatnia M, Sarrafzadegan N. One-year survival and prognostic factors for survival among stroke patients: The PROVE-stroke study. *J Res Med Sci* 2022; 27: 82

Haeusler KG, Schmidt WUH, Föhring F, Meisel C, Helms T, Jungehülsing GJ, Nolte CH, Schmolke K, Wegner B, Meisel A, Dirnagl U, Villringer A, Volk H-D. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 50–58

Hanley JA, Hajian-Tilaki KO. Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: An update. *Acad Radiol* 1997; 4: 49–58

Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Roether J. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie* 2010: 333–340

Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CDA. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557–1563

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RWC, Rother J, Buecker-Nott H-J, Berger K. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1761–1768

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309–332

Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med* 2011; 17: 796–808

Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest* 2020; 130: 2777–2788

Joffre J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 361–370

Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson NV, Baker DW. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003; 60: 620–625

Kishore AK, Jeans AR, Garau J, Bustamante A, Kalra L, Langhorne P, Chamorro A, Urra X, Katan M, Di Napoli M, Westendorp W, Nederkoorn PJ, van de Beek D, Roffe C, Woodhead M, Montaner J, Meisel A, Smith CJ. Antibiotic treatment for pneumonia complicating stroke: Recommendations from the pneumonia in stroke consensus (PISCES) group. *Eur Stroke J* 2019; 4: 318–328

Kishore AK, Vail A, Chamorro A, Garau J, Hopkins SJ, Di Napoli M, Kalra L, Langhorne P, Montaner J, Roffe C, Rudd AG, Tyrrell PJ, van de Beek D, Woodhead M, Meisel A, Smith CJ. How is pneumonia diagnosed in clinical stroke research? A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 1202–1209

Klehmet J, Harms H, Richter M, Prass K, Volk HD, Dirnagl U, Meisel A, Meisel C. Stroke-induced immunodepression and post-stroke infections: lessons from the preventive antibacterial therapy in stroke trial. *Neuroscience* 2009; 158: 1184–1193

Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735–2740

Kolominsky-Rabas PL, Wiedmann S, Weingärtner M, Liman TG, Endres M, Schwab S, Buchfelder M, Heuschmann PU. Time trends in incidence of pathological and etiological stroke subtypes during 16 years: the Erlangen Stroke Project. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 24–29

Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 2019; 23: 374

Larrue V, Kummer R R von, Müller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438–441

Lee MC, Klassen AC, Resch JA. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. *Stroke* 1974; 5: 612–616

Li X-D, Li M-M. A novel nomogram to predict mortality in patients with stroke: a survival analysis based on the MIMIC-III clinical database. *BMC Med Inform Decis Mak* 2022; 22: 92

Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 1965; 14: 61–65

Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005; 36: 2756–2763

Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338–344

Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, Hernandez G, Takala J, Gershengorn HB, Tavares M, Coopersmith CM, Myatra SN, Singer M, Rezende E, Prescott HC, Soares M, Timsit J-F, Lange DW de, Jung C, Waele JJ de, Martin GS, Summers C, Azoulay E, Fujii T, McLean AS, Vincent J-L. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? *Crit Care* 2023; 27: 15

Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika* 1991; 78: 691–692

National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2003. NIH Stroke Scale. Verfügbar unter https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/documents/NIH_Stroke_Scale_508C.pdf (Zugriffsdatum: 05.10.2023)

Neshuku SN, Kirchner-Frankle J, Nangolo M, Moses M, Einbeck CO, Kumire P, Zatiirua V, Banda J. The Burden and In-Hospital Mortality of Stroke Admissions at a Tertiary Level Hospital in Namibia: A Retrospective Cohort Study. *Stroke Res Treat* 2023; 2023: 1978536

Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, Schmieder K, Inselmann G, Reiter R, Fleischer R, Piplack K-O, Safer A, Becher H, Grau AJ. Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke* 2010; 41: 1865–1870

Prass K, Meisel C, Höflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk H-D, Meisel A. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 2003; 198: 725–736

Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200–215

Reinink H, Konya B, Geurts M, Kappelle LJ, van der Worp, H Bart. Treatment Restrictions and the Risk of Death in Patients With Ischemic Stroke or Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2020; 51: 2683–2689

Ringleb P, Köhrmann M, Jansen O. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022

Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 776–787

Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200–211

Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJB, Culebras A, Elkind MSV, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee J-M, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2064–2089

Sendagire C, Lipnick MS, Kizito S, Kruisselbrink R, Obua D, Ejoku J, Ssemogerere L, Nakibuuka J, Kwizera A. Feasibility of the modified sequential organ function assessment score in a resource-constrained setting: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 12

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762–774

Shepardson LB, Youngner SJ, Speroff T, Rosenthal GE. Increased risk of death in patients with do-not-resuscitate orders. *Med Care* 1999; 37: 727–737

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810

Smith CJ, Kishore AK, Vail A, Chamorro A, Garau J, Hopkins SJ, Di Napoli M, Kalra L, Langhorne P, Montaner J, Roffe C, Rudd AG, Tyrrell PJ, van de Beek D, Woodhead M, Meisel A. Diagnosis of Stroke-Associated Pneumonia: Recommendations From the Pneumonia in Stroke Consensus Group. *Stroke* 2015; 46: 2335–2340

Spratt N, Wang Y, Levi C, Ng K, Evans M, Fisher J. A prospective study of predictors of prolonged hospital stay and disability after stroke. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 665–669

Statistisches Bundesamt. 2017. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar unter [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

[Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile) (Zugriffsdatum: 22.03.2023)

Stösser S, Isakeit J, Bode FJ, Bode C, Petzold GC. Sepsis in Patients With Large Vessel Occlusion Stroke-Clinical Characteristics and Outcome. *Front Neurol* 2022; 13: 902809

Stösser S, Kleusch L, Schenk A, Schmid M, Petzold GC. Derivation and validation of a screening tool for stroke-associated sepsis. *Neurol Res Pract* 2023; 5: 32

Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. Urinary tract infection after stroke. *QJM* 2009; 102: 243–249

Teh WH, Smith CJ, Barlas RS, Wood AD, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, Metcalf AK, Bowles KM, Potter JF, Myint PK. Impact of stroke-associated pneumonia on mortality, length of hospitalization, and functional outcome. *Acta Neurol Scand* 2018; 138: 293–300

Thacker SB, Birkhead GS. Surveillance. In: Gregg MB, Hrsg. *Field epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2008

Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge M-P, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang N-Y, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2023; 147: e93-e621

Urta X, Cervera A, Obach V, Climent N, Planas AM, Chamorro A. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke. *Stroke* 2009; 40: 1262–1268

van der Poll T, van de Veerdonk, Frank L, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2017; 17: 407–420

van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604–607

Vermeij FH, Scholte op Reimer, Wilma J M, Man P de, van Oostenbrugge RJ, Franke CL, Jong G de, de Kort, Paul L M, Dippel DWJ. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 465–471

Vermeij J-D, Westendorp WF, Dippel DW, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD008530

Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710

Westendorp WF, Dames C, Nederkoorn PJ, Meisel A. Immunodepression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. *Stroke* 2022; 53: 1438–1448

Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij J-D, Dijkgraaf MG, van Beek D de. Post-stroke infection: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011; 11: 110

Westendorp WF, Vermeij J-D, Smith CJ, Kishore AK, Hodsoll J, Kalra L, Meisel A, Chamorro A, Chang JJ, Rezaei Y, Amiri-Nikpour MR, DeFalco FA, Switzer JA, Blacker DJ, Dijkgraaf MG, Nederkoorn PJ, van de Beek D. Preventive antibiotic therapy in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis of individual patient data of randomized controlled trials. *Eur Stroke J* 2021; 6: 385–394

Yan T, Liu C, Li Y, Xiao W, Li Y, Wang S. Prevalence and predictive factors of urinary tract infection among patients with stroke: A meta-analysis. *Am J Infect Control* 2018; 46: 402–409

Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32–35

10. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Vaskuläre Neurologie unter Leitung von Prof. Dr. med. Gabor Petzold und Betreuung durch PD Dr. med. Sebastian Stösser durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Sebastian Stösser und Prof. Dr. med. Gabor Petzold. Weiterhin waren Alina Schenk und Prof. Dr. Matthias Schmid vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) daran beteiligt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig generiert, mit Ausnahme derjenigen Daten, die der Entwicklung des modifizierten SOFA-Scores dienten. Diese wurden von Julia Klanten, ebenfalls Doktorandin der AG Petzold, generiert.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Sebastian Stösser sowie Alina Schenk und Prof. Dr. Matthias Schmid vom IMBIE.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich die frei verfügbare Version von ChatGPT, um die Lesbarkeit und Sprache einzelner Passagen des Manuskripts zu verbessern. Die Vorschläge von ChatGPT habe ich kritisch überprüft und die entsprechenden Passagen ggf. überarbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

11. Veröffentlichungen

Teile der Inhalte der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Stösser S, Kleusch L, Schenk A, Schmid M, Petzold GC. Derivation and validation of a screening tool for stroke-associated sepsis. *Neurol Res Pract* 2023; 5: 32

<https://doi.org/10.1186/s42466-023-00258-4>

12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Gabor Petzold, für die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen und die Ergebnisse unserer Studie auf der Arbeitstagung Neurointensivmedizin präsentieren zu dürfen.

Ein besonderer Dank geht auch an meinen Betreuer, Herrn PD Dr. med. Sebastian Stösser, für die Bereitstellung des spannenden Themas und die kontinuierliche Unterstützung. Sein stets offenes Ohr und seine motivierende Art haben mir erheblich dabei geholfen, meine Dissertation erfolgreich voranzubringen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Alina Schenk und Herrn Prof. Dr. Matthias Schmid vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie bedanken, die maßgeblich an der Planung und Auswertung unserer Studie beteiligt waren.

Mein Dank gilt auch Frau Julia Klanten, Doktorandin der Vorgängerstudie, deren Hilfe mir den Einstieg in die Datenerhebung erheblich erleichtert hat.

Den Studienassistentinnen Frau Sara Schmidt und Frau Sandra Becker möchte ich für das Beantworten meiner Fragen rund um die Telefonate danken.

Mein Dank geht auch an alle Studienteilnehmer*innen, ohne die unsere Studie nicht zustande gekommen wäre.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Partner für ihre bedingungslose Unterstützung während meines gesamten Studiums. Danke, dass Ihr immer an mich geglaubt habt und stets für mich da seid.