

AUS DER ABTEILUNG
FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTILOGIE
PROF. DR. W. SCHNEIDER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

FIEBER IN EINER UNIVERSITÄREN NOTAUFNAHME

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Veronika Raab

2022

AUS DER ABTEILUNG
FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTILOGIE
PROF. DR. W. SCHNEIDER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

FIEBER IN EINER UNIVERSITÄREN NOTAUFNAHME

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Veronika Raab

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Frank Hanses
2. Berichterstatter:	PD Dr. Markus Zimmermann
Tag der mündlichen Prüfung:	17.01.2022

In Liebe und Dankbarkeit
meinem lieben Nic
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Theoretischer Hintergrund	1
1.1.1. Historischer Rückblick zum Umgang mit Fieber	1
1.1.2. Einteilung der Körpertemperatur und Definition von Fieber	2
1.1.3. Temperaturregulation im Körper.....	4
1.1.4. Ursachen des Symptoms Fieber	6
1.1.5. Vergleichbare Fieberstudien.....	8
1.1.6. Definition wichtiger Begriffe für diese Studie	10
1.2. Themenstellung „Fieber in einer universitären Notaufnahme“	12
1.2.1. Motivation	12
1.2.2. Fragestellung der Arbeit	13
2. Material und Methoden	14
2.1. Durchführung der Fieberstudie	14
2.2. Konzept des Fragebogens	15
2.3. Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Deskriptive Statistik	21
3.1.1. Patientencharakteristika.....	21
3.1.2. Vorerkrankungen	23
3.1.3. Reiseanamnese.....	25
3.1.4. Aufenthalt am UKR.....	26
3.1.5. Mikrobiologische und labormedizinische Untersuchungen	29
3.1.6. Medikamentöse Behandlung	32
3.1.7. Fieberursachen.....	34
3.1.8. Beurteilung der Diagnostik.....	35
3.1.9. Todesfälle	36
3.2. Explorative Statistik	37
3.2.1. Subgruppenvergleich nach Alter	37

3.2.2.	Subgruppenvergleich nach Geschlecht.....	39
3.2.3.	Outcome-relevante Faktoren	40
4.	Diskussion	47
4.1.	Ergebnisse der Patientenanamnese	47
4.1.1.	Allgemeine Voraussetzungen der Fieberstudie	47
4.1.2.	Gesundheitliche Parameter	51
4.1.3.	Logistisches Management	53
4.1.4.	Diagnostik und Therapie	58
4.1.5.	Ursachenkomplex von Fieber.....	62
4.2.	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.....	67
4.3.	Risikofaktoren als Einflussgrößen.....	69
4.3.1.	Risikofaktor Vorerkrankungen	69
4.3.2.	Risikofaktor Überweisung	70
4.3.3.	Risikofaktor Blutkulturen	71
4.3.4.	Risikofaktor Diagnose	72
4.4.	Bewertung des klinischen Outcomes.....	73
4.5.	Limitationen	74
5.	Schlussfolgerung.....	77
Literatur.....		78
Anhang A	Fragebogen „Fieber in einer universitären Notaufnahme“	89
Anhang B	Charlson Score.....	90
Anhang C	ESI	91
Lebenslauf.....		92
Danksagung.....		93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung in 5-Jahres-Intervallen.....	21
Abbildung 2: Bewertung mit dem Charlson Score	23
Abbildung 3: Saisonabhängigkeit des Fieberpatientenaufkommens	26
Abbildung 4: Behandlungen in den jeweiligen Fachrichtungen des UKR	29
Abbildung 5: Antibiotikaverteilung	33
Abbildung 6: Fieberursachen in Kategorien	34
Abbildung 7: Fokus der Fieberursachen	35
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität.....	44
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum kombinierten Endpunkt.....	44
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu den Vorerkrankungen.....	45
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu den Überweisungen von extern	45
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu den positiven Blutkulturen	46
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Übereinstimmung der Diagnosen.....	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Menschliche Körpertemperatur.....	2
Tabelle 2: Infektiöse Fieberursachen	6
Tabelle 3: Nichtinfektiöse Fieberursachen.....	7
Tabelle 4: Vergleichbare Fieberstudien	8
Tabelle 5: Vorerkrankungen und Vorbehandlungen der NA-Patienten.....	24
Tabelle 6: Überweisungen von und Verlegungen nach extern	28
Tabelle 7: Mikrobiologische Untersuchungen	29
Tabelle 8: Labormedizinische Parameter	31
Tabelle 9: Vierfeldertafel zum Zeitpunkt der Antibiose	33
Tabelle 10: Abhängigkeit kategorialer Variablen vom Alter.....	37
Tabelle 11: Abhängigkeit kontinuierlicher Variablen vom Alter	38
Tabelle 12: Abhängigkeit kategorialer Variablen vom Geschlecht	39
Tabelle 13: Abhängigkeit kontinuierlicher Variablen vom Geschlecht.....	40
Tabelle 14: Kategoriale Variablen nach Überleben und kombiniertem Endpunkt	41
Tabelle 15: Kontinuierliche Variablen nach Überleben und kombiniertem Endpunkt.....	42
Tabelle 16: Vergleich von verstorbenen und überlebenden Patienten.....	43
Tabelle 17: Punkteverteilung Charlson Score	90
Tabelle 18: Emergency Severity Index	91

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BK	Blutkultur
BKH	Bezirkskrankenhaus
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CMV	Zytomegalievirus
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
dEff	diagnostische Effizienz
dl	Deziliter (10^{-1} Liter)
dÜ	diagnostische Übereinstimmung
E	Entlassung
EBV	Epstein-Barr-Virus
E. coli	Escherichia coli
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
ESI	Emergency Severity Index
°F	Grad Fahrenheit
fl	Femtoliter (10^{-15} Liter)
FUO	Fever of unknown origin
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICU	Intensivstation (intensive care unit)
IQA	Interquartilsabstand
Jhdt.	Jahrhundert
Kat.	Kategorie
KMT	Knochenmarktransplantation
l	Liter
m	männlich
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen

mg	Milligramm
min	Minute
µl	Mikroliter (10^{-6} Liter)
ml	Milliliter (10^{-3} Liter)
n	Anzahl
NA	Notaufnahme
n.b.	nicht bekannt
nl	Nanoliter (10^{-9} Liter)
n.s.	nicht signifikant
PCT	Procalcitonin
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
qSOFA	Quick SOFA (siehe SOFA)
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RSW	Rachenspülwasser
S. aureus	Staphylococcus aureus
SD	Standardabweichung
S. epidermidis	Staphylococcus epidermidis
SOFA	Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment
St.	Sankt
TRP	Transient receptor potential
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
U	Unit (englische Einheit)
UK	Urinkultur
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
U-Stix	Urinteststreifen
vgl.	vergleiche
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Theoretischer Hintergrund

1.1.1. Historischer Rückblick zum Umgang mit Fieber

Die Beschreibungen von Fieber reichen weit in die Vergangenheit zurück. Die Vier-Säfte-Lehre aus der Antike stützte sich auf die Eckpfeiler Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle, die wiederum mit den vier Elementen Feuer, Wasser, Erde, Luft und den vier Jahreszeiten in Verbindung gebracht wurden (1). Nach diesem Schema soll die überschießende gelbe Galle, die mit dem Element Feuer und der Jahreszeit Sommer assoziiert ist, zu Fieber führen (1). Hippokrates vertrat die Ansicht, dass zur Wiederherstellung des Gleichgewichts ein inneres Kochen der Säfte von Nöten sei (2). Eine andere Sichtweise auf das damals als Krankheit angesehene Fieber gab die Bibel vor (1). In der Interpretation des Alten Testaments wird Fieber bei Fehlverhalten der Menschen als Strafe Gottes ausgelegt (1,3). Erst im 19. Jahrhundert lieferte die wissenschaftliche Forschung neue Erkenntnisse. Der deutsche Arzt Wunderlich (1815 - 1877) führte bei etwa 25.000 Patienten Fiebermessungen durch und postulierte anhand seiner Fieberkurven, dass Fieber als Symptom einer Krankheit anzusehen sei (1,4). 1868 bezeichnete er das Thermometer als Messinstrument, mit dem die Vorgänge im Körper verfolgt werden können (1,3,5).

Dass das Phänomen Fieber über viele Jahrhunderte Aufsehen erregte, belegen berühmte Zitate, wie etwa die Worte von Parmenides (540 - 480 v. Chr.) „Gebt mir die Macht, Fieber zu erzeugen und ich heile alle Krankheiten“ (4,6) oder Sydenham (17. Jhd.), der Fieber als mächtige Maschine bezeichnete, mit der die Natur ihre Feinde besiegen kann (1,7). Einerseits wurde Fieber in der Geschichte als erstrebenswerter Machtfaktor verehrt und andererseits wurde durch Fieber auch Angst und Schrecken verbreitet (1). Beispielsweise war Sir William Osler (19. Jhd.) der Ansicht, dass die Menschheit drei große Feinde hätte, nämlich Fieber, Hungersnöte und kriegerische Auseinandersetzungen, wobei er auf den Schwarzen Tod im Mittelalter anspielte, bei dem seiner Meinung nach das Fieber den größten Schaden angerichtet habe (1,2). Welche Bedeutung dem Fieber dagegen heute im 21. Jahrhundert beigemessen wird und wie der aktuelle wissenschaftliche Forschungsstand dazu aussieht, soll nachfolgend umrissen werden.

1.1.2. Einteilung der Körpertemperatur und Definition von Fieber

Der menschliche Körper wird physiologisch als ein Temperaturfeld angesehen, welches sich in einen inneren Körperkern und in eine Körperschale einteilen lässt (8). Der Großteil der Wärmeproduktion (70%) geht von den inneren Organen aus, die die Körperkerntemperatur in der Regel bei ca. 37°C konstant halten (8). Daher wird der Mensch als homoiotherm bezeichnet (2). Die Temperatur der angrenzenden Körperschale hängt von der Umgebungstemperatur ab und folgt einem Temperaturgefälle (9). Zu den Extremitäten hin nimmt die Körperwärme stetig ab (8). Weil für die Spermatogenese des Mannes eine niedrigere Temperatur erforderlich ist, gehören die Testes ebenfalls zur Körperschale (8). Durch Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation kann gesteuert werden, wie viel Blut das periphere Gewebe erreicht, was Einfluss auf die jeweilige Körperschalentemperatur hat (8). Der Isolationseffekt beschreibt den Mechanismus des Körpers, sich durch Minderdurchblutung der Peripherie vor zu großen Wärmeverlusten zu schützen (8). Klinische Auswirkungen der Körpertemperatur zeigt folgende Tabelle:

Temperatur	Benennung / Symptomatik
> 44°C	Denaturierung von Eiweiß, „Hitzetod“
40-44°C	Versagen der Thermoregulation, Hitzschlag, Krämpfe
38-40°C	Fieber, Hyperthermie
36-38°C	Normothermie
33-36°C	milde Hypothermie, Kältezittern, Stoffwechselsteigerung
30-33°C	Stoffwechsellenkung, Atemdepression, Bewusstseinstörung
27-30°C	tiefe Hypothermie, Versagen der Thermoregulation, Kammerflimmern
20-27°C	„Scheintod“, lichtstarre Pupillen, extreme Bradykardie
< 20°C	Asystolie, „Kältetod“

Tabelle 1: Menschliche Körpertemperatur

Quelle: Darstellung in Anlehnung an Pape et al. (8)

Der Begriff Fieber lehnt sich an das lateinische Substantiv „febris“ an, was den Verben „fervere“ und „februlare“ entspringt und so viel wie „erhitzen und reinigen“ bedeutet (10). Die griechischen Wurzeln von „febris“ finden sich in dem Wort „pyretós“ wieder, was in der Übersetzung auf „Feuer, Brand [und] Hitze“ zurückzuführen ist und insbesondere die „krankhafte Körperhitze bei Fieberleiden“ meint (10). Als Fachtermini für eine erhöhte Körpertemperatur gibt es heutzutage Fieber, Pyrexie und Hyperthermie, die in der Regel synonym verwendet werden (11,12). Auch dieser Dissertation wird eine Gleichbedeutung der drei Begriffe zugrunde

gelegt und konventionell von Fieber gesprochen. Nichtsdestotrotz sei auf die Begriffsbestimmung von manchen Autoren hingewiesen, die unterscheiden, ob der Hypothalamus bei der Temperatursteuerung inkludiert ist, wie es bei Fieber und Pyrexie begründet wird, oder ob ein externer Einfluss für die Temperaturerhöhung im Körper sorgt und dies als Hyperthermie bezeichnet wird (8,11,13).

Die individuelle normale Körpertemperatur kann je nach Typ zwischen 36,0°C und 37,5°C schwanken (14). Daneben gibt es sowohl eine zirkadiane Rhythmik, die die Körpertemperatur im Laufe des Tages um 0,5 bis 1,0°C ansteigen lässt (11), als auch eine hormonelle Komponente im weiblichen Zyklus. Nach dem Eisprung steigt die Körperkerntemperatur durch das Hormon Progesteron ebenfalls um etwa 0,5°C (8). Darüber hinaus haben körperliche Betätigung, emotionales Befinden und Umgebungstemperatur einen Einfluss (8). Auch eine Altersabhängigkeit ist zu verzeichnen, da Kleinkinder in der Regel eine etwas höhere Körpertemperatur als Kinder, Jugendliche und Erwachsene haben (15).

Für die Definition von Fieber gibt es unterschiedliche Ansätze. Brüderlein et al. definieren Fieber als Zustand, bei dem die rektale Temperatur eines Erwachsenen mehr als 38°C beträgt (2). Auch Hooker verwendet für seine amerikanische Fieberstudie die Festlegung 100,4°F (=38,0°C) für die rektale Temperaturmessmethode, während er für die orale Methode 100,0°F (=37,8°C) als Temperaturgrenze wählt (16). Richter beruft sich unter anderem auf das American College of Critical Care Medicine, welches Fieber, ohne Beachtung der Ursache, als Temperaturanstieg auf mindestens 101,0°F (=38,3°C) ansieht (3,17). Daneben findet sich in der medizinischen Fachliteratur auch die Aussage, dass erst Körpertemperaturen ab 38,5°C oder höher als Fieber eingestuft werden (18). O'Grady et al. verweisen auf die verschiedenen Absichten, die der Fieberdefinition zugrunde liegen und betonen, dass Definitionsunterschiede insofern vertretbar sind, wenn für die wissenschaftliche Untersuchung eine klare Abgrenzung von gesunden und kranken Probanden gegeben ist (17). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurde für die vorliegende Dissertation die Temperaturgrenze 38,0°C gewählt (vgl. Kapitel 2.2 bzw. 4.1.1). Um die Körpertemperatur zu bestimmen, gibt es neben der rektalen, sublingualen und axillären Messmethode eine tympanale Variante (8,15), die in der Notaufnahme am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) zum Einsatz kommt. Der Vollständigkeit halber sei auch die mögliche Temperaturmessung an Ösophagus und Harnblase erwähnt, welche bei operativen Maßnahmen zur Überwachung üblich sind (8,12).

Der Fieberverlauf kann verschieden kategorisiert werden (12). Zunächst sei das kontinuierliche Fieber genannt, das bei Pneumonie und Typhus beobachtet wird (19). Daneben wird ein intermittierendes Fieber bei lokalen Infektionen und bakteriellen Endokarditiden beschrieben (19). Eine weitere Form wird als biphasisches Fieber bezeichnet, zu dem Dengue-Fieber, Gelbfieber und Influenza zählen (2,19). Brüderlein et al. fordern bei einer solchen Unterteilung, Vorsicht walten zu lassen und in erster Linie die Ursachen, die Dauer und den Zeitpunkt des Auftretens von Fieber zur Diagnosefindung zu betrachten und der Höhe des Fiebers eine untergeordnete Rolle beizumessen (2). In diesem Zusammenhang spielen auch Antipyretika, wie beispielsweise Paracetamol oder Metamizol, eine Rolle, die das Symptom Fieber abmildern und zu vermeintlich subfebrilen Temperaturen zum Zeitpunkt der Untersuchung führen können (2,12,20).

1.1.3. Temperaturregulation im Körper

Das Vorhandensein von Thermosensoren ist im Körper obligat, um den Istwert der Körpertemperatur zu erfassen. Während zentrale Thermosensoren in Rückenmark, Hirnstamm und Hypothalamus die Körperkerntemperatur erfassen, registrieren freie Nervenendigungen mit Ionenkanälen der TRP-Familie als periphere Thermosensoren die Temperatur der Haut. Der Bereich von 15 bis 32°C wird von den peripheren Kaltrezeptoren abgedeckt, die vereinzelt auch noch höhere Temperaturen wahrnehmen. Von 30 bis 45°C übernehmen hauptsächlich die peripheren Warmrezeptoren die Temperaturmessung. (8)

Die gesamten Informationen laufen über den Tractus spinothalamicus lateralis im Hypothalamus zusammen (2), der als funktioneller Verband an verschiedenen Neuronengruppen bezeichnet wird (8). Der Informationsfluss verläuft von der medianen über die mediale Regio präoptica zum dorsomedialen Hypothalamus, der bei Kälte einen erregenden Weg mittels Glutamat oder bei Wärme einen hemmenden Weg mithilfe von GABA an den rostralen Raphekerne im Hirnstamm weiterverfolgen kann (8).

Wenn eine Abweichung des Istwerts vom Sollwert festgestellt wird, müssen über eine negative Rückkopplungsschleife Effektormechanismen aktiviert werden. Einerseits muss Wärme produziert werden können, wie etwa durch Kontraktion der Skelettmuskulatur als mechanische Thermogenese (Kältezittern) oder durch chemische Thermogenese im braunen Fettgewebe beim Säugling. Andererseits soll der Körper für eine Wärmeabgabe sorgen können, was ihm mithilfe

der sympathikusvermittelten Vasodilatation bzw. Aktivierung der Schweißsekretion gelingt. Erwähnenswert ist auch der Einfluss der Regio praeoptica auf die Hormonproduktion der Schilddrüse, welche durch die Freisetzung von TRH aus dem Hypophysenvorderlappen stimuliert wird und einen adaptierenden Einfluss auf die Thermoregulation nimmt. (8)

Bereits Beeson fand in den 1940er Jahren heraus, dass dem Fieber ein „endogenes Fieber erzeugendes Protein“ zugrunde liegen muss (2). Die klassische Erklärung von Fieber ist diejenige, die auf einer bakteriellen Aktivierung basiert und bei der Endotoxine, wie etwa Lipopolysaccharide, den Reaktionsmechanismus des Körpers über die Freisetzung von endogenen Pyrogenen in Gang setzen (21–23). Das Immunsystem wird durch Makrophagen oder Lymphozyten dazu veranlasst, Zytokine, wie etwa Interleukin-1 β , Interleukin 6, Tumornekrosefaktor- α und Interferon- α , freizusetzen, die an Rezeptoren im Organum vasculosum laminae terminalis andocken und in der weiteren Kaskade zur Produktion von Prostaglandin E₂ führen (2). Zunächst wird die Phospholipase A2 aktiviert, die wiederum Arachidonsäure freisetzt (2). Dann kann mithilfe des Enzyms Cyclooxygenase (COX) der Mediator PGE₂ gebildet werden, welcher im Regelkreis des Hypothalamus bewirkt, dass der Sollwert der Körpertemperatur erhöht wird (21). Obwohl dies ein gut nachvollziehbarer Mechanismus für das grundlegende Verständnis der Fieberentstehung ist, scheinen im Körper noch weitere komplexere Vorgänge abzulaufen. Anhand von Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass eine Temperaturerhöhung auch möglich ist, bevor die COX-Enzyme im Hypothalamus aktiv werden (24) oder bevor eine erhöhte Zytokinkonzentration im Plasma gemessen werden kann (22). Ein weiterer Mechanismus der Fieberentstehung läuft über die Kupffer-Zellen der Leber (21). Mit diesen können die oben genannten Lipopolysaccharide ebenfalls interagieren, das Komplementsystem mit dem Faktor C5a aktivieren und einen Anstieg der PGE₂-Konzentration bewirken (23). Über den Vagusnerv wird diese Information zum Hirnstamm geleitet und von hier aus weiter zum Hypothalamus, der den Temperaturanstieg koordiniert (21).

Das Symptom Fieber kann sowohl als physiologische Schutzfunktion als auch als unangenehme Stressreaktion des Körpers betrachtet werden (12,25). Der natürliche Nutzen der Sollwertverstellung bei Fieber wird der Abwehr von Krankheitserregern zugeschrieben (2). Vermutungen legen nahe, dass höhere Temperaturen für die Lymphozytenproliferation förderlich sind, günstige Auswirkungen auf die Antikörperbildung haben und Bakterien in ihrem Wachstum gehemmt werden können (2,12). Außerdem wird die Durchblutung gesteigert und es werden

vermehrt Hitzeschockproteine synthetisiert, welche für die Regeneration von denaturierten Proteinen gebraucht werden (12,21). Bei bestimmten Risikogruppen, wie beispielsweise bei kardiopulmonal oder zerebral vorerkrankten Patienten, Kleinkindern und zu Beginn der Schwangerschaft, werden fiebersenkende Maßnahmen bei hohen Temperaturen empfohlen (2). Negative Konsequenzen von Fieber können sich durch Überlastung des Herzkreislaufsystems oder durch das Risiko für zerebrale und zelluläre Schädigungen ergeben (12). Durch Fieber erhöht sich die Herzfrequenz, das Herzzeitvolumen und der Sauerstoffverbrauch. In der Regel macht sich auch ein Flüssigkeits- und Elektrolytverlust bemerkbar (2).

1.1.4. Ursachen des Symptoms Fieber

Prinzipiell existiert die Unterscheidung zwischen infektiösen und nichtinfektiösen Fieberursachen (2,26). Tabelle 2 zeigt, dass sich infektiöse Ursachen in die Gruppen Virusinfektionen und bakterielle Infektionen unterteilen lassen. Davon abzugrenzen sind Parasiten und Pilze als andere infektiöse Erreger (26). Am häufigsten betreffen Viren den oberen Respirationstrakt und den Gastrointestinaltrakt. Aber auch lymphotrope Virusinfektionen sowie EBV und CMV sind mögliche Ursachen von Fieber (18). Bakterien verursachen vorrangig Pneumonien, Harnwegsinfektionen und Haut- bzw. Weichteilinfektionen (18). Nicht zu vernachlässigen sind intraabdominelle Infektionen, wie beispielsweise eine Cholangitis oder Divertikulitis, sowie die Diagnosen Endokarditis und Meningitis (18).

Art der Infektion				
Bakteriell		Viral	Parasitisch	Mykotisch
- Appendizitis	- Nekrotisierende Faszitis	- Gastroenteritis	- Giardiasis	- Blastomykose
- Cellulitis	- Osteomyelitis	- HIV	- Malaria	- Candidiasis
- Cholangitis	- Otitis media	- Influenza	- Toxoplasmose	- Histoplasmose
- Cholezystitis	- Perikarditis	- Meningoencephalitis		
- Divertikulitis	- Pneumonie	- Pharyngitis		
- Endokarditis	- Prostatitis			
- Gehirnabszess	- Retropharyngealer Abszess			
- Harnwegsinfektion	- Sinusitis			
- Kavernöse Sinusthrombose	- Tuboovarialabszess			
- Meningitis				
- Myokarditis				

Tabelle 2: Infektiöse Fieberursachen

Quelle: Darstellung in Anlehnung an Brüderlein und DeWitt (2,26)

Einleitung

Um einen Überblick zu den nichtinfektiösen Fieberursachen zu geben, sei auf die Tabelle 3 verwiesen, aus der einige Beispiele herausgegriffen werden.

Nichtinfektiöse Fieberursachen		
Arzneimittelreaktion z.B. allergische Reaktion	Maligne Ursache z.B. Leukämie, Lymphom	Rebound-Phänomen nach vorhergehender Hypothermie
Autoimmunreaktion z.B. rheumatoide Arthritis	Malignes neuroleptisches Syndrom	Schädigung des Hypothalamus z.B. Trauma, Operation
Embolie / Thrombose / Infarkt	Nebenniereninsuffizienz	Serotonin-Syndrom
Hyperthyreose z.B. thyreotoxische Krise	Neurologische Ursache z.B. intrakranielle Blutung	Systemic Inflammatory Response Syndrom
Krampfanfall	Postoperatives Fieber	Umweltbedingtes Fieber
Maligne Hyperthermie	Reaktion auf eine Bluttransfusion	Vorgetäushtes Fieber

Tabelle 3: Nichtinfektiöse Fieberursachen

Quelle: Darstellung in Anlehnung an Brüderlein und DeWitt (2,26)

Nichtinfektiöses Fieber kann bei intensivpflichtigen Patienten häufig in den ersten 48 Stunden postoperativ auftreten (2,17). Wird im Rahmen von Operationen Fremdmaterial in den Körper eingefügt oder wieder entfernt, kann dies, genauso wie oberflächenreizende Eingriffe, ebenfalls ein Auslöser für eine kurze Temperaturerhöhung sein (2). Weiterhin kann nichtinfektiöses Fieber eine Begleiterscheinung eines akuten Myokardinfarktes sein (26). Auch Erkrankungen, wie Thrombosen oder Embolien, gastrointestinale Blutungen, eine akute Nebenniereninsuffizienz oder eine Schädigung des Hypothalamus, können Fieber ohne infektiöse Ursache induzieren (2). Des Weiteren kann ein medikamentöser Einfluss zu febrilen Temperaturen führen, wie beispielsweise Chemotherapeutika, Antiparkinson-Medikamente oder Antihistaminika (2).

Neben den infektiösen und nichtinfektiösen Fieberursachen besteht zudem die Möglichkeit, dass Fieber mit einer unbekanntenen Ursache auftreten kann. Der zugehörige Begriff „Fever of Unknown Origin“ (FUO) wurde ursprünglich verwendet, wenn das Symptom Fieber mit 38,3°C bzw. 101°F mehr als drei Wochen andauerte und eine mindestens einwöchige stationäre Diagnostik nicht dazu führte, die Ursache zu eruieren (5,18,27).

Die Bedingung von drei Wochen wurde inzwischen wieder zurückgenommen und „Unknown“ kann durch „Unexplained“ ersetzt werden. In den 1960er Jahren beschäftigten sich Petersdorf und Beeson mit der ungeklärten Genese des klassischen FUO. Darüber hinaus etablierten sich in den 1990er Jahren durch Durack und Street die Klassifikationen nosokomiales FUO, neutropenisches FUO und FUO bei HIV-Infektion. (27–31)

1.1.5. Vergleichbare Fieberstudien

Autor	Jahr	Land	Titel
DeWitt (26)	2017	USA	Evaluation of fever in the emergency department (Review)
Houston (16)	1996	USA	Screening for fever in an adult emergency department: oral vs tympanic thermometry.
Knott (32)	2004	Australien	Febrile adults presenting to the emergency department: outcomes and markers of serious illness
Laupland (25)	2008	Kanada	Occurrence and outcome of fever in critically ill adults
Laupland (33)	2012	Frankreich	Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness
Limper (34)	2011	Niederlande	One-year epidemiology of fever at the emergency department
McGugan (35)	2001	Australien	Hyperpyrexia in the emergency department (Case Report)
Mogensen (36)	2016	Dänemark	Ear measurement of temperature is only useful for screening for fever in an adult emergency department
Sundén-Cullberg (37)	2017	Schweden	Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients with Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU
Van Laar (38)	2003	Großbritannien	A prospective study of fever in the accident and emergency department
Yamamoto (39)	2016	Japan	Body temperature at the emergency department as a predictor of mortality in patients with bacterial infection

Tabelle 4: Vergleichbare Fieberstudien

Tabelle 4 demonstriert thematisch ähnliche Fieberstudien, die zu anderen Zeitpunkten in anderen Ländern durchgeführt wurden, in alphabetischer Reihenfolge der Erstautoren. Danach gesucht wurde in der medizinischen Datenbank pubmed sowie über Google Scholar mit den Suchbegriffen „fever“ und „emergency department“. Die als relevant eingestuft Suchergebnisse wurden anhand des Abstracts geprüft, ob sich inhaltliche Vergleiche mit der Fieberstudie in der Notaufnahme am UKR ziehen lassen. Falls dies der Fall war, wurde die jeweilige Quelle in die Vergleichsübersicht aufgenommen. Die in Tabelle 4 aufgelisteten Studien werden jeweils kurz zusammengefasst, um die vorliegende Arbeit in den wissenschaftlichen Forschungsstand einbetten zu können. Die weiteren Details und Vergleichsdaten sind dem Diskussionsteil (vgl. Kapitel 4) zu entnehmen.

DeWitt et al. schaffen in ihrem Review einen Überblick über mögliche Differentialdiagnosen von Fieber in der Notaufnahme und geben Empfehlungen für Untersuchungsmethoden (26).

Houston et al. vergleichen die orale und die tympanale Temperaturmessmethode miteinander und stellen fest, dass die tympanale Variante weniger sensitiv für die Fiebermessung ist (16).

Knott et al. erläutern ihre prospektive einjährige Fieberstudie, indem sie insbesondere auf die Risikofaktoren Bezug nehmen, die zu einem langen Krankenhausaufenthalt, Betreuung auf Intensivstation und erhöhtem Mortalitätsrisiko führen (32).

Laupland et al. beschreiben 2008 ihre retrospektive Studie bei erwachsenen Fieberpatienten auf Intensivstation, die in den Jahren 2000 bis 2006 in der Calgary Health Region stattfand. Bei ihnen wurden die Fieberpatienten in zwei Temperaturstufen eingeteilt. Zum einen gab es die Gruppe mit Fieber ab 38,3°C und zum anderen die Gruppe mit hohem Fieber ab 39,5°C. Gegenstand der Untersuchung war insbesondere der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Krankheitsursache und Mortalität (25).

Laupland et al. verfassten 2012 eine weitere retrospektive Studie, die erwachsene Fieberpatienten auf französischen Intensivstationen aus den Jahren 2000 bis 2010 einschließt. Bei den fast 11.000 Patienten wurden sowohl die Hypothermie als auch Fieber hinsichtlich Sterblichkeitsrisiko untersucht, wobei bei ersterer ein höheres Risiko resultierte (33).

Limper et al. führten von Januar 2008 bis Januar 2009 eine einjährige Fieberstudie in einer niederländischen Notaufnahme durch, um die Epidemiologie von nicht chirurgisch assoziierten Fieberkranken in einer Notaufnahme zu beschreiben und gleichzeitig auch Risikofaktoren für ein negatives Outcome herauszufinden (34).

McGugan stellt einen Patientenfall aus der Notaufnahme vor und verweist hiermit auf das große Spektrum an Differentialdiagnosen bei Hyperpyrexie und die Herausforderung, die bestmögliche Behandlungsstrategie anzuwenden. Sie geht speziell auf das Krankheitsbild des Hitzschlages ein (35).

Mogensen et al. verglichen bei erwachsenen Patienten in einer dänischen Notaufnahme die orale und rektale Fiebermessmethode und untersuchten, ob das Patientenalter, Hörgeräte oder zeitlicher Verzug die Messungen beeinflussen (36).

Sundén-Cullberg et al. sammelten Patientendaten von 30 schwedischen Intensivstationen, deren Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme ein septisches Geschehen diagnostiziert bekamen. Dabei fiel auf, dass diejenigen Patienten, die bereits in der Notaufnahme eine erhöhte Körpertemperatur hatten, von einer geringeren Mortalität und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt profitierten (37).

Van Laar et al. postulieren anhand ihrer Fieberstudie, dass Fieber in den meisten Fällen als Indikator für eine Infektion anzusehen sei (38).

Yamamoto et al. teilten in ihrer retrospektiven Studie von 2010 bis 2012 die Körpertemperaturen von Patienten bei Aufnahme in einer japanischen Notaufnahme in Kategorien ein und kamen zu dem Schluss, dass das Outcome der Patienten mit einer bakteriellen Infektion besser war, wenn eine erhöhte Körpertemperatur vorlag (39).

Bei der Literaturrecherche fiel auf, dass sich die Forschung zum Thema Fieber häufig auf bestimmte Themenkomplexe konzentriert, wie etwa der Zusammenhang zwischen Fieber und Sepsis, Untersuchungsmethoden und Antibiotikagabe im Falle von Fieber, Fieber bei den schwerstkranken Patienten auf Intensivstation und die spezielle Fokussierung auf die Diagnose FUO. Da die eben genannten Themenkomplexe eng mit dem Forschungsinhalt dieser Promotion verknüpft sind, wird darauf im Diskussionsteil (vgl. Kapitel 4) Bezug genommen.

1.1.6. Definition wichtiger Begriffe für diese Studie

Wenn in dieser Forschungsarbeit von **Patienten** gesprochen wird, sind dabei immer die Fieberpatienten gemeint, die sich im Rahmen dieser Studie über die Notaufnahme des UKR vorgestellt haben.

Der **Charlson Score** wurde 1987 von Mary Charlson und ihrem Team an der Cornell-Universität in New York als ein Komorbiditäts-Index vorgestellt. Er ermöglicht es, Vorerkrankungen zu klassifizieren, um nachfolgend eine Aussage über das Mortalitätsrisiko eines Patienten treffen und dieses innerhalb von wissenschaftlichen Studien vergleichen zu können (40). Wie auch Fröhner konstatiert, untergliedert sich der Charlson Score in 19 Erkrankungen, die mit vier verschiedenen Punktwerten kombiniert werden (41). Diese Systematik liegt der hier vorliegenden Arbeit zugrunde und ist im Anhang B aufgeschlüsselt. Wie der Charlson Score in dieser Dissertation verwendet wurde und welche Entscheidungen bei Grenzfällen getroffen wurden, lässt sich dem Kapitel 2.2 entnehmen.

Der **Emergency Severity Index (ESI)** wurde 1999 in der amerikanischen Notfallmedizin entwickelt und gilt nach mehreren Überarbeitungen als valides und verlässliches fünfstufiges Instrument zur Ersteinschätzung in Notaufnahmen (42–44). Der Algorithmus durchläuft vier

Entscheidungspunkte, die eine mögliche Lebensbedrohlichkeit, den erwarteten Ressourcenverbrauch und die Vitalparameter einschätzen und anhand dessen eine Einteilung in die fünf ESI-Grade vornehmen (vgl. Anhang C) (44,45). Die Ressourcen beziehen sich dabei auf technische Hilfsmittel, wie etwa EKG und Röntgen, Infusionen und aufwändigere medizinische Maßnahmen (43,44). Die Behandlungsdringlichkeit richtet sich nach den jeweiligen ESI-Graden, wobei Grad 1 an erster Stelle kommt und die anderen aufsteigend nachfolgen (43). Dass eine Triage nach dem ESI auch in europäischen Notaufnahmen gut funktioniert, belegt die Praxisanwendung und die Tatsache, dass der ESI neben dem Manchester-Triage-System das im deutschsprachigen Raum am häufigsten verwendete System ist (45,46).

Die Definition von **Outcome** orientiert sich in dieser Studie an Harris et al., der die Mortalität als objektive Beschreibung des klinischen Outcomes verwendet und zusätzlich die Parameter Aufenthaltsdauer und Intensivpflichtigkeit als begleitende Faktoren einstuft (47).

Der **kombinierte Endpunkt** wurde bei der Datenauswertung als eine Kombination aus Versterben und Aufenthalt auf einer Intensivstation festgelegt (vgl. Kapitel 3.2.3).

1.2. Themenstellung „Fieber in einer universitären Notaufnahme“

1.2.1. Motivation

Obwohl Fieber ein häufiges Symptom zu sein scheint, ist dieses Thema bislang aber vergleichsweise noch wenig in der Notaufnahme erforscht worden (32,34,38). Eine niederländische Fieberstudie aus dem Jahr 2011 weist darauf hin, dass es bis dato nur sehr wenige Untersuchungen zu Patienten in der Notaufnahme gibt, in denen Fieber als alleiniges Einschlusskriterium verwendet wird (34). Limper et al. betonen die Notwendigkeit, auch in anderen Ländern Fieberstudien durchzuführen, um den Kenntnisstand im Hinblick auf die Epidemiologie von Fieber zu erweitern (34).

An dieser Stelle setzt die vorliegende wissenschaftliche Arbeit an. Im Folgenden sollen Fieberpatienten einer interdisziplinären Notaufnahme am Standort Regensburg (Bayern, Deutschland) untersucht werden. Zudem soll ausgewertet werden, was die Hauptursachen für Fiebererkrankungen in einer Notaufnahme sind, um krankenhausintern einen Überblick zu erlangen und zukünftig den Standort Regensburg mit anderen Notaufnahmen vergleichen zu können.

Der Zeitraum von einem ganzen Jahr wurde gewählt, um durch den Ausschluss saisonaler Faktoren aufzeigen zu können, welchen demographischen Hintergrund die Patienten gemäß den jeweiligen Vorerkrankungen mitbringen und welche Behandlungsabläufe dazu beitragen, eine gesicherte Fieberursache zu eruieren. Interessant ist in erster Linie, wie groß das Spektrum an Krankheiten ist, die mit Fieber in Zusammenhang stehen. Laar et al. legen nahe, dass ein besonderes Augenmerk auf die Evaluierung von infektiösen Fieberursachen gelegt werden sollte (38). Aber auch nichtinfektiöse Fieberursachen sollten bei der Diagnosefindung in Betracht gezogen werden (26).

Des Weiteren wird in der vorliegenden Arbeit verfolgt, welches Ausmaß an Diagnostik betrieben wird, um eine richtige Diagnose zu finden. Sowohl Laborwerte von Blutanalysen als auch mikrobiologische Tests sollen erfasst werden. Um die Ursache einer Infektion zu bekämpfen, werden oft standardmäßig Antibiotika angewandt. Diese Art der medikamentösen Therapie soll ebenfalls genauer untersucht werden, um darzustellen, welche und mit welcher Verteilung bestimmte Antibiosen gegeben werden.

Ziel der Datenerhebung ist auch, den stationären Aufenthalt der Patienten zu erfassen und herauszufinden, wie lange eine Genesung durchschnittlich dauert und mit welcher Häufigkeit eine Erkrankung mit Fiebersymptomatik zum Tod führt. Knott et al. fordern, dass zur Erweiterung des Forschungsstandes analysiert werden muss, welche Risikofaktoren auf das Outcome der Fieberpatienten, die sich in einer Notaufnahme vorstellen, Einfluss nehmen (32). Das Wissen um die Risikofaktoren kann dann Basis dafür sein, Behandlungsstrategien zu optimieren, um das Outcome weiter zu verbessern (32). Um hierfür den aktuellen Wissensstand zu erweitern, wurde diese Dissertation so konzipiert, dass sie die Behandlung von Fieberpatienten in der Notaufnahme in den Fokus rückt und Impulse dazu gibt, welche Relevanz das Symptom Fieber haben kann.

1.2.2. Fragestellung der Arbeit

Die Datensammlung, Analyse und Interpretation zum Thema „**retrospektive Auswertung der Ursachen, der Versorgung und des Outcomes von Patienten mit Fieber in einer universitären Notaufnahme**“ am Standort Regensburg stützen sich auf folgende Forschungsfragen:

Forschungsfrage 1:

Welchen demographischen und gesundheitlichen Hintergrund haben Patienten, die sich aufgrund von Fieber in der interdisziplinären Notaufnahme des Universitätsklinikums Regensburg vorstellen?

Forschungsfrage 2:

Welche Prognose haben Patienten, die sich mit Fieber in der Notaufnahme vorstellen?

Forschungsfrage 3:

Welche Faktoren beeinflussen letztendlich das Outcome dieser Fieberpatienten?

2. Material und Methoden

2.1. Durchführung der Fieberstudie

Das UKR ist als Maximalversorger für die medizinische Versorgung von 2,2 Mio. Einwohnern im ostbayerischen Raum zuständig (48). In der interdisziplinären Notaufnahme stellen sich etwa 32.000 Patienten pro Jahr vor (49).

Als Ausgangsmaterial für die retrospektive Fieberstudie dienten Arztbriefe von insgesamt 727 Patienten, die mit Fieber (mindestens 38,0°C) die Notaufnahme des UKR aufsuchten. Insgesamt wurde bei der Analyse ein vollständiges Kalenderjahr von Juli 2016 bis Juni 2017 berücksichtigt. Die Datenerfassung stützte sich sowohl auf die schriftliche Dokumentation der Erstbehandlung als auch auf die Briefe der Weiterbehandlung und Entlassung (50).

Die personenbezogene, wissenschaftliche Datenerhebung erfolgte mittels eines Fragebogens, um relevante Informationen verlässlich und konsistent zu bündeln (51). Damit konnte eine große Personengruppe erfasst werden, die nicht nur ein breites Spektrum an Informationen abdeckt, sondern auch Aufschluss über limitierende Faktoren und die Allgemeingültigkeit der Fragestellungen gibt (52).

Die Ethikkommission der Universität Regensburg stimmte am 21.03.2018 nach Beratung gemäß §15 Absatz 1 der Berufsordnung für die Ärzte Bayerns unter dem Zeichen 18-953-104 dem retrospektiven Forschungsvorhaben zu.

2.2. Konzept des Fragebogens

Zu Beginn dieser Promotion wurde ein Fragebogen für relevante Untersuchungskriterien bei Fieberpatienten erarbeitet. In einem Entwicklungsprozess von mehreren Testläufen entstand ein Fragebogen (vgl. Anhang A), der als Formular diente, um alle eruierten Daten manuell einzutragen. Im Verlauf der Untersuchungen ergaben sich allerdings noch weitere Ergänzungen. Dies waren zum einen folgende vier Fragestellungen:

- Trat das Fieber in einer Neutropenie auf?
- Fand eine Therapie mit Oseltamivir statt?
- Kann eine Assoziation zwischen eingetretenem Tod und der Anfangsdiagnose Fieber hergestellt werden?
- Stimmen die Diagnosekategorien von Notaufnahme und Entlassung überein?

Zum anderen wurden zusätzliche Informationen notiert, wenn Patienten vom UKR nach extern verlegt, wenn Antibiotika im weiteren Krankheitsverlauf gegeben wurden und wenn Reiseland und Reisezeitraum in der Reiseanamnese bekannt waren. Bei den Laboruntersuchungen wurde der Urinteststreifen (U-Stix) in Betracht gezogen. Hierbei ging es um die Frage, ob Leukozyten nachzuweisen waren und ob der Urin positiv auf Nitrit getestet worden ist. Auch zwei Felder für die Untersuchung einer Stuhlprobe bzw. einer bronchoalveolären Lavage (BAL) kamen hinzu. Außerdem wurden Fieberursachen wie folgt unterteilt: infektiös, rheumatologisch, hämato-/onkologisch, allergisch/medikamenteninduziert, unklar/Sonstiges. Bei der Fokussierung auf eine bestimmte Körperregion ergaben sich zusätzlich die Felder Herz, HNO und Zahn.

Die systematische Vorgehensweise beim Ausfüllen der Fragebögen soll im folgenden Abschnitt erläutert werden. Dabei weisen die fett gedruckten Begriffe auf die jeweiligen Variablen des Fragebogens hin (vgl. Anhang A). Ausgewählte Variablen sind nachfolgend mit Anmerkungen versehen. Alle selbsterklärenden Variablen können direkt dem Fragebogen entnommen werden.

Als **Laufende Nummer** wurde beginnend ab der Zahl 1 aufsteigend eine Nummerierung vergeben, um einen Überblick über die Anzahl der untersuchten Patienten zu haben. Zusätzlich wurde die **Fallnummer** der Behandlung am UKR aufgenommen, die an Aufnahmedatum, Geschlecht und Geburtsdatum gekoppelt war. Ziel der Nummernvergabe ist die Pseudonymisierung der Daten. Name und Vorname der Fieberpatienten tauchen in den Fragebögen und in der

Datenbank nicht mehr auf, können aber über die Fallnummer vom Informationssystem der Klinik wieder zurückverfolgt werden.

Als **Temperatur** wurde standardmäßig die Körpertemperatur eingetragen, die als Erstes in der Notaufnahme gemessen wurde. Falls dazu keine Angabe gemacht wurde, diente die Temperaturangabe in der Patientenanamnese als Anhaltspunkt, um die Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit zu beantworten. Ein Wert ab 38,0°C wurde als **Fieber** gewertet.

Wenn ein Zeitraum zu definieren war, **seit wann** das Symptom Fieber auftrat, wurde dies mit der Anzahl an Tagen vermerkt. Ungenaue Patientenaussagen, wie „seit einigen Tagen“ oder „seit einiger Zeit“, wurden nicht berücksichtigt. Ebenso fallen alle Zeitangaben aus der Analyse, die Fieber seit ein paar Stunden am gleichen Tag beschreiben.

Als **Aufnahmedatum** wurde standardisiert das erste Behandlungsdatum notiert. Auch bei mehreren Krankenhausaufenthalten fand eine Beschränkung auf die Erstbehandlung statt. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass das **Entlassdatum** als Behandlungsende am UKR gilt. Entweder wurde der Patient anschließend in die ambulante Weiterbehandlung entlassen, an einen auswärtigen Behandlungsort verlegt oder ist in tragischen Fällen verstorben. Zusätzlich zur **stationären** Behandlung wurde ein Aufenthalt auf der **Intensivstation** am UKR dokumentiert.

Ein **Todesfall** konnte eindeutig gekennzeichnet werden, wenn die Entlassdiagnose einen Exitus letalis beschrieb. Falls die Todesursache im Zusammenhang mit dem anfänglichen Fieber stand, wurde der Tod des Patienten als **fieberassoziiert** gewertet. Beispielsweise war diese Aussage zu treffen, wenn eine Infektion begleitet von febrilen Temperaturen innerhalb kurzer Zeit zum Tod führte. Als nicht fieberassoziiert galt ein Todesfall dann, wenn zum Beispiel eine Tumorerkrankung ursächlich für das Versterben war.

War in einem Arztbrief von einer **Antibiose** die Rede, wurden Art, Dosis, Applikationsart und Häufigkeit notiert und sortiert, welche Antibiotika vor Ort **in der Notaufnahme** verabreicht wurden und welche erst später im Zuge des stationären Aufenthalts. Andere Medikamente wie etwa Antimykotika, Analgetika oder Antipyretika wurden nicht explizit erfasst. Nur die Gabe des Arzneimittels **Oseltamivir** wurde zusätzlich notiert, um eine statistische Aussage über dessen Verwendung treffen zu können.

Ein Untersuchungskriterium war die **Reiseanamnese**. Sowohl Reisedaten als auch die Möglichkeit, dass kein Auslandsaufenthalt vorlag, wurden, falls bekannt, eingetragen. Um eine

quantitative Erfassung zu gewährleisten, wurden einzelne Städte einem Zielland zugeordnet und der Zeitrahmen, wenn möglich, mitangegeben.

In der Sparte **Vorerkrankungen** wurden medizinisch relevante Krankheiten dokumentiert. Oftmals spiegelten sich die Vorerkrankungen im Charlson Score wider, der nachfolgend ausführlich erläutert wird. Dadurch, dass dieser Vergleichsindex sein Ergebnis lediglich mit einem Zahlenwert zusammenfasst (vgl. Anhang B), wurde versucht, wichtige Erkrankungen in Bezug auf die Diagnose zusätzlich in Worten einzutragen oder bei umfangreichen Organkomplikationen dies zum Beispiel mit dem Hinweis Herz oder Niere darzustellen.

Ein Augenmerk lag auf dem Vorliegen einer **medizinischen Immunsuppression**. Im besten Fall konnte eine genaue Medikation eingetragen werden, manchmal war auch nur bekannt, dass der Patient aktuell eine Chemotherapie durchlief.

Wenn dargelegt wurde, dass der Patient eine **Knochenmarks- oder Organtransplantation** in der Vergangenheit erhalten hatte, wurde dies erfasst, ansonsten traf die Aussage „kein Transplantat“ zu. Sonderformen von Transplantaten oder Implantaten, wie etwa Herzklappe oder Totalendoprothese, wurden nicht betrachtet.

Als **Malignom** wurden alle aktuell vorliegenden malignen Krankheitsgeschehen gezählt. Eine Erstdiagnose einer Leukämie wurde miteingerechnet, bereits operierte Tumore, wie etwa der Zustand nach einem Mammakarzinom, wurden nicht mitgezählt.

Eine **Überweisung von einem externen Krankenhaus** konnte mit Ortsnamen angegeben werden. Als Untersuchungsmerkmal diente auch die Information, ob sich der Patient mehrmals (**Wiederaufnahme**) an der Uniklinik Regensburg behandeln ließ oder ob er zum ersten Mal (**Erstaufnahme**) am UKR aufgenommen wurde. In unklaren Fällen wurden die Patienten den Erstbehandlungen hinzugefügt.

Eine **Voroperation** war bedeutsam, wenn eine OP wenige Tage oder Wochen vor Behandlungsbeginn am UKR zurücklag oder wenn die Diagnose in direktem Zusammenhang mit einer bestimmten OP im Vorfeld stand.

Um ein einheitliches Erheben des **Charlson Scores** (vgl. Kapitel 1.1.6) zu gewährleisten, wurde zur Orientierung eine Übersichtstabelle zum Charlson Komorbiditäts-Index verwendet. Beim Umgang mit der Tabelle 17 im Anhang B ist Folgendes zu beachten: Wichtige Felder

waren Herz, Lunge, Leber, Niere, Tumor und Diabetes. Dazu kamen die Kategorien cerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, Kollagenose, Ulkuskrankheit und Hemiplegie. War keine Übereinstimmung mit den Angaben im Arztbrief möglich oder lag insgesamt keine Vorerkrankung vor, wurde der Charlson Score 0 angegeben. Vor allem in Bezug auf Lebererkrankungen war es nötig, Grenzen zwischen leichten, mäßig schweren und schweren Fällen zu ziehen. Auch bei der Differenzierung, ob bei Diabetes mellitus Endorganschäden vorlagen, wurde der gesamte Gesundheitszustand des Patienten miteinbezogen und bei Vermutung auf multiple Organschäden der Punktwert 2 statt 1 vergeben. Im Zuge der hämato-/onkologischen Einteilung musste genau nachverfolgt werden, ob bereits Metastasen vorlagen, um die Rankingstufe 6 zu vergeben. Ansonsten blieb die Unterscheidung in Tumorerkrankung, Leukämie und Lymphom. Bei der Beurteilung mit dem Charlson Score fiel auf, dass dieser bei weitem nicht alle relevanten Erkrankungen miteinbezieht. Es kann also sein, dass ein Patient als vorerkrankt gilt, weil er beispielsweise an Epilepsie leidet. Eine neurologische Bewertung ist im Charlson Score jedoch nicht vorgesehen.

Bei den **Laborwerten** wurden nur die Zahlenwerte in die Felder eingetragen. Die Einheiten und Durchschnittswerte der Untersuchungskriterien sind in Kapitel 3.1.5 nachzulesen. Es wurden allerdings nur Werte eingetragen, wenn die Blutabnahme direkt bei Behandlungsbeginn stattgefunden hatte. Entweder entsprach das Aufnahmedatum dem Laboruntersuchungsdatum oder es war klar ersichtlich, dass es sich um ein sogenanntes Aufnahmelabor handelte.

Als mikrobiologische Standarduntersuchungen sind im Fragebogen **Blutkultur (BK)**, **Urin-kultur (UK)**, **Rachenspülwasser (RSW)**, **bronchoalveoläre Lavage (BAL)** und **Stuhlprobe** aufgeführt. Wenn ein positives bakterielles Ergebnis zu verzeichnen war, wurde nach Möglichkeit die Bakterienart mitangegeben. Fand eine Sonderuntersuchung statt, wie etwa ein positiver intraoperativer Abstrich, wurde das Ergebnis in der Rubrik Sonstiges eingetragen.

Bei den **Diagnosefeldern von Notaufnahme und Entlassung** wurde versucht, möglichst vollständig die Diagnosestellung der Arztbriefe zu übernehmen. Trotzdem musste in einigen Fällen umsortiert werden, um die Erkrankung mit Fieberbezug an den Anfang zu stellen. Inwiefern die Diagnose in der Notaufnahme in Bezug auf Richtigkeit eingeschätzt werden konnte, wurde mit den drei Kategorien **wahrscheinlich**, **Verdacht** und **unklar** beurteilt. Eine wahrscheinliche Diagnose bestätigte sich insofern, wenn sich der Arztbrief aus der Notaufnahme mit dem Ent-

lassbrief im Wortlaut deckte. Darüber hinaus traf eine Übereinstimmung der Diagnosekategorien zu, wenn in der Notaufnahme der richtige Verdacht auf eine bestimmte Fieberursache gestellt wurde oder wenn beide Male ein FUO notiert war. Keine Übereinstimmung der Diagnosekriterien bestand, wenn in der Notaufnahme drei oder vier sehr unterschiedliche Differentialdiagnosen gestellt wurden bzw. keine eindeutige Festlegung auf einen bestimmten Fokus zu erkennen war.

Die Einschätzung einer **mutmaßlichen Ursache** für die Fieberentstehung erfolgte als abschließende Bewertung eines Patientenfalls und ist deshalb ganz unten im Fragebogen zu finden. Wenn anhand von Laboruntersuchungen nachzuweisen war, dass ein bestimmter Erreger das Symptom Fieber ausgelöst hatte oder wenn eine Entzündung im Sinne eines Infektionsherdes auszumachen war, fiel die Entscheidung auf eine **infektiöse Ursache**. Bei entsprechenden Grunderkrankungen mit Verschlechterung des Gesundheitszustandes konnten Behandlungsbereiche der **Rheumatologie** und der **Hämato-/Onkologie** angegeben werden. Ging aus der Patientenanamnese hervor, dass eine allergische Reaktion stattfand oder ein Temperaturanstieg infolge einer Medikamenteneinnahme zu verzeichnen war, konnte **allergisch/medikamenten-induziert** gewählt werden. Bestand nach eingehender Prüfung der vorhergehenden Kategorien kein Verdacht, welche Ursache das aufgetretene Fieber gehabt haben könnte oder ein ganz anderer Kontext, wie beispielsweise ein Unfall mit Polytrauma, wurde **unklar** bzw. **Sonstiges** ausgewählt.

Der jeweilige **Fokus** einer Fieberursache ergab sich oftmals aus der Diagnosestellung. Eine Pneumonie ließ sich beispielsweise unter **respiratorisch** einordnen, eine Urosepsis unter **Urin**, eine Cholangiosepsis unter **Abdomen**, ein Erysipel unter **Haut und Weichteile**, eine Endokarditis unter **Herz** und eine Tonsillitis unter **HNO**. Selten auftretende Krankheitsherde wie Gehirn, Wirbelsäule oder Kniegelenk wurden unter dem Punkt **Sonstiges** zusammengefasst. Wenn kein Anhaltspunkt auf einen Infektionsherd auszumachen und auch die Diagnose sehr allgemein gehalten war, wie zum Beispiel bei Verdacht auf eine grippale Symptomatik, fiel die Entscheidung auf einen **unklaren Fokus**. In manchen Fällen kam es vor, dass bei einem Fieberpatienten mehrere Fokusse vorlagen, insbesondere bei den verstorbenen Patienten mit Multiorganversagen. Dann wurde trotzdem versucht, eine Entscheidung zu treffen, welcher Fokus am ausschlaggebendsten für das Fieber war oder welcher Fokus als Erstes im Vordergrund stand.

2.3. Statistische Auswertung

Die pseudonymisierten Daten der Fragebögen wurden unter Einhaltung datenschutzrechtlicher Grundprinzipien in eine Datenbank eingetragen, die eigens für diese Forschungsarbeit mit dem Programm LibreOffice Base konzipiert wurde. Anschließend folgte eine Übertragung der Daten in Microsoft Office Excel, um die deskriptive Statistik zu den genannten Variablen anzufertigen. Hauptsächlich wurden Mittelwerte, Medianwerte, Modalwerte und Quantile berechnet, um Werteverteilungen zu erfassen. Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung werden im nachfolgenden Kapitel 3.1 aufgezeigt und mithilfe von Tabellen bzw. Abbildungen visualisiert.

Die explorative Statistik in Kapitel 3.2 basiert auf der Auswertung mit dem Statistikprogramm R. Um die Aussagekraft zu erhöhen, wurde die durch die Fragebögen erworbene Datenlage um spezifische Daten bezüglich Triage-System der Notaufnahme und um vollständige Messwerte aus der Abteilung der Klinischen Chemie ergänzt. Inwiefern bestimmte Variablen statistisch signifikant voneinander abhängen, wurde anhand von p-Werten entschieden (53). Zu deren Berechnung mussten verschiedene Hypothesentests durchgeführt werden.

Grundsätzlich wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt. Demnach wurde eine Nullhypothese abgelehnt, wenn dieser Wert unterschritten wurde (53).

Zur Bewertung der kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen, der im Kapitel 3.2.1 zusätzlich vom Kruskal-Wallis-Test unterstützt wurde. Die Analyse der kontinuierlichen Variablen wurde mit einer klassischen Varianzanalyse (ANOVA) bzw. mit einem Mann-Whitney-Test durchgeführt. (54,55)

Die abschließende Beurteilung der Überlebenszeit geschah nach der Kaplan-Meier-Methode mit einem Log-rank-Test, bei dem zudem eine Cox-Regression zur Anwendung kam (56).

Die Ergebnisse der eben vorgestellten Hypothesentests sind im Rahmen der explorativen Auswertung dem Kapitel 3.2 zu entnehmen.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Patientencharakteristika

Geschlecht, Größe und Gewicht

Der Untersuchungszeitraum dieser Fieberstudie in der Notaufnahme am UKR erstreckte sich von Juli 2016 bis Juni 2017. Dabei konnten 727 Fieberpatienten ausgemacht werden, die sich in 438 Männer und 289 Frauen unterteilen ließen. Dies ergab ein Geschlechterverhältnis von 60% männlich zu 40% weiblich. Im Mittel hatten die Patienten eine Größe von 1,69m (Größenangabe bei n = 140) und ein Gewicht von 74kg (Gewichtsangabe bei n = 161).

Alter

Die Altersverteilung der Patienten lässt sich folgendermaßen darstellen:

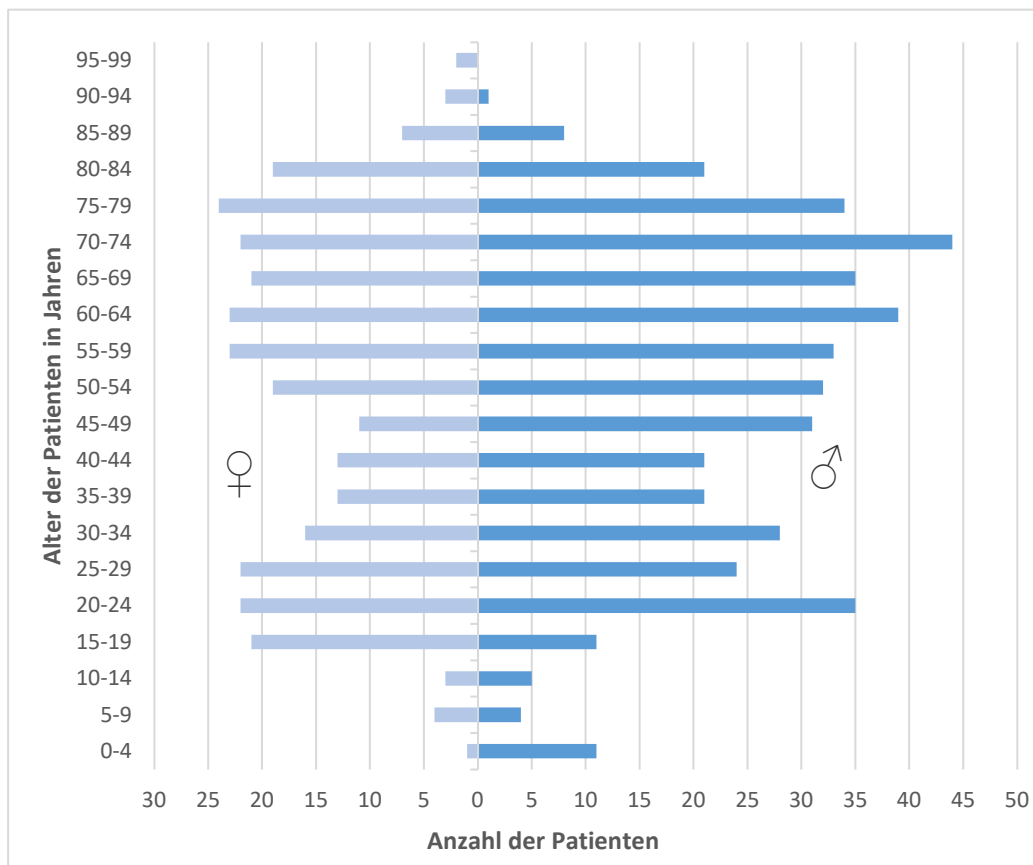


Abbildung 1: Altersverteilung in 5-Jahres-Intervallen

Insgesamt wies die Patientenkohorte ein Altersspektrum von 0 bis 96 Jahren auf, wobei sich je nach Altersstufe unterschiedliche Geschlechterverteilungen zeigten. Die jüngste Altersstufe von 0 bis 4 Jahren wurde von den männlichen Patienten dominiert, während die Skala ab 90 Jahren fast ausschließlich von der weiblichen Seite eingenommen wurde. In den Intervallen zwischen 20 und 79 Jahren stellten sich durchweg mehr Männer als Frauen mit Fieber in der Notaufnahme vor. Von 80 bis 89 Jahren war das Geschlechterverhältnis nahezu ausgewogen, während im jugendlichen Alter zwischen 15 und 19 Jahren deutlich mehr weibliche Patienten registriert wurden. Die Abbildung zur Altersverteilung zeigt zwei Anstiege im Patientenaufkommen: Im jungen Erwachsenenalter (bei den Frauen ab 15 Jahren und bei den Männern ab 20 Jahren) war ein gehäuftes Patientenaufkommen zu beobachten. Rund um die 40-Jährigen nahmen bei beiden Geschlechtern die Patientenzahlen ab, während sie ab den über 50-Jährigen wieder deutlich zunahmen und sich erst bei den über 80-Jährigen wieder verringerten. Insgesamt gesehen betrug das mittlere Patientenalter 51 Jahre. Der Medianwert lag etwas höher bei 54 Jahren mit einem IQA von 31 bis 70 Jahren. Am häufigsten stellten sich 74-jährige Patienten vor.

Temperatur

Bei 77,3% der Patienten (n = 562) lag eine konkrete Temperaturangabe in den Arztbriefen vor. Unabhängig von der Tatsache, dass alle Patienten als Fieberpatienten kategorisiert waren, wurde als niedrigster Wert 35,0°C und als maximaler Wert 42,0°C gemessen. Mittelwert und Median lagen beide bei 38,7°C inmitten des IQA von 38,3°C bis 39,1°C. Im Hinblick auf alle Fieberpatienten dieser Studie (n = 727) wurde bei einem Anteil von 30,0% (n = 218) eine Temperatur von 39°C oder höher angegeben.

Fieber

Das Einschlusskriterium für die vorliegende Studie war eine Körpertemperatur von mindestens 38,0°C (Kapitel 1.1.2). Dies konnte bei 76,9% der Patienten (n = 559) mit genauen Messangaben belegt werden. Davon litten 10,9% (n = 61) unter rezidivierenden Fieberschüben. Fieber im Zuge einer Neutropenie hatten 3,6% der Fieberpatienten (n = 20). Der Medianwert von 2,0 Tagen war das Ergebnis der Auswertung, wie lange die Patienten ungefähr gewartet hatten, bis sie aufgrund ihrer Fiebersymptomatik medizinische Hilfe in Anspruch nahmen. Soweit dies nachvollziehbar war, bestand bei 157 Patienten am häufigsten einen Tag lang Fieber vor dem Aufsuchen der Notaufnahme.

3.1.2. Vorerkrankungen

Charlson Score

Insgesamt ergab sich für den Charlson Score folgende Punkteverteilung:

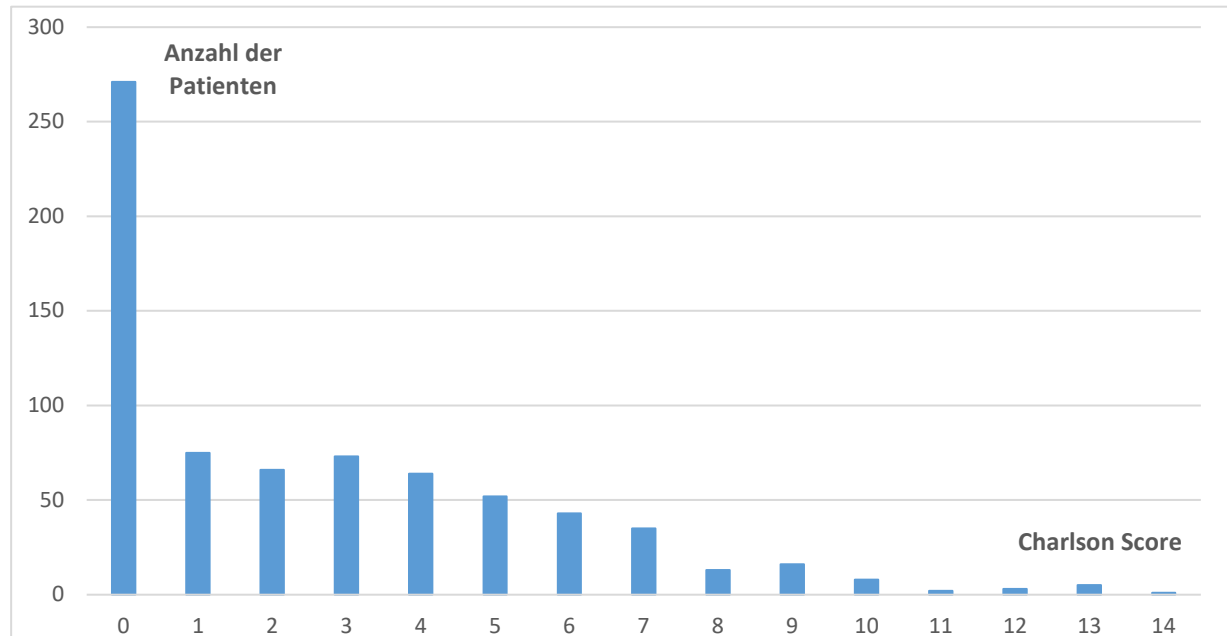


Abbildung 2: Bewertung mit dem Charlson Score

37% der Patienten ($n = 271$) bekamen den Punktwert 0. Sie waren entweder gesund oder hatten eine spezielle Vorerkrankung, die nicht vom Charlson Score erfasst werden konnte. Weitere 38% der Fälle hatten die Punktwerte 1 bis 4. Die restlichen 25% der Patienten erhielten im Rahmen ihrer Multimorbidität die höheren Punktwerte von 5 bis maximal 14. Insgesamt ließ sich ein mittlerer Charlson Score Punktwert von 2,6 ermitteln. Der Medianwert lag bei 2 Punkten.

Organische Vorerkrankungen

Anhand der Anamnese wurde dokumentiert, dass 74% der vorstelligen Patienten ($n = 537$) an einer Vorerkrankung litten. Hauptsächlich stand das Herz ($n = 86$) im Fokus, gefolgt von Niere ($n = 47$), Leber ($n = 40$) und Lunge ($n = 39$) (vgl. Tabelle 5). Diese organischen Vorerkrankungen wurden, wie in Kapitel 2.2 gezeigt, auch mithilfe des Charlson Scores klassifiziert, wobei hier vom Gesamtpunktwert kein Rückschluss auf die Einzelerkrankungen gezogen werden kann.

Ergebnisse

Vorerkrankung / Vorbehandlung	Anzahl	Anteil (bezogen auf n = 727)
Organische Vorerkrankung	537	74%
Herz vorerkrankt	86	
Leber vorerkrankt	40	
Lunge vorerkrankt	39	
Niere vorerkrankt	47	
Malignom	159	22%
Adenokarzinom (verschiedene Regionen)	17	
Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome	17	
Kolonkarzinom	7	
Leukämie	21	
Mammakarzinom	3	
Multiples Myelom/Plasmozytom	14	
Plattenepithelkarzinom (verschiedene Regionen)	7	
Prostatakarzinom	3	
Operation im Vorfeld	181	25%
Transplantation	54	7,4%
KMT	21	
Organtransplantiert	33	
<i>Leber transplantiert</i>		<i>19</i>
<i>Lunge transplantiert</i>		<i>2</i>
<i>Niere transplantiert</i>		<i>12</i>
Immunsuppression	159	22%
Ciclosporin	8	
Dexamethason	6	
Mycophenolat-Mofetil	7	
Prednisolon	22	
Tacrolimus	13	
Chemotherapeutika	78	11%

Tabelle 5: Vorerkrankungen und Vorbehandlungen der NA-Patienten

Malignome, Operationen und Transplantationen

In dieser Studie wurde auch das Vorliegen von Malignomen untersucht. Bei 22% der Patienten (n = 159) traf dies zu. Davon waren Leukämien (n = 21), Adenokarzinome (n = 17), Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphome (n = 17) und Multiple Myelome (n = 14) die häufigsten Diagnosen. Aus der Anamnese ging ebenfalls hervor, dass 181 Patienten (25%) eine Operation im Vorfeld hatten, bevor sie aufgrund von Fieber das UKR aufsuchten (vgl. Tabelle 5). Transplantierte Patienten stellten einen Anteil von 7,4% (n = 54) dar. Darunter waren 21 Knochenmarktransplantationen (KMT) und 33 Organtransplantationen. Diese wiederum teilten sich auf in 19 Leber-, 12 Nieren- und 2 Lungentransplantierte (vgl. Tabelle 5).

Immunsuppression

159 Betroffene (22%) gaben eine immunsuppressive Therapie an, die sich über eine große Bandbreite erstreckte. In Tabelle 5 sind die häufigsten Wirkstoffe der Medikamente, wie etwa Prednisolon (n = 22) und Tacrolimus (n = 13), aufgeführt. Zusätzlich zu den klassischen Immunmodulatoren wurden Chemotherapeutika erfasst, welche einen Anteil von 11% (n = 78) bildeten. Hier verteilten sich die Wirkstoffe über ein breites Spektrum, sodass keine Häufung ausfindig gemacht werden konnte.

3.1.3. Reiseanamnese

9% der vorstelligen Patienten (n = 69) gaben eine positive Reiseanamnese an. In 56 Fällen konnte eine genaue Auskunft über das Reiseland gegeben werden. Zur Auswertung wurden die Reiseländer in die Kontinente aufgeteilt. Dem Spitzenreiter Asien (38%) folgen Europa (36%), Afrika (23%) und Amerika (4%). Insgesamt war Thailand (n = 9) das häufigste angegebene Reiseland. Außerdem ist zu betonen, dass das mittlere Alter mit positiver Reiseanamnese bei 39,6 Jahren lag, während das gesamte Durchschnittsalter 51,0 Jahre betrug (vgl. Kapitel 3.1.1). Folglich stammten die Reisenden eher aus etwas jüngeren Altersstufen. Die 69 Reiserückkehrer teilten sich auf in 25 Frauen und 44 Männer mit annähernd identischem Durchschnittsalter von 39,7 bzw. 39,5 Jahren.

3.1.4. Aufenthalt am UKR

Saisonale Verteilung

Vorliegende Abb. 3 zeigt das untersuchte Patientenaufkommen vom 01.07.2016 bis zum 30.06.2017. Dabei sind saisonale Unterschiede zu erkennen. Während die Patientenzahl in den Sommermonaten durchweg unter dem Mittelwert von 61 Fällen lag, war in den Wintermonaten Dezember bis Februar ein deutlicher Patientenzuwachs festzustellen. Behandlungen von Fieberpatienten waren im Februar ($n = 89$) doppelt so häufig wie zwei Monate später im April, der mit 44 Patienten das geringste Patientenaufkommen zu verzeichnen hatte. Bei Betrachtung der Diagnose Influenza (als Erstdiagnose in der Notaufnahme) fiel auf, dass die 32 Fälle ausschließlich zwischen Dezember und März auftraten und die Höchstzahlen mit 17 Influenza-Patienten im Februar und 11 Influenza-Patienten im Januar zu verzeichnen waren.

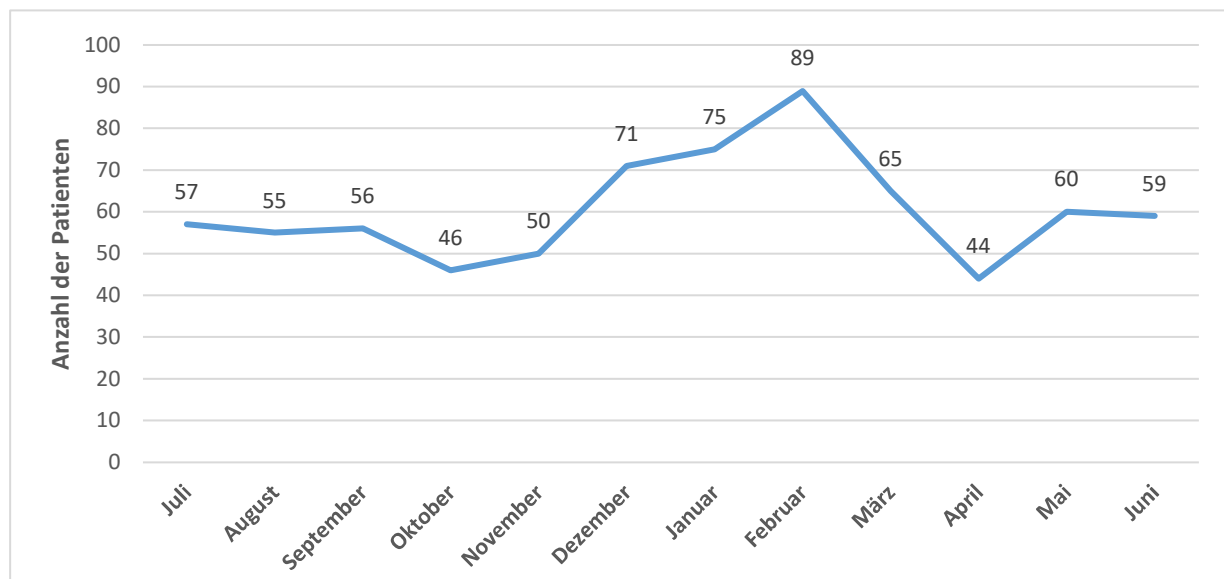


Abbildung 3: Saisonabhängigkeit des Fieberpatientenaufkommens

Vorstellung in der Notaufnahme

Für den **Aufenthalt in der Notaufnahme** zeigte die Datenauswertung auf, dass sich die Patienten durchschnittlich 6,6 Stunden in der Notaufnahme aufhielten. Als Medianwert wurden 4,3 Stunden berechnet. Bei der **Wartezeit** ergab die Analyse, dass ein Patient im Mittel 16 Minuten im Wartezimmer auf seine Behandlung warten musste. Der Medianwert lag bei 10 Minuten. Die **Dringlichkeit nach dem ESI** (vgl. Kapitel 1.1.6) spiegeln der Mittelwert von 3,1 und der Medianwert von 3,0 wider.

Erstaufnahme und Wiederaufnahme

76% der Patienten (n = 552) stellten sich zum ersten Mal am UKR vor bzw. konnten aus verschiedenen Gründen (vgl. Kapitel 2.2) nicht befragt werden, ob sie bereits am UKR registriert waren. Dem gegenüber stehen 175 Patienten (24%), bei denen ein wiederholter Aufenthalt am UKR dokumentiert werden konnte.

Normalstation und Intensivstation

65% der Patienten (n = 471) wurden stationär aufgenommen, wobei insgesamt 13% (n = 91) eine Betreuung auf einer Intensivstation benötigten, die im Schnitt 0,7 Tage dauerte. Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer lag bei 7,6 Tagen (IQA 0 bis 10 Tage), sodass gemäß dem oberen Quartil die meisten stationär behandelten Patienten spätestens nach zehn Tagen wieder entlassen werden konnten. Nur wenige Ausnahmen beanspruchten Behandlungszeiten von bis zu maximal 56 Tagen auf der Intensivstation und bis zu maximal 89 Tagen auf einer Normalstation. Das Durchschnittsalter der stationären Patienten lag mit 54,5 Jahren nahezu in der Mitte zwischen Durchschnittsalter der ambulant betreuten Patienten mit durchschnittlich 44,5 Jahren und den Intensivpatienten mit durchschnittlich 63,5 Jahren (vgl. Kapitel 4.2).

Überweisungen und Verlegungen

Von externen Krankenhäusern wurden 84 Patienten (12%) an die interdisziplinäre Notaufnahme des UKR überwiesen. Die häufigsten Überweisungen (n = 16) kamen vom BKH in Regensburg (vgl. Tabelle 6). Ohne genaue örtliche Bezeichnung sind 13 Fälle anzuführen, gefolgt von der Goldberg-Klinik in Kelheim, die sechs Patienten an das UKR überwies. Von den 119 Verlegungen nach extern (16%) gingen wiederum 21 Fälle an das BKH in Regensburg. Aber auch die Krankenhäuser Wörth an der Donau (n = 18), St. Josef (n = 17) und St. Hedwig (n = 12) in Regensburg sowie Donaustauf (n = 9) und Kelheim (n = 9) waren Orte der Weiterbehandlung der Patienten vom UKR. Bei genauem Vergleich von Überweisungen und Verlegungen war bei der Auswertung ersichtlich, dass die Überweisungen von extern ein deutlich größeres Einzugsgebiet hatten als die Verlegungen, die vom UKR nach extern erfolgten.

Ergebnisse

Ort	Überweisung	Verlegung	Ort	Überweisung	Verlegung
Amberg	1	2	Neumarkt	2	-
Ansbach	1	-	Nittenau	-	1
Bad Abbach	5	5	Osterhofen	1	1
Bayreuth	-	1	Parsberg	1	3
Bogen	2	1	Passau	1	-
Burglengenfeld	3	2	Pfaffenhofen an der Ilm	1	-
Cham	4	1	Regensburg Barmherzige Brüder	1	3
Deggendorf	1	-	Regensburg BKH	16	21
Donaustauf	1	9	Regensburg St. Hedwig	1	12
Fichtelgebirge	2	-	Regensburg St. Josef	1	17
Grafenau	1	-	Roding	4	1
Großhadern	1	-	Schwandorf	1	-
Ingolstadt	2	-	Straubing	-	2
Kelheim	6	9	Vilsbiburg	1	-
Kemnath	1	-	Weiden	1	-
Kipfenberg	-	1	Windischbergerdorf	2	3
Mainburg	1	-	Wörth	2	18
Mainkofen	1	-	Zwiesel	1	-
Mallersdorf	1	1	Ohne Bezeichnung	13	5

Tabelle 6: Überweisungen von und Verlegungen nach extern

Fachrichtungen

Die Notaufnahme am UKR basiert auf einem interdisziplinären Austausch mit verschiedenen Abteilungen. In vorliegender Studie waren 16 Fachbereiche involviert, die in der Abb. 4 aufgelistet sind. Insbesondere die Innere Medizin 1 (n = 329), die Innere Medizin 2 (n = 198) und die Innere Medizin 3 (n = 79), welche im Kapitel 4.1.3 noch genauer aufgeschlüsselt werden, waren für die Behandlung der Fieberpatienten zuständig. Daneben waren auch die Chirurgie (n = 61) und Unfallchirurgie (n = 56) frequentierte Fachbereiche.

Aus der Datenauswertung geht ebenfalls hervor, dass der Großteil der Patienten (73,1%) nach der Erstversorgung in der Notaufnahme lediglich von einem Fachbereich behandelt wurde. Bei knapp einem Viertel (24,7%) waren zwei Fachbereiche involviert. Die Expertise von drei (1,8%) oder vier Abteilungen (0,4%) wurde nur in seltenen Fällen beansprucht.

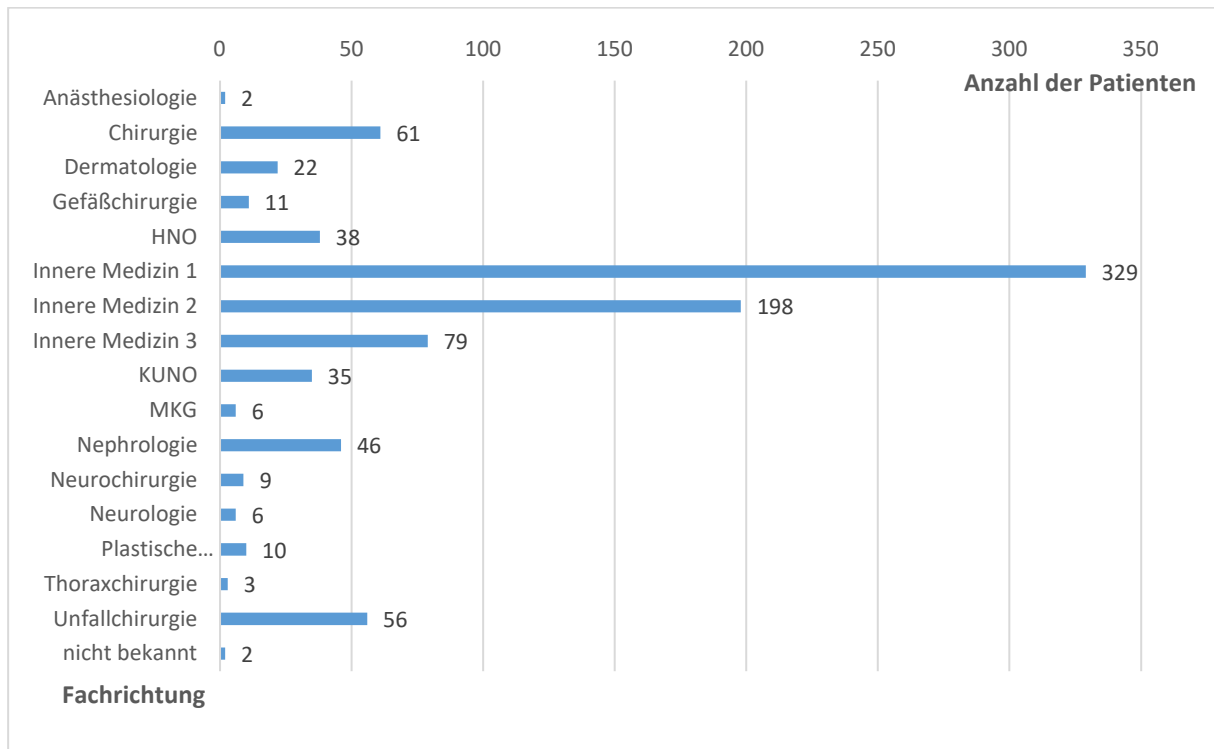


Abbildung 4: Behandlungen in den jeweiligen Fachrichtungen des UKR

3.1.5. Mikrobiologische und labormedizinische Untersuchungen

Mikrobiologische Untersuchungsmedien

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse, die verschiedene mikrobiologische Verfahren ergaben. Die Angaben beziehen sich rein auf die Dokumentation in den Arztbriefen, sodass keine Gewähr auf eine vollständige mikrobiologische Auswertung gegeben werden kann.

Untersuchungsmedium	Durchführungshäufigkeit	positive Befunde (Anteil bezogen auf n = 727)	Häufigste Befunde
BK	417 (57,4%)	76 (10,5%)	E. coli, S. epidermidis, S. aureus
UK	149 (20,5%)	55 (7,6%)	E. coli, E. faecalis, E. faecium
Stuhlprobe	32 (4,4%)	6 (0,8%)	Clostridium difficile
RSW	177 (24,3%)	41 (5,6%)	Influenza A, Influenza B, RSV
BAL	14 (1,9%)	13 (1,8%)	vergrünende Streptokokken
Sonstiges	66 (9,1%)	n.b.	n.b.

Tabelle 7: Mikrobiologische Untersuchungen

In Anbetracht dessen, dass sich trotzdem wesentliche Tendenzen der mikrobiologischen Untersuchungen ableiten lassen, werden die Ergebnisse nachfolgend dargestellt und in Kapitel 4.1.4 im Fieberzusammenhang diskutiert.

Von den 417 angelegten Blutkulturen ergaben 76 einen positiven Befund, was einem Anteil von 18,2% entsprach. Hauptsächlich konnten *E. coli* ($n = 13$) sowie *S. epidermidis* ($n = 12$) und *S. aureus* ($n = 12$) nachgewiesen werden.

Hinsichtlich Urindiagnostik wurden Urinteststreifen und Urinkulturen angewandt. Mit dem U-Stix konnte, soweit das dokumentiert war, 63 Mal positiv auf Leukozyten und 32 Mal positiv auf Nitrit getestet werden. Von den 149 angelegten Urinkulturen zeigten 55 einen positiven Erregernachweis. Die Liste wird wie bei den Blutkulturen angeführt von *E. coli* ($n = 25$), gefolgt von den Enterokokken *E. faecalis* und *E. faecium* (zusammen $n = 16$). Neben Urin- wurden auch 32 Stuhlproben untersucht, die sechsmal zu einem positiven Ergebnis (in vier Fällen *Clostridium difficile*) führten.

Bei 24% der Patienten ($n = 177$) wurde Rachenspülwasser eingeschickt, was wiederum bei knapp einem Viertel ($n = 41$) positive Befunde bei den Influenzaviren A ($n = 18$) und B ($n = 8$) sowie RSV ($n = 6$) ergab. Eine bronchoalveoläre Lavage wurde bei 14 Patienten durchgeführt. Davon waren 13 Proben positiv, wobei vergrünende Streptokokken ($n = 6$) den häufigsten Befund darstellten.

Die Untergruppe mit sonstigen Abstrichen und Punktionen machte einen Anteil von 9,1% ($n = 66$) aus. Von einer weiteren Aufschlüsselung wurde abgesehen.

Laborwerte

Tabelle 8 zeigt die labormedizinischen Parameter, die in vorliegender Fieberstudie mitaufgenommen wurden. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Tabelle 8 nur einen kleinen Ausschnitt der gesamten Datenlage der Klinischen Chemie präsentiert. Außerdem sind die Referenzbereiche der Klinischen Chemie am UKR geschlechterspezifisch angegeben. Für vorliegende Studie wurde hingegen bei der Mittel- und Medianwertberechnung in diesem Kapitel keine Geschlechterunterscheidung vorgenommen.

Ergebnisse

Parameter	Einheit	Geschlecht	Referenzbereich	Mittelwert	Median
Leukozyten	Anzahl / nl	w m	3,98 - 10,0 4,23 - 9,1	11,0	10,0
CRP	mg / l	unabhängig	< 5	70,0	42,7
PCT	ng / ml	unabhängig	< 0,05	2,6	0,2
GOT	U / l	w m	< 35 < 50	48,3	23,0
GPT	U / l	w m	< 35 < 50	50,7	27,0
Bilirubin (gesamt)	mg / dl	w m	< 0,9 < 1,4	0,9	0,6
Kreatinin	mg / dl	w m	0,51 - 0,95 0,67 - 1,17	1,2	1,0
GFR	ml / min	n.b.	n.b.	77,4	81,0
Harnstoff	mg / dl	unabhängig	16,6 - 48,5	44,4	33,0
Laktat in der BGA	mg / dl	unabhängig	4,5 - 19,5	16,4	13,0
MCV	fl	w m	79,4 - 94,8 79,0 - 92,2	87,2	87,1

Tabelle 8: Labormedizinische Parameter

Insgesamt war die Leukozytenzahl tendenziell erhöht. Dagegen konnte speziell bei den 20 Fieberfällen in Neutropenie nachgewiesen werden, dass die Leukozytenzahl einen sehr niedrigen durchschnittlichen Wert von 1,19 pro nl ergab.

Beim CRP fielen ein deutlich erhöhter Mittel- und Medianwert auf. Bei 30 Patienten traten CRP Werte von über 200 mg/l auf, die zu einem Drittel der Fälle mit einer Sepsis assoziiert waren.

Die PCT Werte lagen sehr weit auseinander, sodass der Mittelwert mit 2,6 ng/ml deutlich höher als der Medianwert von 0,2 ng/ml war. Speziell bei den 16 Patienten, bei denen PCT Werte von 20 ng/ml oder höher gemessen wurden, konnte festgestellt werden, dass über die Hälfte an einem Malignom litten.

Sowohl bei GOT als auch bei GPT blieben die Werte größtenteils im Normbereich, wobei die Messwerte bei GPT durchschnittlich etwas höher waren. Bei den GOT und GPT Werten von über 130 U/l war zu etwa einem Drittel (n = 5) eine Assoziation mit Lebererkrankungen zu verzeichnen.

Auch das Bilirubin hielt sich bei den meisten Patienten im Normbereich. Die extremen Ausreißer nach oben sind ab dem Schwellenwert 3,0 mg/dl bei über der Hälfte (n = 6) ebenfalls mit Lebererkrankungen assoziiert.

Die Kreatinin Werte waren tendenziell leicht erhöht. Bei Analyse der höchsten Kreatinin-Werte ab 3,0 mg/dl und aufwärts war zur Hälfte (n = 7) eine Vorerkrankung der Niere bekannt.

Der Untersuchungsparameter GFR muss vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass diese Werte ganz besonders geschlechts- und altersabhängig sind. Insofern kann an dieser Stelle nur konstatiert werden, dass sich die Ergebnisse insgesamt normwertig verhielten.

Beim Parameter Harnstoff war der Mittelwert etwas erhöht, während der Medianwert noch dem Normbereich zugeordnet werden konnte. Bei den hohen Werten über 100 mg/dl lag, wie schon beim Kreatinin, fast zur Hälfte (n = 5) eine Korrelation zu nephrologischen Vorerkrankungen vor.

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse zum Parameter Laktat zeigen einen Mittel- und Medianwert im Normbereich. Bei Patienten mit Laktat Werten von 30 mg/dl und höher handelte es sich zu 90% um Patienten, die nach Erstvorstellung in der Notaufnahme auf einer Intensivstation betreut werden mussten. Die Hälfte von ihnen (n = 4) verstarb am UKR.

Bei den MCV Werten konnten bei Mittel- und Medianwert keine Auffälligkeiten festgestellt werden.

3.1.6. Medikamentöse Behandlung

74% der Patienten (n = 536) wurden mit Antibiotika behandelt. Wie die Tabelle 9 veranschaulicht, erhielt ca. die Hälfte der Patienten (52%) eine Antibiose direkt in der Notaufnahme. Ebenso wurde jedem zweiten Patienten (49%) eine Antibiose im weiteren Behandlungsverlauf am UKR verabreicht. 27% der Patienten bekamen sowohl in der Notaufnahme als auch zu einem späteren Zeitpunkt Antibiotika. Davon abzugrenzen ist der Patientenanteil von 25%, der ausschließlich in der Notaufnahme antibiotisch behandelt wurde. Analog dazu machte der Patientenanteil, der nur im späteren Behandlungsverlauf eine Antibiose erhielt, 21% aus. Zusammenfassend bedeutet dies, dass bei 191 Patienten (26%) laut Arztbrief keine Antibiotika angeordnet wurden.

Ergebnisse

	keine Antibiose in der NA	Antibiose in der NA	Gesamt
keine Antibiose im späteren Behandlungsverlauf	191 (26%)	182 (25%)	373 (51%)
Antibiose im späteren Behandlungsverlauf	155 (21%)	199 (27%)	354 (49%)
Gesamt	346 (48%)	381 (52%)	727 (100%)

Tabelle 9: Vierfeldertafel zum Zeitpunkt der Antibiose

Eine Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Antibiotika ist der Abb. 5 zu entnehmen. Bei dieser Datenerfassung waren Mehrfachnennungen möglich. Piperacillin/Tazobactam war mit 176 Anwendungen das häufigste verabreichte Antibiotikum. Diesem folgte das Medikament Ceftriaxon, das bei 68 Patienten verwendet wurde. An dritter und vierter Stelle standen Ciprofloxacin (n = 39) und Clarithromycin (n = 38).

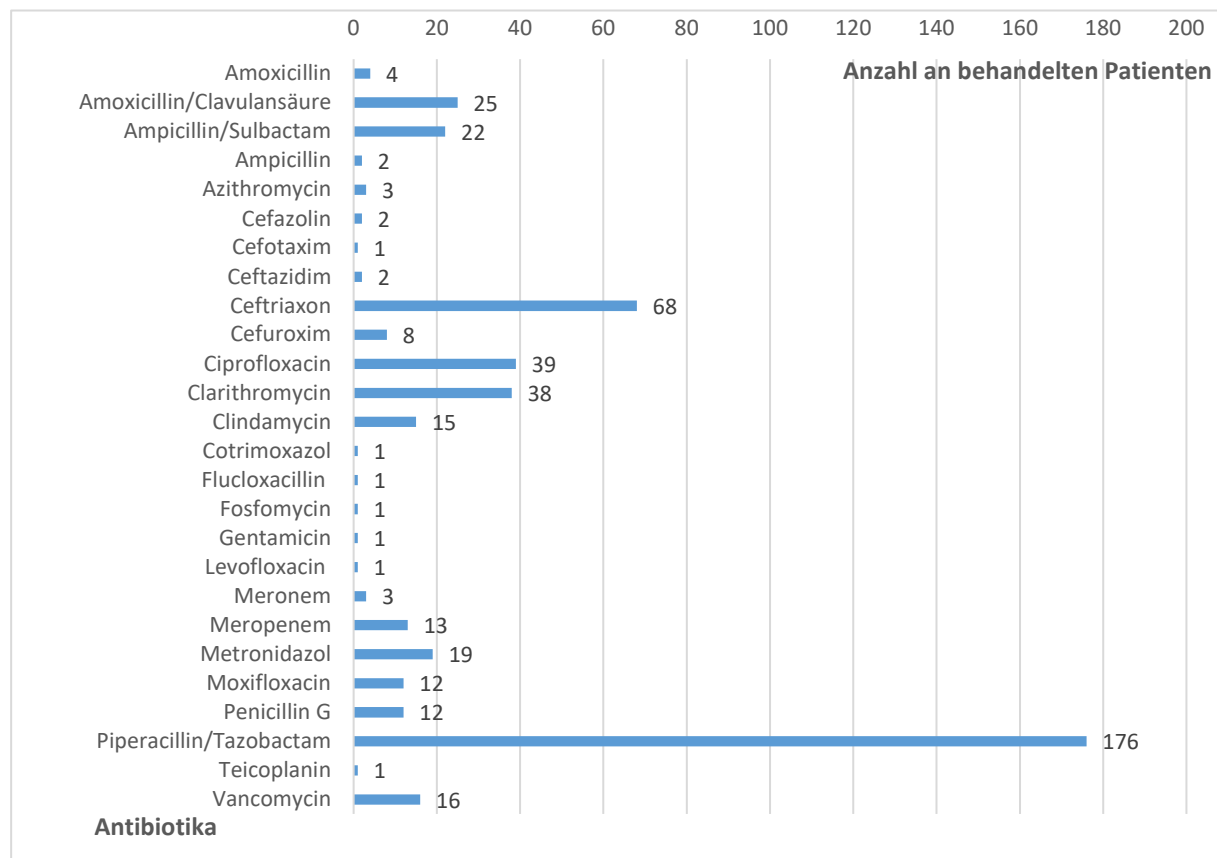


Abbildung 5: Antibiotikaverteilung

Ergebnisse

Bei zwei Drittel der Fälle (67%) reichte ein Antibiotikum, in knapp einem Drittel der Fälle (32%) wurden zwei verschiedene Antibiotika gegeben und bei vier Ausnahmen wurde zu drei verschiedenen Mitteln gegriffen.

Abgesehen von den Antibiotika lag ein besonderes Augenmerk auf dem Medikament Oseltamivir, welches in 5% (n = 38) der Fälle zur Anwendung kam. Dabei fiel auf, dass Oseltamivir ausschließlich in der kalten Jahreszeit vom 21.12.2016 bis 19.03.2017 angeordnet wurde. Bei 74% der Patienten, die Oseltamivir erhalten hatten, ließ die Anfangs- oder auch die Entlassdiagnose einen Rückschluss auf eine Influenza-Infektion zu.

3.1.7. Fieberursachen

Die Einteilung der Fieberursachen in Kategorien ergab folgendes Ergebnis:

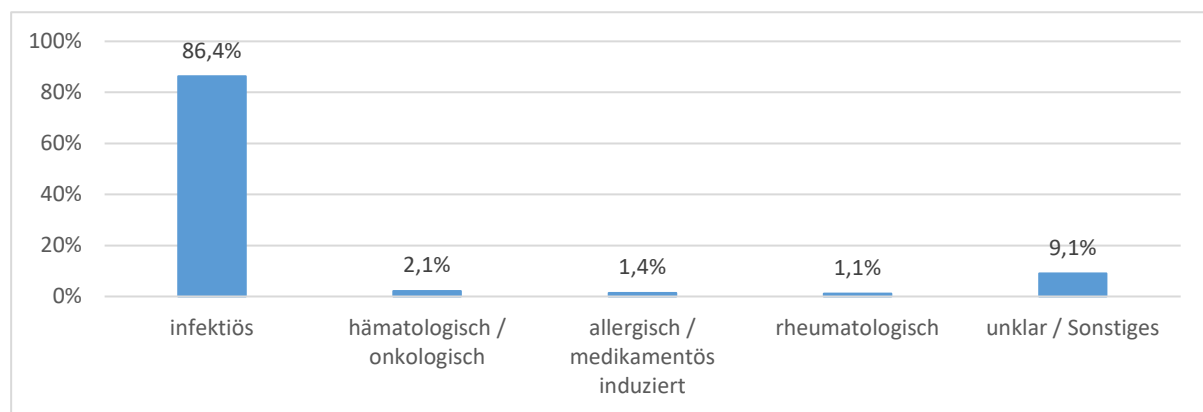


Abbildung 6: Fieberursachen in Kategorien

Eine infektiöse Quelle war bei 86,4% der Patienten (n = 628) für das Fieber verantwortlich. Die restlichen Kategorien waren deutlich seltener zutreffend. 15 Patienten bekamen in einem hämatologischen bzw. onkologischen Zusammenhang Fieber. In zehn Fällen konnte eine allergische bzw. medikamentös induzierte Ursache ausgemacht werden. Der rheumatologischen Kategorie waren acht Patienten zuzuordnen. Bei den übrigen 66 Fieberpatienten war es ein seltener Einzelfall oder der Ursprung des Fiebers blieb unklar.

Des Weiteren wurde in der hier vorliegenden Arbeit versucht, die Fieberursache einem bestimmten Organsystem zuzuordnen (vgl. Abb. 7).

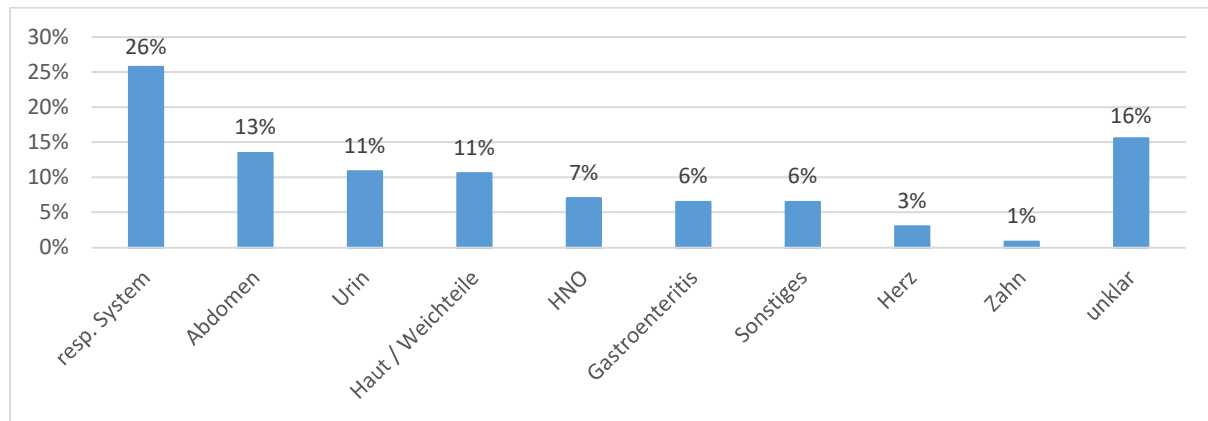


Abbildung 7: Fokus der Fieberursachen

Mit einem Anteil von 26% ($n = 187$) stand das respiratorische System an der Spitze der Häufigkeitsverteilung. Anschließend folgte der unklare Ursachenkomplex, der bei 16% der Patienten ($n = 113$) zutraf. An dritter Stelle befand sich der Fokus Abdomen mit 13% ($n = 98$). Ein Fokus im Urintrakt ($n = 79$) bzw. im Zusammenhang mit Haut oder Weichteilen ($n = 77$) war jeweils zu 11% der Fall. Eine HNO-Problematik, eine gesicherte Gastroenteritis, sonstige Ursachenherde, Herz- und Zahnursachen konnten eher seltener als Fokus für das Fieber ausgemacht werden.

3.1.8. Beurteilung der Diagnostik

Durch das Studium aller Arztbriefe vom Zeitpunkt der ersten Anamnese in der Notaufnahme bis hin zur Entlassung nach ambulantem oder stationärem Aufenthalt, konnten Anfangs- und Enddiagnose miteinander verglichen werden. Bei 565 Patienten (78%) war die Diagnose von Notaufnahme und Entlassung stimmig. Demgegenüber steht ein Patientenanteil von 22%, bei dem Abweichungen oder Veränderungen in der Diagnosestellung dokumentiert wurden.

Außerdem wurde der Grad der Sicherheit der Diagnostik in der Notaufnahme näher untersucht und dreigeteilt. Während 37% der Patienten ($n = 272$) ihre Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit richtig erhielten, konnte in 34% der Fälle ($n = 249$) nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Bei einem Anteil von 28% ($n = 206$) musste die Anfangsdiagnose in der Notaufnahme als unsicher oder unklar eingestuft werden.

3.1.9. Todesfälle

4,3% der untersuchten Patienten (n = 31) verstarben im Laufe des Aufenthalts am UKR, während die übrigen 696 Patienten (95,7%) als Überlebende hervorgingen. Um die Patientengruppe der Todesfälle adäquat beschreiben zu können, sei auf die signifikanten Unterschiede, die sich aus der nachfolgenden explorativen Statistik ergeben, verwiesen: In der Tabelle 16 (vgl. Kapitel 3.2.3) werden beide Gruppen verglichen: das mittlere Patientenalter der Verstorbenen lag mit 71,7 Jahren etwa 20 Jahre höher als bei den überlebenden Patienten. Auch der Mittelwert des Charlson Scores war bei den Verstorbenen mit dem Punktwert 5,8 mehr als doppelt so hoch. Dies zeigt sich sehr deutlich daran, dass 100% der Verstorbenen an einer Vorerkrankung litten und zu 45% unmittelbar voroperiert waren. Eine positive Reiseanamnese konnte bei keinem Todesfall in Zusammenhang gebracht werden. Dafür war der Aufenthalt am UKR bei den Verstorbenen mit durchschnittlich 13,2 Tagen fast doppelt so lange wie bei den Überlebenden. Auch die Intensivpflichtigkeit war mit 68% etwa fünfmal so häufig. Von den verstorbenen Patienten wurden mit 23% etwa doppelt so viele von extern überwiesen. Außerdem fielen bei den Todesfällen mit 32% deutlich mehr positive Blutkulturen und mit 71% vermehrte Antibiotikagaben in der Notaufnahme auf. Die Auswertung ergab, dass die Anfangsdiagnose in der Notaufnahme zu 39% mit der Enddiagnose übereinstimmte und damit nur halb so oft stimmig war wie bei den überlebenden Patienten. Insgesamt konnte zu 81% (n = 25) eine fieberassoziierte Todesursache festgestellt werden. Bei 48% der Todesfälle (n = 15) war der Exitus letalis mit einer Sepsis assoziiert.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die Verstorbenen deutlich älter und morbider waren, sowie eine umfassendere medizinische Betreuung in Anspruch nahmen.

3.2. Explorative Statistik

3.2.1. Subgruppenvergleich nach Alter

Kategoriale Variablen nach Alter

Variable in %	Altersgruppen in Jahren										p-Wert (Kruskal- Wallis; Chi- Quadrat)
	0- 10	10- 20	20- 30	30- 40	40- 50	50- 60	60- 70	70- 80	80- 90	ab 90	
nicht verstorben	100	100	100	100	98,8	97	94,7	91,5	83,6	100	< 0,006
verstorben	0	0	0	0	1,2	3	5,3	8,5	16,4	0	
nicht vorerkrankt	90	78,1	67,3	4,2	24,1	12	3,5	3,8	1,6	0	< 0,001
vorerkrankt	10	21,9	32,7	54,8	75,9	88	96,5	96,2	98,4	100	
nicht immun- supprimiert	95	93,8	92,5	89	72,3	68	64,9	72,3	85,2	100	< 0,001
immunsupprimiert	5	6,2	7,5	11	27,7	32	35,1	27,7	14,8	0	
nicht transplantiert	95	96,9	9,2	9,9	88	86	84,2	96,9	100	100	< 0,009
KMT	0	0	0,9	0	2,4	10	7	0	0	0	
organtransplantiert	5	3,1	1,9	4,1	9,6	4	8,8	3,1	0	0	
kein Malignom	100	96,9	99,1	98,6	83,1	60	65,8	65,4	72,1	83,3	< 0,001
Malignom	0	3,1	0,9	1,4	16,9	40	34,2	34,6	27,9	16,7	
Keine Intensivstation	100	100	96,3	94,5	90,4	87	76,3	83,1	75,4	83,3	< 0,005
Intensivstation	0	0	3,7	5,5	9,6	13	23,7	16,9	24,6	16,7	
Keine Reiseanamnese	95	93,8	83,2	76,7	86,7	92	93	97,7	98,4	100	< 0,01
Reiseanamnese	5	6,2	16,8	23,3	13,3	8	7	2,3	1,6	0	
Keine Übereinstim- mung der Diagnosen	15	9,4	10,3	15,1	26,5	30	26,3	30	16,4	16,7	< 0,002
Übereinstimmung der Diagnosen	85	90,6	89,7	84,9	72,3	70	73,7	69,2	82	83,3	

Tabelle 10: Abhängigkeit kategorialer Variablen vom Alter

Zur Assoziation kategorialer Variablen mit dem Alter wurden die Patienten in Altersgruppen eingeteilt: von 0 bis 10 Jahren, von 10 bis 20 Jahren, von 20 bis 30 Jahren usw. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests sowie des Chi-Quadrat-Tests wurden die Hypothesentests durchgeführt (vgl. Kapitel 2.3). Als Nullhypothese galt die Annahme, dass die Variablen unabhängig vom Alter seien. Die Tabelle 10 zeigt eine Auswahl derjenigen Variablen, bei denen die Nullhypo-

these abgelehnt wurde, weil signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters festgestellt werden konnten. Daneben lassen sich aus der Tabelle 10 auch Tendenzen ableiten, inwiefern sich das Auftreten der jeweiligen Variable über die Altersgruppen hinweg verteilt. Während bei Sterblichkeit und Vorerkrankungen ersichtlich ist, dass diese mit dem Alter zunehmen, kann bei den Kriterien Immunsuppression, Transplantation und Malignom ein Altersgipfel zwischen 50 und 70 Jahren ausgemacht werden. Auch die Intensivpflichtigkeit war bei Patienten in der zweiten Lebenshälfte deutlich höher. Demgegenüber stehen die Variablen Reiseanamnese und Übereinstimmung der Diagnosen von Notaufnahme und Entlassung. Hierbei war zu erkennen, dass diese insbesondere bei den jüngeren Altersgruppen auftraten (vgl. Kapitel 3.1.3).

Des Weiteren waren auch die stationäre Aufnahme am UKR, das Vorliegen von Voroperationen, ein fieberassoziertes Versterben, die Abnahme von Blutkulturen, Urinkulturen, Rachen-spülwasser und die Gabe von Antibiotika und Oseltamivir altersabhängig und eher im höheren Lebensalter vorzufinden. Der Übersichtlichkeit halber wurde an dieser Stelle von einer genaueren Aufschlüsselung abgesehen.

Kontinuierliche Variablen nach Alter

Variable	Altersgruppen in Jahren										p-Wert (ANOVA)
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	ab 90	
Charlson Score	0,15	0,25	0,55	0,77	1,89	2,94	3,93	4,51	4,48	3,50	< 0,001
Dringlichkeit	3,9	3,7	3,2	3,2	3,2	3,1	3,0	3,0	3,0	3,0	< 0,001
Wartezeit in min	15	23	21	22	20	16	13	12	10	9	< 0,001
Aufenthalt in der NA in min	112	194	399	484	410	390	380	429	443	623	0,003

Tabelle 11: Abhängigkeit kontinuierlicher Variablen vom Alter

In Tabelle 11 sind diejenigen vier kontinuierlichen Variablen gezeigt, die gemäß dem berechneten p-Wert nach ANOVA ebenfalls eine Altersabhängigkeit erkennen lassen. Der Charlson Score steigt entsprechend dem Lebensalter kontinuierlich an und erreicht zwischen 70 und 90 Jahren durchschnittlich die höchsten Punktwerte von etwa 4,5. Die Dringlichkeit der Patientenfälle, welche nach dem ESI kategorisiert wird (vgl. Kapitel 1.1.6), nimmt ebenfalls mit höherem Lebensalter zu. Je niedriger der Zahlenwert, desto dringender brauchte der jeweilige Patient

eine ärztliche Behandlung. Die Wartezeit korrelierte mit der Dringlichkeit. Während das jüngere Patientenklientel an die 20 Minuten warten musste, waren es bei den älteren Patienten nur ca. zehn Minuten. Die Dauer des Aufenthalts in der Notaufnahme zeigte die Tendenz, dass ältere Patienten mehr Zeit in der Notaufnahme verbrachten. 70- bis 80-jährige Patienten waren etwa sieben Stunden vor Ort. Zum Vergleich seien Jugendliche zwischen 10 und 20 Jahren genannt, die sich im Schnitt nur drei Stunden in der Notaufnahme aufhielten.

3.2.2. Subgruppenvergleich nach Geschlecht

Kategoriale Variablen nach Geschlecht

Im Folgenden werden die Variablen aufgezeigt, deren Vergleichstests nach Geschlecht p-Werte unter 0,05 ergaben.

Variable	männlich %	weiblich %	n=...	p-Wert (Chi-Quadrat)
vorerkrankt	76,7	69,6	727	0,039
Malignom	24,9	17,3	727	0,020
Urinkultur positiv	5,7	10,4	727	0,029

Tabelle 12: Abhängigkeit kategorialer Variablen vom Geschlecht

Bei diesen drei Variablen lassen sich signifikante Unterschiede feststellen: Dadurch, dass mit 76,7% signifikant mehr Männer vorerkrankt waren, besteht eine erhöhte Assoziation von Männern und Vorerkrankungen. Während 24,9% der männlichen Patienten an einem Malignom litten, waren es bei den Frauen mit 17,3% signifikant weniger. Das Krebsleiden betraf also überwiegend Männer. Positive Urinkulturen waren mit 10,4% den Patientinnen zuzuschreiben, wobei sich die Ergebnisse signifikant von den männlichen Proben mit 5,7% unterschieden. Daher kann festgehalten werden, dass positive Urinkulturen vermehrt bei Frauen zu finden waren.

Kontinuierliche Variablen nach Geschlecht

Der berechnete p-Wert nach Mann-Whitney in der Tabelle 13 weist darauf hin, dass das Signifikanzniveau von 0,05 unterschritten wird und somit die Nullhypothese, dass die Variable geschlechtsunabhängig sei, abgelehnt werden muss. Die aufgeführten Variablen sind also

geschlechtsabhängig: Bei den männlichen Patienten wurde in nachfolgender Tabelle stets ein signifikant höherer Wert eruiert.

Variable (Mittelwert)	männlich	weiblich	n = ...	p-Wert (Mann-Whitney)
Temperatur	38,83	38,72	421	0,036
Charlson Score	2,99	2,08	727	< 0,001
Kreatinin	1,36	1,04	673	< 0,001
Bilirubin (gesamt)	1,03	0,75	557	< 0,001
Harnstoff	47,75	39,30	621	< 0,001
GPT	58,13	39,23	550	< 0,001
GOT	57,00	35,11	520	< 0,001
PCT	3,09	1,68	554	< 0,001
MCV	87,59	86,56	680	0,042

Tabelle 13: Abhängigkeit kontinuierlicher Variablen vom Geschlecht

3.2.3. Outcome-relevante Faktoren

Kategoriale Variablen nach Überleben und kombiniertem Endpunkt

Für die Tabelle 14 sei als Erklärung angefügt, dass zunächst betrachtet wird, ob ein Patient überlebt hat oder gestorben ist. Sobald diese Kategorisierung erfolgt ist, kann aus der Tabelle abgelesen werden, zu welchem Prozentsatz die Überlebenden bzw. die Verstorbenen eine bestimmte Variable erfüllen. Anschließend werden die Variablen hinsichtlich des kombinierten Endpunkts betrachtet, bei dem die Kombination aus Versterben und Aufenthalt auf einer Intensivstation Gegenstand der Untersuchung ist. Das bedeutet, dass der kombinierte Endpunkt bei denjenigen Patienten, die weder intensivmedizinisch behandelt wurden noch gestorben sind, nicht eingetroffen ist. Demgegenüber steht das Eintreffen des kombinierten Endpunktes, bei dem Voraussetzung ist, dass der Patient nicht überlebt hat, dass er auf einer Intensivstation behandelt wurde oder auf Intensivstation starb.

In der ersten Zeile mit der Variablen „verstorben“ zeigt sich ein deutlicher Unterschied in den beiden Sichtweisen Überleben bzw. kombinierter Endpunkt. Während definitionsgemäß das „Nicht-Überleben“ bei 100% liegt, sind es in Bezug auf den kombinierten Endpunkt lediglich

Ergebnisse

29,7%. Beide Sparten weisen ausschließlich p-Werte unter 0,05 auf. Folglich bestehen für jede Variable signifikante Unterschiede.

Variable	Überleben			kombinierter Endpunkt		
	Ja in % (positives Outcome)	Nein in % (negatives Outcome)	p-Wert (Chi-Quadrat)	Nicht eingetroffen in % (positives Outcome)	Eingetroffen in % (negatives Outcome)	p-Wert (Chi-Quadrat)
verstorben	0	100	< 0,001	0	29,8	< 0,001
vorerkrankt	72,7	100	< 0,001	69,8	98,1	< 0,001
Malignom	21	41,9	0,006	20,1	32,7	0,006
Überweisung von extern	11,1	22,6	< 0,001	8,8	27,9	< 0,001
Stationär aufgenommen	64,1	80,6	< 0,001	60,5	90,4	< 0,001
Intensivstation	10,5	67,7	< 0,001	0	90,4	< 0,001
nicht unmittelbar voroperiert	75,3	54,8	< 0,001	78	52,9	< 0,001
Antibiotika NA	51,6	71	0,006	50,2	65,4	0,006
Antibiotika später	48	64,5	< 0,001	44,5	74	< 0,001
Keine Übereinstimmung der Diagnosen	20,3	61,3	< 0,001	18,3	44,2	< 0,001
BK abgenommen	56,6	74,2	0,006	55,2	70,2	0,006
UK abgenommen	20,7	16,1	0,032	19,1	28,8	0,032
RSW abgenommen	24,6	19,4	0,015	26	14,4	0,015
BAL entnommen	1,4	12,9	0,007	1,3	5,8	0,007

Tabelle 14: Kategoriale Variablen nach Überleben und kombiniertem Endpunkt

Für das Verständnis der outcome-relevanten Faktoren ist Folgendes wichtig: Ein positives Outcome bedeutet, dass der Patient überlebt hat bzw. der kombinierte Endpunkt nicht eingetroffen ist. Gegenteilig verhält es sich mit einem negativen Outcome. Ein Patient mit negativem Outcome ist mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit vorerkrankt, leidet an einem Malignom, wird von extern überwiesen, benötigt eine stationäre Aufnahme und muss intensivpflichtig behandelt werden. Außerdem wird ein solcher Patient eher eine Voroperation haben und mit Antibiotika behandelt werden müssen. Bei Patienten mit negativem Outcome kam es in dieser Studie signifikant häufiger vor, dass die Diagnosen von Notaufnahme und Entlassung nicht stimmig waren. Außerdem waren signifikant mehr Blutkulturen und BAL-Proben zu verzeichnen. Für die Variable Urinkulturen unterschieden sich die Ergebnisse je nach Fragestellung.

Ergebnisse

Bei Betrachtung der Überlebenden fielen in der Spalte des positiven Outcomes signifikant mehr abgenommene Urinkulturen auf, während es hinsichtlich des kombinierten Endpunktes in der Spalte des negativen Outcomes häufiger vorkam, dass Urinkulturen mikrobiologisch untersucht wurden. Bei den RSW-Proben war eine signifikante Häufung mit einem positiven Outcome assoziiert.

Kontinuierliche Variablen nach Überleben und kombiniertem Endpunkt

Variable	Überleben			kombinierter Endpunkt		
	Ja (Positives Outcome)	Nein (Negatives Outcome)	p-Wert (Mann- Whitney)	Nicht ein- getroffen (Positives Outcome)	Eingetrof- fen (Negatives Outcome)	p-Wert (Mann- Whitney)
Alter in Jahren	50,1	71,8	< 0,001	48,8	64,2	< 0,001
Charlson Score	2,49	5,77	< 0,001	2,29	4,63	< 0,001
Dringlichkeit	3,17	2,74	< 0,001	3,21	2,81	< 0,001
Wartezeit in min	-	-	n.s.	17,6	10,9	0,003
GFR in ml / min	78,7	49,7	< 0,001	80,1	62,5	< 0,001
Harnstoff in mg / dl	42,6	80,8	< 0,001	41,3	61,3	< 0,001
Kreatinin in mg / dl	1,20	1,81	< 0,001	1,18	1,52	< 0,001
PCT in ng / ml	2,48	4,33	0,006	1,39	9,13	< 0,001
Laktat in BGA in mg / dl	-	-	n.s.	15,3	22,0	0,038

Tabelle 15: Kontinuierliche Variablen nach Überleben und kombiniertem Endpunkt

Bei den kontinuierlichen Variablen „Wartezeit“ und „Laktat“ zeigt in Tabelle 15 nur der Hypothesentest nach dem kombinierten Endpunkt eine signifikante Abhängigkeit. Hier postuliert der Test, dass Patienten mit positivem Outcome eine durchschnittlich längere Wartezeit hatten und bei Patienten mit negativem Outcome im Schnitt höhere Laktatwerte in der BGA gemessen wurden. Des Weiteren kann aus obiger Tabelle abgelesen werden, dass diejenigen Patienten mit negativem Outcome mit signifikanter Wahrscheinlichkeit älter sind, höhere Punktwerte beim Charlson Score erhalten und mit erhöhter Dringlichkeit behandelt werden müssen. Die Laborwerte zeigen bei diesen Patienten eine signifikant erniedrigte GFR sowie erhöhte Werte bei den Parametern Harnstoff, Kreatinin und PCT.

Kaplan-Meier-Methode nach Überleben und kombiniertem Endpunkt

Variable	Überlebende		Todesfälle		Überleben	kombinierter Endpunkt
	n = 696		n = 31		p-Wert (cox model (logrank))	p-Wert (cox model (logrank))
Mittelwert Alter in Jahren	50,9	-	71,7	-	< 0,001	< 0,001
Mittelwert Charlson Score	2,5	-	5,8	-	0,001	< 0,001
Vorerkrankung	506	73%	31	100%	0,012	< 0,001
voroperiert	167	24%	14	45%	n.s.	0,001
Reiseanamnese	69	10%	0	0%	0,036	0,029
Stationär aufgenommen	446	64%	25	81%	0,041	< 0,001
Mittelwert Aufenthalt in Tagen	7,4	-	13,2	-	< 0,001	< 0,001
Intensivstation	73	10%	21	68%	< 0,001	< 0,001
Überwiesen	77	11%	7	23%	n.s.	< 0,001
BK positiv	66	9,5%	10	32%	n.s.	0,005
Antibiotika NA	359	52%	22	71%	n.s.	0,038
Übereinstimmung der Diagnosen	553	79%	12	39%	0,012	< 0,001
Fieberassoziierter Tod	0	0%	25	81%	< 0,001	< 0,001

Tabelle 16: Vergleich von verstorbenen und überlebenden Patienten

Der linke Teil der Tabelle 16 präsentiert die Aufschlüsselung der Überlebenden und der Todesfälle und wurde bereits im deskriptiven Teil dieser Dissertation (vgl. Kapitel 3.1.9) erläutert.

Im rechten Teil der Tabelle 16 werden die Ergebnisse aus dem Log-Rank-Test für die Kaplan-Meier-Kurven der jeweiligen Variablen dargestellt. Dadurch, dass sich mit dem Log-Rank-Test die Überlebensverläufe von zwei Gruppen, wie beispielsweise die vorerkrankten und die nicht vorerkrankten Patienten, miteinander über die gesamte Zeit vergleichen lassen, können bei p-Werten unter dem Signifikanzniveau von 0,05 signifikante Unterschiede festgestellt werden. Wie die Abbildungen im nächsten Abschnitt zeigen, ergeben sich unterschiedliche auseinanderdriftende Graphen für die beiden Vergleichsgruppen. Zusammengefasst bedeutet das, dass bei einem signifikanten p-Wert die jeweilige Variable (links in der Tabelle 16) das Überleben bzw. den kombinierten Endpunkt beeinflusst. So wirkt sich zum Beispiel das Alter und ein Aufenthalt auf einer Intensivstation auf den Überlebensverlauf aus.

Abbildungen zu Outcome-relevanten Faktoren

In den nachfolgenden Abbildungen wird anhand von Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht, wie sich die Überlebenswahrscheinlichkeit über einen Zeitraum von 14 Tagen entwickelt.

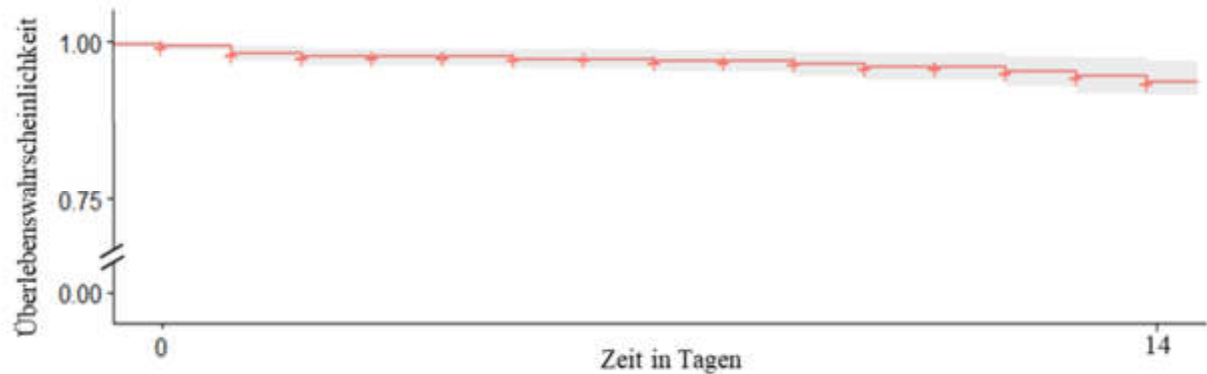


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität

In dieser ersten Graphik wird nur das Überleben betrachtet. In Bezug auf alle Variablen sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Laufe der Zeit von ca. 98% langsam ab.

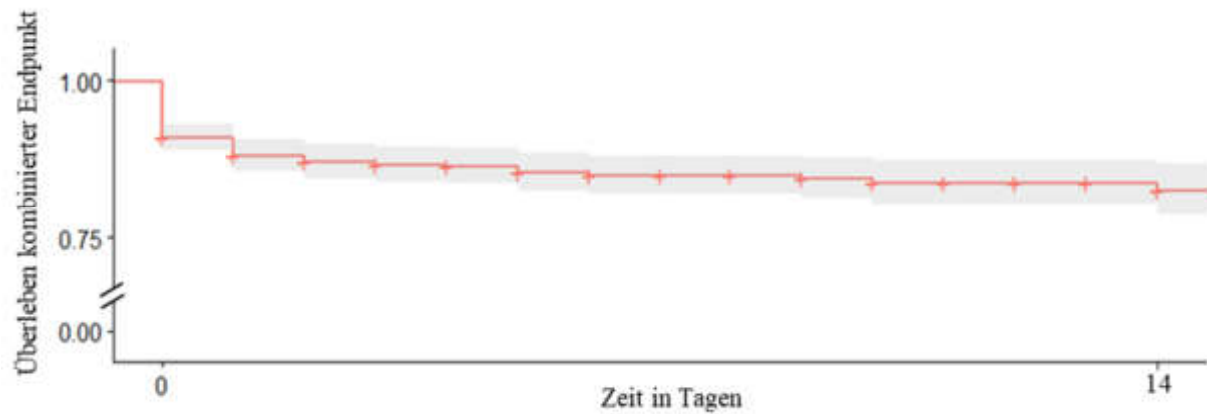


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum kombinierten Endpunkt

In Bezug auf den kombinierten Endpunkt liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit anfangs bei ca. 90% und sinkt etwas zügiger als bei Abb. 8.

Ergebnisse

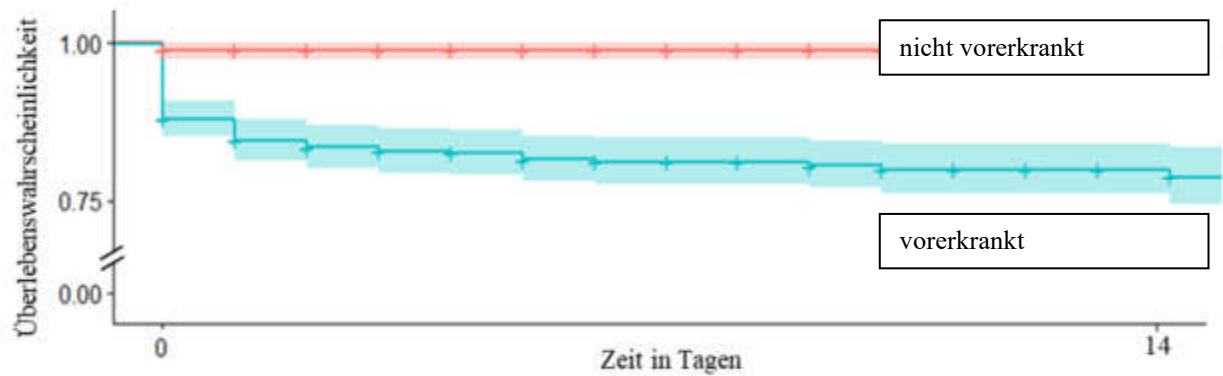


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu den Vorerkrankungen

Liegen keine Vorerkrankungen eines Patienten vor, ist das Überleben bei Fortschreiten der Zeit gleichbleibend wahrscheinlich. Im Umkehrschluss sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Laufe der Zeit, wenn ein Patient vorerkrankt ist.

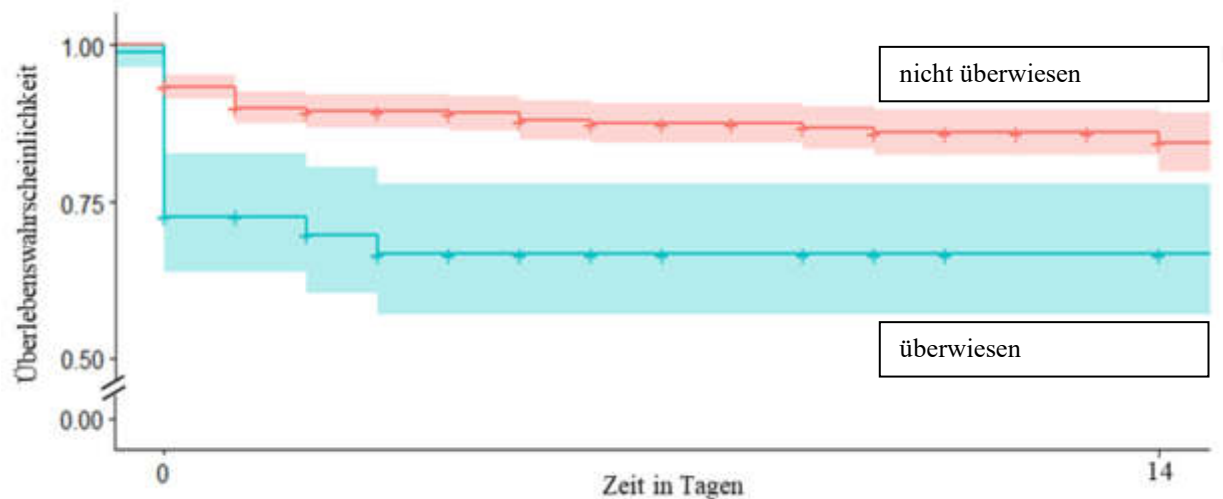


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu den Überweisungen von extern

Sowohl bei Überweisung von extern als auch bei der direkten Vorstellung am UKR kann gezeigt werden, dass bei Fortschreiten der Zeit die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt. Allerdings ist diese bei den überwiesenen Patienten allzeit geringer als bei der Vergleichsgruppe.

Ergebnisse

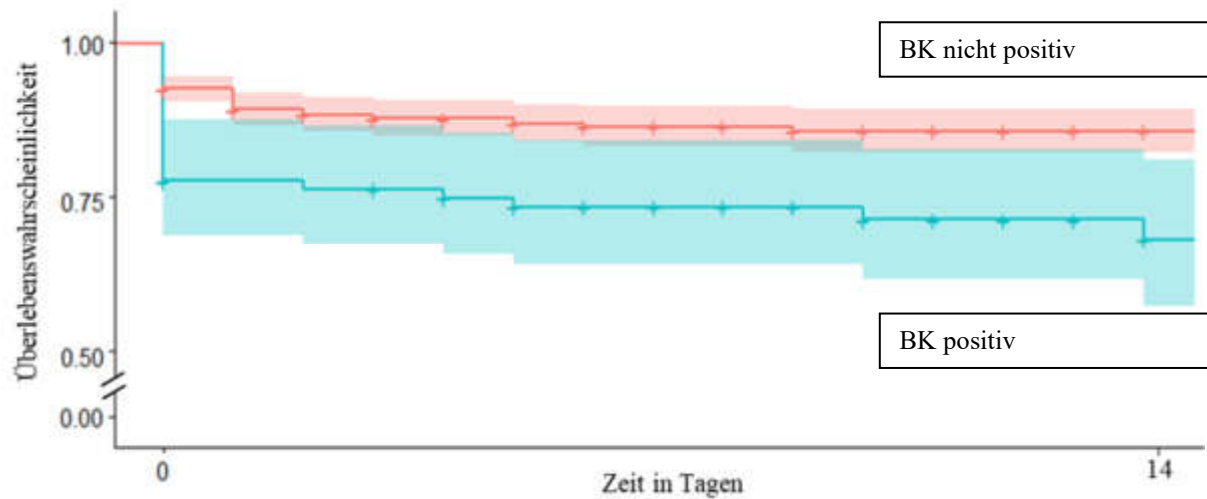


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu den positiven Blutkulturen

Wenn die Untersuchung der Blutkulturen zu einem positiven Ergebnis führt, ist die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten bei Fortschreiten der Zeit geringer.

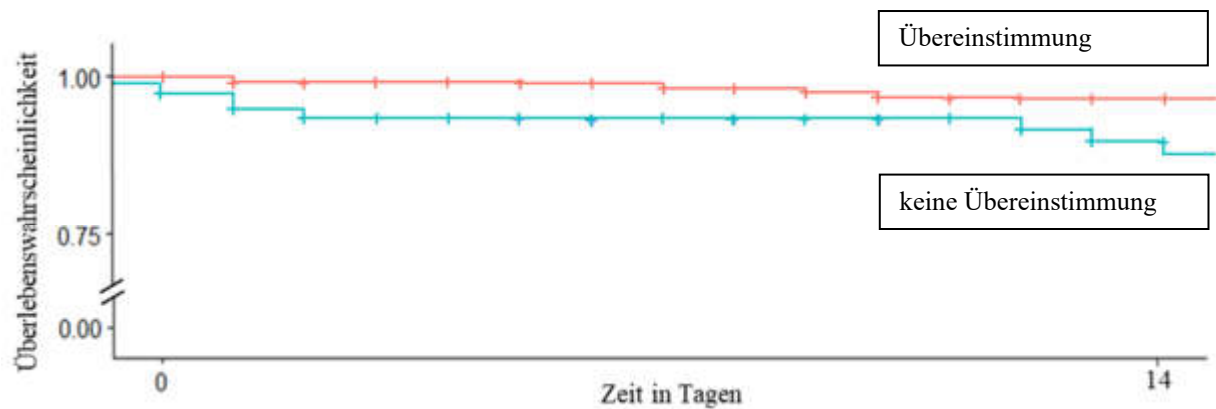


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Übereinstimmung der Diagnosen

Wenn die Diagnosen von Notaufnahme und Entlassung nicht übereinstimmen, wird das Überleben eines Patienten bei Fortschreiten der Zeit unwahrscheinlicher (vgl. p-Werte Tabelle 16).

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse der Patientenanamnese

Im ersten großen Abschnitt der Diskussion werden die einzelnen patientenbezogenen Faktoren analog der Reihenfolge aus dem Ergebnisteil in den Zusammenhang mit den Forschungsergebnissen der Literatur gebracht und kritisch beleuchtet.

4.1.1. Allgemeine Voraussetzungen der Fieberstudie

Demographischer Hintergrund

Den Notaufnahmen in Deutschland wird eine immens wichtige Rolle zugeschrieben, da sich dort jährlich mehr als 20 Millionen Patienten vorstellen (57). Die 727 Patienten aus der vorliegenden Studie, die aus den gesamten 32.000 Notaufnahmepatienten am UKR ausgewählt wurden, machen nur einen kleinen Bruchteil des jährlichen Patientenaufkommens aus (49). Wird die Patientenzahl mit anderen Fieberstudien verglichen (vgl. Kapitel 1.1.5), so muss diese in Relation mit dem Untersuchungszeitraum betrachtet werden. Während Knott mit 803 Patienten über 12 Monate in einer ähnlichen Größenkategorie liegt (32), hat Limper nur 213 Personen in einem Jahr erfasst (34). Die Publikationen von Laupland aus den Jahren 2008 und 2012 hingegen umfassen Studienzeiträume von sieben bzw. zehn Jahren, sodass dadurch Patientenzahlen im fünfstelligen Bereich resultieren (25,33).

Um Rückschlüsse zum demographischen Hintergrund der Patienten zu ziehen, wurde als Referenz eine gesamtdeutsche Alterspyramide zum Zeitpunkt 31.12.2018 herangezogen (58), die mit dem Zeitraum dieser Fieberstudie von 2016 bis 2017 vergleichbar ist. Im Alter von 30 und 55 Jahren sind in der deutschen Alterspyramide deutliche Peaks zu erkennen (58). Die Häufigkeitsspitzen in der hier vorliegenden Studie sind jedoch im jungen Erwachsenenalter unter 30 Jahren und im höheren Lebensalter zwischen 50 und 80 Jahren (vgl. Kapitel 3.1.1), sodass zwar eine gewisse Ähnlichkeit zur gesamtdeutschen Demographie erkennbar ist, aber trotzdem der Gedanke nahe liegt, dass individuelle Patientenfaktoren für eine gehäufte Vorstellung in der Notaufnahme sprechen. Während im jungen Lebensalter vermehrt die Reisefreudigkeit zu einer Fieberanamnese führt (vgl. Kapitel 3.1.3), scheint es im höheren Lebensalter eher das Cluster an Vorerkrankungen zu sein (vgl. Kapitel 3.2.1).

Laut Angabe des statistischen Bundesamtes belief sich die Bevölkerung im Jahr 2018 auf 41,0 Millionen Männer und 42,1 Millionen Frauen in Deutschland (58). Daraus lässt sich ein leichter

Frauenüberschuss von etwa einer Million ableiten. In einem sehr deutlich umgekehrten Geschlechterverhältnis steht hingegen die vorliegende Forschungsarbeit. Während die niederländische Fieberstudie von Limper ebenfalls ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis mit einem leicht höheren Frauenanteil von 52,1% hatte (34), geht aus Kapitel 3.1.1 hervor, dass sich ein- einhalb mal so viele Männer wie Frauen mit Fieber in der Notaufnahme vorstellen. Dass dies keine Seltenheit zu sein scheint, belegen die Fieberstudien von Knott, Laupland, Sundén-Cullberg und Yamamoto, die ebenfalls dominierende Männerquoten zwischen 55% und 64% eruiert haben (25,32,33,37,39). Mutmaßliche Gründe hierfür sind das geringere Gesundheitsbewusstsein, die geringere Annahme von Vorsorgeuntersuchungen und der höhere Leidensdruck der männlichen Patienten (59). Laut RKI ist die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen zwischen beiden Geschlechtern verschieden (59). Insgesamt kommen etwa 70% aller Notaufnahmepatienten außerhalb der normalen Arbeitszeit an die deutschen Kliniken (57). Das heißt in der Konsequenz, dass die jeweiligen Lebens- und Arbeitssituationen, die sich nach wie vor aus den Geschlechterrollen und den damit verbundenen Konventionen ergeben, in hohem Maße die Gesundheit beeinflussen (59,60,60).

Aus den Ergebnissen von Gewicht und Körpergröße lässt sich ein durchschnittlicher BMI von $25,9 \text{ kg/m}^2$ berechnen, sodass die Patienten in der Notaufnahme ein leichtes Übergewicht haben (61). Dies korreliert mit den Daten des RKI, welche konstatieren, dass deutschlandweit 54% der erwachsenen Einwohner von einem BMI über 25 kg/m^2 betroffen sind (62).

Mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren (vgl. Kapitel 3.1.1) waren die Patienten in dieser Studie etwas jünger im Vergleich zu anderen Fieberanalysen. Dies ist mitunter der Tatsache geschuldet, dass bei anderen Autoren eine Altersbeschränkung ab 15 bzw. 18 Jahren galt, woraus mittlere Altersangaben zwischen 63 und 77 Jahren entstanden (25,33,34,36,39). Knott hingegen hatte in seiner Untersuchung ein Durchschnittsalter von 49 Jahren mit einer Standardabweichung von 22 Jahren, weil er ganz bewusst die Gesamtbevölkerung abbilden und keine Eingrenzungen vornehmen wollte (32). Dies kommt den Ergebnissen aus dieser Studie am UKR mit einem IQA von 31 bis 70 Jahren sehr nahe (vgl. Kapitel 3.1.1).

Temperaturmessung und Fieber

Die Temperaturmessung nimmt in der Notaufnahme einen besonderen Stellenwert ein, da die Kenntnis um die Körpertemperatur oft wegweisend für die weitere Behandlung ist (38). Yamamoto kritisiert, dass die Studienlage zur Temperaturmessung direkt in der Notaufnahme sehr

dünn ist (39). Sowohl über die Messmethoden als auch über die Definition von Fieber besteht Uneinigkeit (38). Mogensen vertritt die These, dass es mit den aktuellen Ohrthermometern möglich ist, febrile Temperaturen zu erkennen, wenn die richtige Einstellung auf einen tympanalen „cut-point“ von 37,5°C gewährleistet ist, um so eine äquivalente rektale Temperatur von 38°C mit einer Sensitivität von 95% festzustellen (36). Wie andere Forscher (vgl. Kapitel 1.1.2) ist er der Ansicht, dass die genaueste Fiebermessung rektal vorzunehmen ist (36,63). Um Vergleiche zwischen den einzelnen Fieberstudien ziehen zu können, ist es notwendig, die jeweilige Messmethode und die sich daraus ergebende Fieberdefinition zu berücksichtigen. Bevorzugt wählen die Autoren die tympanale Variante (16,25,32,34,38), die auch dieser Forschungsarbeit zugrunde liegt, gefolgt von der oralen (16,38) bzw. axillären Variante (38,39).

Der Grenzwert von 38,0°C wird, wie in dieser Studie am UKR, auch in den zwei Studien von Knott und Van Laar als tympanale Fieberdefinition verwendet (32,38). Bei Houston werden die tympanalen Werte schon ab 37,8°C als Fieber gezählt (16), bei Laupland jedoch erst ab 38,3°C (25). Manche Autoren staffeln die Fiebermessung (25,33,37), wie beispielsweise mit den Abstufungen 38°C, 39°C und 40°C (39). Beim Vergleich der Durchschnittstemperaturen der Patienten ist Vorsicht geboten, weil nicht alle Fieberstudien nur mit definitiven Fieberpatienten durchgeführt wurden. Teilweise werden alle Patienten, die sich im jeweiligen Untersuchungszeitraum vorstellen, in die Studie mitaufgenommen, sodass sich im Schnitt normale bis nur sehr leicht erhöhte Körpertemperaturen von 37,1°C bis 37°C ergeben (16,25,36). Wird hingegen die Studie von Knott et al. herangezogen, die als Einschlusskriterium wirklich Fieber festlegen, ergibt sich genau der gleiche Durchschnittswert von 38,7°C und ein ähnlicher IQA von 38,2° bis 39,1°C wie in dieser Studie (vgl. Kapitel 3.1.1) (32). Limper et al. konzentrieren sich mit der Voraussetzung von 38,2°C eher auf die schwereren Fieberfälle, aber das reduziert die Patientenanzahl deutlich (34). Von daher wurde in dieser Studie versucht, wie Knott mit dem Einschlusskriterium 38,0°C, einen Kompromiss einzugehen (32), um einen besseren Überblick über das breite Spektrum der Fieberpatienten in der Notaufnahme zu bekommen.

Zusätzlich sei erwähnt, dass bei manchen Arztbriefen der Notaufnahme Fieber zwar vermerkt, aber keine Dokumentation der gemessenen Temperatur vorhanden war. Die Patienten hatten zu Hause selbst Fieber gemessen oder es lag aufgrund der Einnahme von fiebersenkenden Mitteln, wie beispielsweise durch das weltweit sehr häufig eingenommene Paracetamol (64), ein abgeschwächtes Fieber bei Eintreffen in der Notaufnahme vor.

Wird die Summe an Einflussfaktoren auf die Fiebermessung in der Notaufnahme betrachtet, so ist es viel wichtiger, einen Gesamtüberblick über Fieberpatienten zu schaffen und im Notfall schnell zu handeln, als sich in Spitzfindigkeiten der Anamnese oder Messmethoden zu verlieren (65). Das Symptom Fieber ist weltweit ein häufiger Beweggrund von Patienten, in der Notaufnahme vorstellig zu werden (66,67). Da zu einem optimalen Umgang mit Fieber nur wenige allgemeingültige Daten vorliegen (12,68), ist es der Anspruch an die jeweilige Notaufnahme, die symptomatischen Beschwerden einer Diagnose zuordnen zu können (69). Letztendlich ist es das Ziel der wissenschaftlichen Forschung, neue Erkenntnisse zur Epidemiologie und Management von Fieber zu gewinnen (65,68).

Die im Fragebogen ergänzte Fragestellung nach einem Auftreten von rezidivierenden Fieberschüben (vgl. Kapitel 2.2) gibt Aufschluss darüber, dass 10,9% der Patienten betroffen waren (vgl. Kapitel 3.1.1). Wie oft rezidivierende Fieberschübe auftraten und wieso das Fieber immer wieder zurückkehrte, war nicht Gegenstand der Untersuchung. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass bei der Evaluierung der Fieberursache auch an die seltenen periodischen Fiebersyndrome, wie zum Beispiel das familiäre Mittelmeerfieber, gedacht werden kann, die zumeist in der Kindheit auftreten und mit einer systemischen Entzündung des Körpers einhergehen (70).

Ein weiteres Untersuchungskriterium war die Frage nach Fieber in Neutropenie, was auf 3,6% aller Patienten zutraf (vgl. Kapitel 3.1.1). Von Link et. al. wird die Neutropenie als Unterschreiten der Neutrophilenzahl auf unter $500/\mu\text{l}$ definiert oder wenn absehbar ist, dass die Anzahl innerhalb von zwei Tagen von 1000 auf $500/\mu\text{l}$ absinkt (71). Sie ist eine häufig auftretende Nebenwirkung nach einer Chemotherapie, die sich oftmals nur durch das Symptom Fieber bemerkbar macht (71). In diesem Fall muss dringend eine empirische Breitbandantibiotika-Therapie begonnen werden, auch wenn die genaue Ursache des Fiebers noch nicht bekannt ist (72,73). Sowohl bei Niedrig- als auch bei Hochrisikopatienten verbergen sich zumeist Infektionen hinter dem Fiebergeschehen, die antibiotisch oder antimykotisch behandelt werden müssen, um eine lebensbedrohliche Situation abzuwenden (71,73,74).

4.1.2. Gesundheitliche Parameter

Komorbiditäten

Der Charlson Score wurde als Hilfsinstrument zur Kategorisierung der Patienten hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes gewählt, auch wenn er nicht alle Erkrankungen abdeckt und durchaus Kritikpunkte an der Punkteverteilung zu finden sind (vgl. Kapitel 2.2). Nichtsdestotrotz ist es mit dem Charlson Score möglich, aussagekräftige Tendenzen abzuleiten. Während sich der Mittelwert der gesamten Patientenkohorte auf 2,6 beläuft (vgl. Kapitel 3.1.2), waren die Todesfälle deutlich kränker mit einem Mittelwert von 5,8 (vgl. Kapitel 3.1.9). Der Charlson Score weist eine signifikante Altersabhängigkeit über die verschiedenen Altersgruppen auf (vgl. Kapitel 3.2.1), sodass eine kombinierte Verwendung als Alters-Komorbiditäts-Index empfohlen wird (75). Frenkel et. al. sind der Meinung, dass der Charlson Score insbesondere für ältere erwachsene Patienten ein zuverlässiger Indikator für die Mortalität sei (76). Der gleichen Auffassung sind auch Murray et. al., die die explizite Empfehlung geben, für eine Ein-Jahres-Studie in einer Notaufnahme den Charlson Score als Mortalitätsindikator zu verwenden (77).

Um neben dem Charlson Score noch eine Aufschlüsselung über die erkrankten Organsysteme zu erhalten, wurde separat erfasst, welche organischen Vorerkrankungen bei den betroffenen 74% der Patienten relevant waren (vgl. Kapitel 3.1.2). Dabei standen Herz, Niere, Leber und Lunge im Vordergrund, was auf die typischen chronischen Erkrankungen von Notaufnahmepatienten, wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes und Asthma, hinweist (78). Beispielsweise hat sich bei Pneumonie-Patienten eine klare Abhängigkeit der Infektionsrate und der Letalität von den vorliegenden Komorbiditäten gezeigt (79). Dass das Wissen um die Vorerkrankungen so wichtig ist, zeigt auch das Ergebnis dieser Studie, da alle Todesfälle an Vorerkrankungen litten (vgl. Kapitel 3.1.9).

In dieser vorliegenden Studie litten 22% der Patienten an einem Malignom (vgl. Kapitel 3.1.2), sodass der Patientenanteil doppelt so hoch war wie bei Limper et al., die nur einen Anteil von 10,3% hatten (34). Sowohl bei Yamamoto et al. als auch bei dieser vorliegenden Arbeit ergab sich ein höheres Mortalitätsrisiko und damit eine schlechtere Prognose für Patienten mit einem Malignom in der Anamnese (39). Die häufigsten malignen Diagnosen in der Studie am UKR waren Leukämien, Adenokarzinome, Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphome und Multiple Myelome, die klinisch häufig anhand der B-Symptomatik bzw. Fieber auffallen (80). Die erhöhte Körpertemperatur, die auch über einen längeren Zeitraum einen rezidivierenden Verlauf annehmen kann, ist insbesondere für hämatologische Malignome oft der erste Hinweis auf die

Erkrankung (30). Bei der Datenauswertung dieser Studie fiel auf, dass ein Teil der Malignome Erstdiagnosen in der Notaufnahme waren, was die Relevanz des Symptoms Fieber als möglicher Indikator für eine gefährliche Erkrankung demonstriert (81). Wie durch ein malignes Geschehen im Körper Fieber ausgelöst wird, basiert auf der Vermutung, dass Tumorzellen in der Lage sind, Zytokine freizusetzen, die, wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben, über PGE₂ eine Sollwertverstellung im Hypothalamus bewirken (30,82).

Die Tatsache, dass 25% der Patienten in ihrer Anamnese eine Voroperation angeben (vgl. Kapitel 3.1.2), lässt den Rückschluss zu, dass ein postoperatives Fieber keine Seltenheit ist (83). Die Literaturangaben zur Häufigkeit von postoperativem Fieber innerhalb der ersten 48 Stunden nach einem chirurgischen Eingriff bewegen sich in einem sehr großen Intervall von 5% bis 91%, was durch die unterschiedlichen Fieberdefinitionen und Patientenfälle zustande kommt (17,84,85). Als besonders auffällige Eigenschaft des postoperativen Fiebers wird die Neigung zu nichtinfektiösen Fieberursachen (vgl. Kapitel 1.1.4) angesehen (21,86,87).

Das UKR ist als Universitäres Transplantationszentrum bekannt und besonders auf Leber- und Nierentransplantationen spezialisiert (88). Dies zeigt sich daran, dass unter den 33 organtransplantierten Patienten 19 Leber- und 12 Nierenspenden waren (vgl. Kapitel 3.1.2). Warum gerade nach Transplantationen häufig Fieber auftritt, kann zum einen daran liegen, dass sich die Grunderkrankung des Patienten episodentartig verändert (29). Zum anderen können medizinische Eingriffe chirurgischer oder medikamentöser Art zu einer Fieberreaktion führen (29). Chang et al. belegen mit ihrer Studie bei Lebertransplantierten, dass hauptsächlich Infektionen Fieber verursachen (89). Alle Probanden dieser Studie erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus und Prednisolon (89), welche auch in dieser vorliegenden Arbeit als häufige Medikation erfasst wurden (vgl. Kapitel 3.1.2).

Der immunsupprimierte Patientenanteil dieser Studie lag mit 22% (vgl. Kapitel 3.1.2) fast doppelt so hoch wie bei der niederländischen Untersuchung von Limper et al. mit 14,1%, die eine Assoziation von Immunsuppression und Antibiotikagabe bzw. stationäre Aufnahme und längerem Krankenhausaufenthalt feststellen konnten (34). Die erhöhte Infektionsgefahr unter Immunsuppression muss unbedingt bedacht werden, auch wenn sich Krankheitssymptome kaum oder nur verzögert zeigen (26,90). Erleiden immunsupprimierte Patienten eine Sepsis, geht ein

erhöhtes Mortalitätsrisiko einher (91). Fieber tritt auch immer wieder bei Patienten mit Chemotherapie auf, was sich an dem Patientenanteil von 11% in dieser Studie belegen lässt (vgl. Kapitel 3.1.2) und zumeist mit dem Entstehen einer febrilen Neutropenie begründet wird (92).

Reiseanamnese

Patienten mit positiver Reiseanamnese begeben sich am häufigsten aufgrund von Fieber in ärztliche Behandlung (93). FUO und Malaria stehen dabei an vorderster Stelle der Diagnosen, gefolgt von fieberhafter Diarrhoe, Atemwegsinfekten und Dengue-Fieber (93). Die Ergebnisse einer retrospektiven Studie zeigen, dass erkrankte Reiserückkehrer hauptsächlich aus den Regionen subsaharisches Afrika, Südostasien und Teilen Amerikas stammen (94). Dies spiegelt (europäische Reisende ausgenommen) auch das Resultat vorliegender Arbeit wider, wobei in der Notaufnahme am UKR mehr Patienten nach Rückreise aus Südostasien als aus Afrika aufgenommen wurden (vgl. Kapitel 3.1.3). Laut RKI sind Reiseerkrankungen bei Männern mehr als doppelt so häufig wie bei Frauen (95). Dies kommt dem Verhältnis, welches in Kapitel 3.1.3 aufgezeigt wurde, sehr nahe. Vermutlich haben Männer ein anderes Reise- und Präventionsverhalten und kehren gehäuft aus Malaria-Endemiegebieten zurück (95). Das RKI gibt einen unterschiedlichen Altersgipfel der männlichen (30 bis 49 Jahre) und weiblichen (20 bis 24 Jahre) Reisenden an (95). In vorliegender Studie am UKR ist dies nicht der Fall. Hier ist der Mittelwert der Altersangaben bei beiden Geschlechtern nahezu identisch und im mittleren Alter bei knapp 40 Jahren anzusiedeln (vgl. Kapitel 3.1.3).

4.1.3. Logistisches Management

Saisonale Verteilung

Shimoni et al. legen mit ihrem Artikel dar, dass mit dem Auftreten von Fieber Influenza-Zeiträume detektiert werden können (96). Auch in dieser vorliegenden Studie stimmt der Patientenpeak im Wintermonat Februar mit der höchsten Anzahl an Influenza-Fällen überein (vgl. Kapitel 3.1.4). Auch wenn der Begriff „Peak Influenza Season“ in der Literatur gebräuchlich ist (97), gibt es je nach Studienort und Durchführungsjahr unterschiedliche Ergebnisse, wie diese vom Zeitraum und -umfang einzuordnen ist (98). So kann es sein, dass die Influenza-Zeit schon sehr früh im Oktober beginnt und relativ lange andauert oder dass die Influenza-Fälle auf wenige Wochen am Jahresanfang beschränkt sind (96,98). Für Europa ist ein Influenza-Peak im Januar und Februar typisch (98).

Management in der Notaufnahme

In der Notaufnahme wird dem Zeitmanagement eine wichtige Rolle als Qualitätsindikator zugeschrieben (99,100). Insbesondere die Wartezeit in einer Notaufnahme ist vielerorts Nährboden für Konfliktpotenzial (101). Dadurch, dass keine terminliche Steuerung des Patientenzulaufs erfolgt, ist die Auslastung einer Notaufnahme nicht vorhersehbar (44). Mit Triage-Systemen, wie dem ESI (vgl. Kapitel 1.1.6), wird versucht, eine Behandlungsreihenfolge festzulegen, sodass schwerkranke Personen zuerst behandelt werden (102). Allerdings stößt dieses Vorgehen mitunter auf Unverständnis. Manche Patienten vermissen die Transparenz der Triage und werden bei sehr langen Wartezeiten unzufrieden (103). Die Akzeptanz für eine adäquate Wartezeit liegt bei 30 Minuten (100,103), was bei der Durchschnittswartezeit am UKR mit 16 Minuten gegeben war (vgl. Kapitel 3.1.4). Eine viel diskutierte Ursache von langen Wartezeiten ist das als „Overcrowding“ bekannte Phänomen (104), was sich auf die Qualität der Patientenversorgung auswirkt und zu einem schlechteren Outcome führen kann. In diesem Sinne wäre es sehr wichtig, sowohl die Patienten als auch das NA-Personal zu sensibilisieren, dass bei geringer Behandlungsbedürftigkeit auch andere Alternativen außerhalb der Notaufnahme zur Verfügung stehen (101,104–106). Während am UKR im Durchschnitt eine mittlere Behandlungsdringlichkeit mit dem Grad 3,0 bis 3,9 über alle Altersstufen dokumentiert war (vgl. Kapitel 3.2.1), zeigten andere Untersuchungen, dass etwa 30% der NA-Patienten als „rot“ und damit als lebensbedrohlich gefährdet eingestuft wurden (107). Hier kann ein Vergleich allerdings nur mit Vorsicht gezogen werden, wenn es sich um verschiedene Triage-Systeme handelt und in dieser Studie die Fälle mit Grad 1 beim ESI nicht separat analysiert wurden.

Aus den Daten der Fieberfragebögen konnte entnommen werden, dass 24% der Patienten als „erneut aufgenommen“ klassifiziert wurden (vgl. Kapitel 3.1.4). Dagegen begrenzten Knott et al. das Kriterium Wiederaufnahme auf den Zeitraum von 30 Tagen nach Erstvorstellung, sodass sie einen geringeren Anteil von 7,9% an Wiedervorstellungen hatten (32). Insbesondere Frauen stellten sich signifikant häufiger ein zweites Mal vor, wenn die Beschwerden nicht abgeklungen waren (32), was wiederum als geschlechterspezifische Eigenschaft zu deuten ist (vgl. Kapitel 4.1.1). Aber auch im Falle von gesundheitlichen Einschränkungen bei malignen und kardialen Vorerkrankungen war eine signifikant erhöhte Wiedervorstellungsrate zu verzeichnen (32). Studien aus Taiwan haben gezeigt, dass Fieber, neben Bauchschmerzen und Schwindel, zu den Hauptsymptomen gehört, die nach einer Erstvorstellung sehr bald darauf zu einem zweiten Besuch in der Notaufnahme führen können (108–110).

Stationärer Krankenhausaufenthalt

Der Jahresbericht von 2017 gibt Aufschluss darüber, dass das UKR in diesem Jahr über eine Kapazität von 885 Betten verfügte und insgesamt 145.246 ambulante und 34.930 stationäre Patienten betreute (48). Die 471 stationär betreuten Patienten aus vorliegender Studie (vgl. Kapitel 3.1.4) bildeten somit nur einen marginalen Anteil von ca. 1,3% von allen stationären Patienten. Wird das Verhältnis von stationär zu ambulant betrachtet, ergibt sich für das gesamte Krankenhaus ein stationärer Patientenanteil von etwa 19%. Allein auf die NA-Patienten bezogen ergab die vorliegende Studie einen mehr als dreimal so hohen Wert mit 65% (vgl. Kapitel 3.1.4). Im Vergleich dazu resultierte aus den Fieberstudien von Van Laar und Knott eine noch höhere stationäre Aufnahmequote von etwa 72% (32,38), die von Limper et al. mit 87,8% nochmals übertroffen wurde (34). Das bedeutet folglich, dass diejenigen Patienten, die sich über die Notaufnahme vorstellen, häufiger eines stationären Aufenthalts bedürfen (57,99,111).

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 7,6 Tagen aus obigem Ergebnisteil (vgl. Kapitel 3.1.4) entspricht sehr genau dem Schnitt von 7,58 Tagen, der im Jahresbericht von 2017 für das gesamte Klinikum zu finden ist (48). Auch Knott et al. hatten einen sehr vergleichbaren Wert mit 7,2 Tagen (32). Die deutlich niedrigeren Aufenthaltszeiten bei Limper und Van Laar mit 6 bzw. nur 4,6 Tagen sind vermutlich der Tatsache geschuldet, dass diese beiden Autoren kleinere Patientenkohorten mit 213 und 101 Personen untersucht haben und insbesondere Van Laar lediglich einen Untersuchungszeitraum von 4 Wochen eingeschlossen hatte, welcher bei der maximalen Aufenthaltsdauer am UKR mit 89 Tagen gar nicht abgedeckt gewesen wäre (34,38).

Aus der explorativen Statistik in Kapitel 3.2.3 lässt sich ableiten, dass ein stationärer Aufenthalt eher an ein negatives Outcome gekoppelt ist und dass die verstorbenen Patienten signifikant länger im Krankenhaus betreut wurden. Aus den Vergleichsstudien (vgl. Kapitel 1.1.5) ergeben sich weitere Einflussfaktoren: Limper et al. präsentieren die Faktoren höheres Lebensalter, Immunsuppression und eine bestätigte bakterielle Infektion, die signifikant mit einem stationären Aufenthalt assoziiert sind (34). Weiterhin beschreiben Limper et al. die Faktoren weibliches Geschlecht, höheres Alter, Immunsuppression und höhere Temperaturen bei Vorstellung in der Notaufnahme mit einer Assoziation zu einer erhöhten stationären Krankenhausaufenthaltsdauer (34). Anhand der Arbeiten von Van Laar und Knott kann die Altersabhängigkeit der Aufenthaltsdauer bestätigt werden (32,38). Die Geschlechtsabhängigkeit bei Limpers Studie sollte vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass dessen weiblicher Patientenanteil deutlich höher bei

52,1% lag (34) und dem weiblichen Geschlecht generell eine höhere Lebenserwartung zugeschrieben wird (112). Die Faktoren Immunsuppression und höhere Temperaturen stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Knott et al. , die bestimmte Vorerkrankungen als Ursache für eine längere Behandlungsdauer sehen (32).

Behandlung auf Intensivstation

In vorliegender Forschungsarbeit ergab sich ein Patientenanteil von 13%, der intensivpflichtig wurde (vgl. Kapitel 3.1.4). Bei Limper und Knott waren es kleinere Anteile von 8,5% bzw. 6,1% (32,34). Davon abzugrenzen sind die Studien von Laupland und Sundén-Cullberg, die ausschließlich Intensivpatienten analysiert haben (25,33,37). Sie hatten mittlere Intensivaufenthalte von 3 bzw. 13 Tagen (33,37), während am UKR durchschnittlich nur 0,7 Tage eine Betreuung auf Intensivstation nötig war (vgl. Kapitel 3.1.4). Young et al. belegen, dass diejenigen Fieberpatienten, die auf einer Intensivstation sterben, längere Behandlungszeiten beanspruchen, während die überlebenden Patienten von kürzeren Aufenthaltszeiten profitieren (113). Durch die Analyse des kombinierten Endpunktes, der Tod und Intensivaufenthalt in Beziehung setzt, werden in Kapitel 3.2.3 ebenfalls einige Variablen aufgefunden, die das vermehrte negative Outcome von schwerkranken Patienten auf Intensivstation wiedergeben.

Grundsätzlich besteht in der Literatur Einigkeit, dass das Symptom Fieber sehr häufig mit einem Intensivaufenthalt in Zusammenhang steht und als Begleitphänomen unterschiedlicher infektiöser und nichtinfektiöser Krankheiten auftreten kann (12,21,86,87,113–116). Auch wenn von einigen Autoren Fieberstudien zu Intensivpatienten durchgeführt wurden (25,33,37,83,86,114), findet sich immer wieder die Kritik, dass der Bedarf an systematischen Untersuchungen zur Epidemiologie von Fieber in der Intensivmedizin noch nicht ausreichend abgedeckt ist (12,21). Eine Übersicht über bestehende Studien belegt, dass Fieberpatienten auf Intensivstation mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko rechnen müssen (21,25,33,83,86,114), was auch aus der vorliegenden Arbeit hervorgeht und sich an dem negativeren Outcome und der geringeren Überlebenschancen bei einem Intensiv-Aufenthalt zeigt (vgl. Kapitel 3.2.3). Dagegen zeigt die schwedische Studie von Sundén-Cullberg et al., dass Sepsispatienten auf Intensivstation bessere Überlebenschancen haben, wenn die Patienten vorher in der Notaufnahme Fieber aufwiesen und die Behandlungsstrategie dementsprechend darauf abgestimmt wurde (37). Dieses Ergebnis soll ein wichtiger Motivationsgrund sein, die genaue Fieberursache herauszufinden (vgl. Kapitel 3.1.7), um eine bessere Überlebensprognose für die Patienten zu erzielen.

Überweisungen und Verlegungen

Patienten stellen sich zu einem Großteil selbst in der Notaufnahme vor oder werden von einem niedergelassenen Arzt an die Notaufnahme verwiesen (57,105,117). Bei 12% aller Patientenfälle wurde eine Überweisung von einem anderen Krankenhaus registriert (vgl. Kapitel 3.1.4). Die Standorte, von denen aus Patienten an das UKR zuverlegt wurden, entsprechen hauptsächlich den Krankenhäusern, die mit dem UKR vertraglich kooperieren (118). Genauso verhält es sich mit dem Patientenanteil von 16%, der zur Weiterbehandlung vom UKR nach extern verlegt wurde (vgl. Kapitel 3.1.4), um beispielsweise an den ausgelagerten Lehrstühlen für Psychiatrie, Urologie oder Gynäkologie versorgt zu werden (118). Demnach kann festgehalten werden, dass das UKR zwar ein medizinisches Zentrum im ostbayerischen Raum darstellt, aber dennoch mit vielen anderen regionalen Krankenhäusern gut vernetzt ist (57,118).

Fachrichtungen

Die Ergebnisse aus Kapitel 3.1.4 demonstrieren, dass Fieberpatienten hauptsächlich das Fachgebiet der Inneren Medizin beanspruchen, welches am UKR in einzelne Abteilungen gegliedert ist. Die Innere Medizin 1 umfasst die Fachbereiche Infektiologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Immunologie (119). Des Weiteren gibt es die Innere Medizin 2, die ihren Fokus auf die Kardiologie und Pneumologie richtet (120), und die Innere Medizin 3, die sich mit hämato-/onkologischen Fragestellungen beschäftigt (121). Dass die Innere Medizin und die Chirurgie zu den am stärksten frequentierten Fachbereichen gehören (vgl. Kapitel 3.1.4), zeigt sich auch in anderen deutschen und schweizerischen Notaufnahmen (107). Wie genau die Fachrichtungen der Behandlungssparten unterteilt werden, ist je nach Studie sehr verschieden. Während dies am UKR genau festgehalten wurde, ordneten Mogensen et al. ihre Patienten lediglich den Hauptkriterien medizinisch oder chirurgisch zu (36). Limper et al. spezialisieren sich auf nicht-chirurgische Patientenfälle und benennen auch sehr genau ihre Teilbereiche der Inneren Medizin, die Gastroenterologie, Kardiologie, Pulmologie, Rheumatologie, Neurologie und Intensivmedizin (34). Die beiden Studien von Laupland et al. teilen in größere Gruppen auf, indem sie die medizinische Sparte entweder von der geplant oder ungeplant chirurgischen abgrenzen (33) oder zusätzlich in die kardial bedingte, anderweitig chirurgische und traumato-/neurologische Richtung differenzieren (25). Anhand der Studie am UKR lässt sich ablesen, dass bei den meisten Patienten die Expertise eines Fachgebietes ausreicht (vgl. Kapitel 3.1.4). Dies entspricht auch dem Verständnis von einer interdisziplinären Notaufnahme, in der gebietsübergreifend professionell gearbeitet wird (107,122) und bei Bedarf dennoch Spezialisten, wie etwa aus der HNO oder MKG, hinzugezogen werden können (57).

4.1.4. Diagnostik und Therapie

Blutkulturen

Bei den mikrobiologischen Untersuchungsmedien nehmen die Blutkulturen einen wichtigen Stellenwert ein, die bei einem Patientenanteil von 57,4% angelegt wurden (vgl. 3.1.5). Bei Van Laar et al. war dies lediglich bei 44,6% der Fall, wobei auch nur etwa 10% als positiv getestet hervorgingen (38). Limper und Knott hatten hingegen eine sehr hohe Durchführungshäufigkeit von 97,7% bzw. 88% (32,34). Während in der Studie am UKR ein positiver Befund in 18,2% der Fälle auftrat (vgl. Kapitel 3.1.5), hatten Limper et al. anfangs eine positive Quote von 24,3%, die sich allerdings nach Abzug der vermuteten Kontaminationen auf 19,7% verringerte und somit dem Ergebnis vom UKR durchaus nahe kommt (34). Demzufolge scheint die Frage berechtigt, welches Ausmaß an Blutkulturdiagnostik sinnvoll ist. Limper et al. vertreten die Ansicht, dass nur durch intensive Diagnostik aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können (34). Konträr dazu äußern sich Kelly et al., die eine Reduktion der Blutkulturen fordern, weil der Kostenfaktor, die Zeitverzögerung bis zum Ergebnis und die Positivrate ihrer Meinung nach nicht im Verhältnis zum akuten Behandlungsbedarf in der Notaufnahme stehen (123). Als Kompromisslösung schlagen DeWitt et al. vor, Blutkulturen im Falle eines septischen Geschehens anzulegen oder wenn die Option besteht, die therapeutischen Maßnahmen zu optimieren (26). Nicht nur in dieser vorliegenden Studie waren *E. coli* und *S. aureus* die häufigsten Befunde, auch andere Autoren, die sich speziell mit Bakteriämien beschäftigt haben, bestätigen dies (124,125). Von daher ist es umso wichtiger, dass durch Blutkulturen die Möglichkeit geschaffen wird, beispielsweise Infektionen mit *S. aureus* rechtzeitig zu identifizieren, die nicht selten zu einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten führen (26,124). Auch Long et al. empfehlen, dass Blutkulturen in der Notaufnahme zwar mit Bedacht angeordnet werden sollten, aber dennoch zur Ursachenfindung, wie bei Vorliegen eines FUO, sinnvoll eingesetzt werden können (126). Als optimaler Behandlungsablauf wäre anzustreben, dass die Antibiotikagabe erst nach Erhalt der Testergebnisse der Blutkulturen stattfindet und somit eine zielgerichtete medikamentöse Therapie erfolgt (125–127).

Urinkulturen

Gemäß den Leitlinien der „American Urological Association Education and Research“ sollten Urinkulturen untersucht werden, wenn ein Verdacht auf einen Harnwegsinfekt besteht (128). Besonders bei Frauen wird eine Häufung von Harnwegsinfektionen beobachtet (129), was auch die erhöhte Anzahl an positiven Urinkulturen bei weiblichen Patienten in Kapitel 3.2.2 belegt.

Die Liste des gefundenen Keimspektrums (vgl. Kapitel 3.1.5) wird von dem Bakterium *E. coli* angeführt, welches bevorzugt mit Harnwegsinfekten in Zusammenhang steht (130). Auch Limper et al. bestätigen dies, die wie am UKR, den *E. faecalis* als zweithäufigstes Bakterium in den Urinkulturen nachweisen konnten (34). Die Verwendung von Urinteststreifen kann als Voruntersuchung angesehen werden, um bei positivem Ergebnis für Leukozyten und Nitrit, was eine antibiotische Therapie erfordern würde (129), eine mikrobiologische Untersuchung mit Urinkulturen zusätzlich in Auftrag zu geben (131). Von dem Vorgehen, Urinkulturen ohne konkrete symptomatische Anhaltspunkte zu testen, wird abgeraten, weil die Ergebnisqualität als wenig hilfreich eingestuft wird (128,131,132). Genauso wie die Blutkulturen sind Urinkulturen ein Diagnostikhilfsmittel, auf dessen Ergebnis gewartet werden muss und daher eine akute Notfallbehandlung schon vorher erfolgen kann (128).

Weitere mikrobiologische Verfahren

Bei Limper et al. wird auf Stuhlproben Bezug genommen, in denen das Vorkommen von *Clostridium difficile* nachgewiesen werden konnte (34). Dasselbe konnte am UKR, wenn auch in sehr geringer Anzahl, ebenfalls festgestellt werden (vgl. Kapitel 3.1.5). Der Nachweis von *Clostridium difficile* ist für eine Klinik sehr wichtig, um das Hygiene-Management und die entsprechende Behandlung der betroffenen Patienten darauf abstimmen zu können (133).

Eine Rachenspülwasser-Untersuchung eignet sich als Methode, um auf Influenza testen zu können (134), was die positiven Ergebnisse aus Kapitel 3.1.5 vor Augen führen. Bis zu 48 Stunden nach Ausbruch der Symptome kann dann das Medikament Oseltamivir zur antiviralen Therapie eingesetzt werden (134), was in dieser Studie bei immerhin 5% der Patienten der Fall war (vgl. Kapitel 3.1.6).

Aus der Studienlage geht hervor, dass bronchoalveoläre Lavagen bei Verdacht auf eine ambulant erworbene Pneumonie sehr aufschlussreich sind und häufig einen Hinweis auf vergrünende Streptokokken geben können (135), welche auch in Kapitel 3.1.5 als Auffälligkeit notiert sind.

Laborwerte

Die Entzündungsparameter Leukozytose, CRP und PCT werden standardisiert bei einem Infektionsverdacht erhoben (136,137). Der gefundene Mittelwert der Leukozytenzahl mit 11,0/nl (vgl. Kapitel 3.1.5) ist vergleichbar mit dem Ergebnis von Limper et al., die in ihrer Fieberstudie einen mittleren Wert von 11,8/nl berechneten (34). Van Laar et al. hatten dagegen einen deutlich höheren Mittelwert von 15,7/nl (38). In einer Studie zu Bakteriämien konnte im Falle einer

Neutropenie eine Korrelation zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko festgestellt werden (138). Hingegen wird bei Knott et al. davor gewarnt, dass bei septischen Patientenfällen mit überschießender Leukozytenzahl das Mortalitätsrisiko ansteigt (32). In Anbetracht dieser gegenläufigen Tendenz wäre eine weitere genaue Untersuchung zur Beurteilung der Bedeutung der Leukozytenzahl sinnvoll, da die aktuelle Studie am UKR an diesem Punkt an ihre Grenzen stößt.

Das mittlere CRP von 70,0 mg/l war in dieser hier vorliegenden Studie deutlich erhöht (vgl. Kapitel 3.1.5), wurde aber von Mittelwerten aus anderen Studien mit 85,0 bzw. 112 mg/l nochmal übertroffen (34,38). Da der CRP-Wert normalerweise nach vier bis sechs Stunden als Reaktion auf einen Entzündungsreiz ansteigt, wurde ein signifikanter Zusammenhang von einem erhöhten CRP-Wert und bakteriellen Infektionen erst nach einem Zeitintervall von zwölf Stunden nach Fieberbeginn nachgewiesen (26,139). Die Nützlichkeit der CRP-Bestimmung bei einer Sepsis wird zum Teil auch infrage gestellt (26,138). Wester et al. haben zwei Patientengruppen mit einem CRP von über 80 mg/l und einem CRP von über 200 mg/l miteinander verglichen, wobei nur die Höchstwerte über 200 mg/l Einfluss auf die Mortalität nahmen (138). Auch bei der Datenauswertung am UKR wurde ein Fokus auf die Patienten mit einem CRP über 200 mg/l gelegt, woraus sich zu einem Drittel septische Diagnosen ablesen ließen (vgl. Kapitel 3.1.5). Póvoa et al. empfehlen mehrfache CRP-Tests bei der Behandlung von Sepsispatienten, um den antibiotischen Therapieerfolg und die Prognose der Patienten zu validieren (140).

Beim Entzündungsmarker Procalcitonin sprechen höhere PCT-Werte eher für eine systemische bakterielle Infektion und niedrigere PCT-Werte für ein lokales Entzündungsgeschehen (26,141). So finden sich in der Literatur Studien, die PCT-Werte zur Abwägung einer antibiotischen Therapie herangezogen haben (20,142) und Untersuchungen dazu, dass PCT-Werte wertvolle Hinweise bei Infektionen unter einer malignen Grunderkrankung liefern können (141). Letzteres schien auch auf die Patienten dieser Studie zuzutreffen (vgl. Kapitel 3.1.5). Kruif et al. sind sogar der Meinung, dass das PCT bei der Diagnostik von Infektionen ein etwas besserer Indikator als das CRP sei (143).

Die weiteren Laborparameter dieser Studie hatten das Ziel, Hinweise auf bestimmte Erkrankungen und Geschlechtsabhängigkeiten zu geben und als Prognosefaktoren für das Outcome zu dienen. So waren GOT, GPT und Bilirubin wie zu erwarten mit Lebererkrankungen und

Kreatinin, GFR und Harnstoff mit Nierenerkrankungen assoziiert (vgl. Kapitel 3.1.5). Zusammen mit dem MCV wiesen die eben genannten Parameter eine Geschlechtsabhängigkeit auf, auf die in Kapitel 4.2 eingegangen wird. Das Laktat aus der BGA war wie die Kreatinin- und Harnstoffwerte prädestiniert für ein negativeres Outcome im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt, der einen Aufenthalt auf einer Intensivstation voraussetzte (vgl. Kapitel 3.2.3). Erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte stehen im Zusammenhang mit Nierenversagen, was mit einer hohen Krankenhaussterblichkeitsrate assoziiert ist (144). Der Laktatwert wird hingegen kontrovers diskutiert. Sundén-Cullberg et al. haben erhöhte Laktatwerte nur bei nicht febrilen Patienten festgestellt (37) und Drumheller et al. verbinden mit der Bestimmung der Laktat-Clearance eine verringerte Mortalitätsrate (145).

Antibiotische Therapie

„Antibiotic Stewardship“ beginnt in der Notaufnahme, um zu gewährleisten, dass eine adäquate Antibiotikatherapie möglichst früh einsetzt (146). So erhielten 52% der Patienten dieser hier vorliegenden Studie direkt in der Notaufnahme eine antibiotische Therapie (vgl. Kapitel 3.1.6). Am UKR wurden zu verschiedenen Infektionsgeschehen, wie zum Beispiel Blutstrom- oder Harnwegsinfektionen, Behandlungsschemata veröffentlicht (146). Die im jeweiligen Krankheitsfall empfohlenen Antibiotika spiegeln sich qualitativ in der in Kapitel 3.1.6 angeführten Abbildung zur Antibiotikaverteilung wider, was auf eine praktische Umsetzung der Schemata hindeutet. Des Weiteren weisen die Handlungsanweisungen darauf hin, dass das antibiotische Notfallmanagement auf Infektionen ausgerichtet ist, die in vorliegender Studie auch den Großteil der Fieberursachen ausmachten (vgl. Kapitel 3.1.7). Hitzenbichler et al. räumen ein, dass die Notaufnahme einem zeitlichen Druck ausgesetzt ist, sodass ein Antibiotikum lediglich basierend auf Erfahrungswerten gegeben werden kann, um im Notfall ein Patientenleben zu retten (146). Dass durch Laboranalysen bzw. aufgrund des weiteren Krankheitsverlaufs eine Antibiose umgestellt werden muss, ist möglich (146). Wie in Kapitel 3.1.6 aufgezeigt, bekam ca. ein Drittel der Behandelten eine zweifache antibiotische Therapie. Inwiefern das erste Mittel mit dem zweiten zusammenhängt oder welche Wirkstoffklassen in Kombination gebracht wurden, war nicht Gegenstand der Untersuchung. Auch Limper et al. kennen die Problematik der Verordnung von Antibiosen in der Notaufnahme (34). Einerseits muss eine Behandlungsstrategie entworfen werden, um im Falle einer bakteriellen Infektion frühzeitig einzugreifen. Andererseits wird durch eine zu häufige Verschreibung das Problem der Antibiotikaresistenzen verschärft (34). Während in der Studie am UKR insgesamt 74% der Patienten antibiotisch

therapiert wurden (vgl. Kapitel 3.1.6), hatte Limpers Studie einen noch höheren Patientenanteil von 87,8% mit antibiotischer Therapie (34).

4.1.5. Ursachenkomplex von Fieber

Schwerpunkt Infektiologie

Fieber zählt zu den klassischen Symptomen einer Infektion (138). Auch in dieser Studie nehmen Infektionen mit 86,4% eine Vorreiterrolle im Fiebergeschehen ein (vgl. Kapitel 3.1.7). Van Laar et al. hatten zu 75% eine infektiöse Fieberursache bei Aufnahme und zu 63% bei Entlassung der Patienten (38). Dass bei Entlassung ein geringerer Prozentsatz auftaucht, liegt daran, dass sich manche Verdachtsdiagnosen bei der weiteren Diagnostik nicht immer bestätigen, wie es in der Studie am UKR bei 22% aller Fälle vorkam (vgl. Kapitel 3.1.8). Eine interessante Aufschlüsselung von Infektionen ist der Arbeit von Limper et al. zu entnehmen. Sie gruppieren die Patientenfälle nach bestätigter oder vermuteter bakterieller Infektion (34). Genauso werden virale Infektionen unterteilt und separat davon die Gruppen nichtbakteriell/nichtviral und nichtinfektiös unterschieden (34). In der letzten Kategorie nichtinfektiös haben sie ihre neun Patientenfälle zusammengefasst (34), die am UKR in die Einzelkategorien Hämato-/Onkologie, Allergologie und Rheumatologie aufgeteilt wurden. Aufsummiert hatte die Fieberstudie am UKR in diesen drei Bereichen 33 Patienten (vgl. Kapitel 3.1.7), sodass die Ergebnisse zwar im einstelligen unteren Prozentbereich lagen, aber für den Leser Aufschluss geben können, welche Bereiche bei nichtinfektiösen Fieberursachen tangiert wurden.

Für eine unklare Fieberursache oder für eine Ursache, die einen sehr seltenen Krankheitsverlauf hatte und in der Folge zu Fieber führte, wurde am UKR die Kategorie unklar/Sonstiges eingeführt. Bei 16% der Patienten war keine Fokussierung auf eine Körperregion möglich, was mit dem Patientenanteil von 13,6% bei Limper et al. vergleichbar ist, die für diese Patientengruppe auch keinerlei Anhalt auf eine diagnostische Richtung eruieren konnten (34).

Fokussuche

Bei Fieber muss an ein immens großes Spektrum an Differentialdiagnosen gedacht werden (26). Audebert et al. verglichen im Jahr 2007 häufige Infektfokusse von Sepsispatienten aus dem UKR mit anderen Studien (147). Bereits damals kristallisierten sich allem voran der Respirati-

onstrukt, danach das Abdomen und primäre Bakteriämien als Schwerpunkte heraus (147). Ähnlich verhält es sich in dieser hier vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse zeigen, dass das respiratorische System mit 26% die Häufigkeitsverteilung der Fieberfokuse nach wie vor anführt (vgl. Kapitel 3.1.7). Diese Vorreiterrolle steht im Einklang mit der Studie von Limper, die in obere (27,2%) und untere (9,4%) Infektionen des Respirationstraktes unterscheidet (34). Auch Yamamoto et al. haben an erster Stelle Pneumonien stehen, gefolgt von Harnwegs-, Haut- und Weichteilinfektionen sowie Infektionen im Abdomen (39), was der Verteilung der Fieberfokuse in Regensburg sehr ähnelt (vgl. Kapitel 3.1.7), genauso wie in der Studie von Van Laar. Dort wurden die Fieberursachen nach respiratorischer, HNO-, Urin- und Gastroenteritis-Problematik unterschieden (38). Eine Hilfestellung für die Abklärung der häufigsten Infektionsherde in der Notaufnahme geben Long et al. mit der Merkhilfe „LUCCAASS“, in der die englischen Anfangsbuchstaben von Lunge, Urin, ZNS, Kardial, Abdomen, Arthritis, Haut und Wirbelsäule zusammengefügt sind (148). Als Hauptursachen für Infektionen in Notaufnahmen gelten hier also respiratorische Infekte und Harnwegsinfekte (148). In anderen Veröffentlichungen und speziell bei den Sepsispatienten wird an erster Stelle zwar auch der Respirationstrakt genannt, aber an zweiter Stelle folgen abdominelle Infektionen (136,149), so wie es aus Kapitel 3.1.7 mit einem Anteil von 13% hervorgeht. Gemeinsam mit den Harnwegsinfekten nehmen die Haut- und Weichteilinfektionen, denen in der klinischen Praxis eine wichtige Bedeutung bei der Erkennung und Behandlung zugeschrieben wird (137), mit jeweils 11% den dritten Platz ein (vgl. Kapitel 3.1.7).

Eine komplett andere Einteilung der Fieberursachen nehmen Laupland et al. vor: Dadurch, dass sie eine reine intensivmedizinische Patientenanalyse durchführen, berufen sie sich auf die diagnostischen Aufnahmekriterien für die jeweilige Intensivstation und unterteilen in traumatologisch/neurologische, chirurgische, kardiale und allgemeinmedizinische Patientenfälle. Die größte Inzidenz für Fieber lag über alle Altersgruppen verteilt bei der traumatologisch/neurologischen Gruppe. (25)

Des Weiteren existieren auch Aussagen wie die von der australischen Autorin McGugan, dass eine Sepsis am häufigsten dazu führt, dass sich Patienten mit Fieber in der Notaufnahme vorstellen. Ihr liegt es am Herzen, dass bei einer Hyperpyrexie differentialdiagnostisch zur Sepsis auch nichtinfektiöse Fieberursachen (vgl. Kapitel 1.1.4), wie das Phänomen eines Hitzschlages, das maligne neuroleptische Syndrom, Arzneimittelwirkungen, das Serotonin-Syndrom und eine überschießende Schilddrüsenfunktion, in Erwägung gezogen werden. (35)

Bei allen Anstrengungen, die Fieberursache zu benennen, sollte von Seiten des behandelnden Teams erkannt werden, ob sich der Fieberverlauf ohne größere Komplikationen regeln lässt oder ob die Gefahr einer schwerwiegenden Erkrankung besteht. Als „Red Flags“ werden Symptome bezeichnet, die zu schnellem Handeln aufrufen (20). Dazu zählen entweder die konventionellen Kriterien für eine Sepsis oder eine charakteristische Symptomatik eines akuten Abdomens, Beeinträchtigung des Bewusstseins oder eine intensive Schmerzsymptomatik (20). Diesbezüglich wird eine Verwendung des SOFA-Scores (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment“) empfohlen, der in der qSOFA-Variante die Atemfrequenz, Bewusstseinsveränderungen und Blutdruck bemisst und davon ausgehend ein Sterblichkeitsrisiko prognostiziert (90,136). Seit dieser internationalen Empfehlung aus dem Jahr 2016 wird eine Sepsis als lebensbedrohliche Organfehlfunktion definiert, mit der ein Organismus auf eine Infektion inadäquat reagiert (136,150).

Diagnosesicherheit

De Witt et al. weisen darauf hin, dass das Krankheitsbild einer Sepsis nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit Fieber stehen muss (26). Insbesondere ältere oder immunsupprimierte Patienten können einen atypischen Krankheitsverlauf haben (26). Von daher ist es schwierig, gleich bei Vorstellung in der Notaufnahme die exakte Diagnose zu benennen. Nichtsdestotrotz wurde bei 78% der Patienten eine Übereinstimmung von Anfangs- und Entlassdiagnose erreicht (vgl. Kapitel 3.1.8). Dormann et al. setzen die diagnostische Übereinstimmung ($d\ddot{U}$) mit der Aufenthaltsdauer in Beziehung und berechnen daraus die diagnostische Effizienz ($dEff$) anhand nachfolgender Formel (99):

$$dEff = \frac{100}{\text{Aufenthaltsdauer in min}} * d\ddot{U}$$

In Erlangen rechnen sie mit einer diagnostischen Übereinstimmung von 71% und einer mittleren Aufenthaltsdauer von 116 Minuten, sodass eine diagnostische Effizienz von 0,61/min resultiert (99). Für Regensburg ergibt die Rechnung mit den Parametern 78% und 396 Minuten (entsprechen 6,6 Stunden) eine diagnostische Effizienz von etwa 0,20/min. Dies mag auf den ersten Blick deutlich ineffizienter aussehen, aber in der Auswertung von Dormann et al. fallen Patienten mit möglichen Begleiterscheinungen von Fieber, wie respiratorische Insuffizienz, Volumenmangel und Störungen im Elektrolyt-, Wasser- und Säure-/Base-Haushalts, ebenfalls in diagnostische Effizienzbereiche zwischen 0,16/min und 0,37/min (99). Demzufolge lässt das den Rückschluss zu, dass die diagnostische Übereinstimmung bei Fieber verhältnismäßig gut

und damit qualitativ hochwertig ist, aber für die umfangreiche Diagnostik ausreichend Zeit benötigt wird, was sich letztendlich in der Aufenthaltsdauer und der diagnostischen Effizienz bemerkbar macht.

Dass sich Diagnosen im Laufe des Krankenhausaufenthaltes möglicherweise ändern, kann unterschiedliche Gründe haben: Zum einen haben die Patienten laut Literaturangaben zu zwei Drittel unspezifische Symptome, die die Diagnosefindung erschweren (151). Zum anderen werden manche Symptome in der Notaufnahme nicht sofort entdeckt oder entwickeln sich erst im Laufe eines stationären Aufenthalts (151). So ist es zu erklären, dass bei denjenigen Patienten, die gestorben sind, nur noch eine diagnostische Übereinstimmung von 39% anstelle von 79% bei den Überlebenden zu erreichen war (vgl. Kapitel 3.2.3). In der Notaufnahme wird versucht, möglichst frühzeitig eine korrekte Diagnose offenzulegen (151). In dieser Studie konnte zu 37% eine sehr wahrscheinliche Diagnose und zu 34% eine Verdachtsdiagnose gestellt werden (vgl. Kapitel 3.1.8). Auch Limper et al. unterteilen ihre bakteriell und viral begründeten Diagnosen in solche, die sie bestätigen konnten und solche, bei denen eine Vermutung existierte (34). Sowohl die bestätigten als auch die Verdachtsfälle von Limper et al. ergeben aufaddiert jeweils den gleichen Anteil von 39,4% (34), sodass die Größenordnung mit den Ergebnissen vom UKR vergleichbar ist. In solchen Fällen, in denen keine Fieberursache in der Notaufnahme ausfindig gemacht werden kann, was in dieser Studie bei 28% der Fieberpatienten zutraf (vgl. Kapitel 3.1.8), sollten unbedingt weitere Untersuchungen angestrebt werden (29).

Mortalitätsrate

Beim Vergleich der Mortalitätsraten mit anderen Standorten fällt auf, dass das UKR mit 4,3% (vgl. Kapitel 3.1.9) im mittleren bis unteren Bereich anzusiedeln ist. Knott et al. hatten bei ihrer australischen Studie lediglich eine Mortalitätsrate von 3,6% (32) und bei Limper et al. in den Niederlanden starben 4,2% der Patienten (34). Aus der japanischen Studie von Yamamoto resultierte ein etwas höherer Anteil an Todesfällen mit 9,6% (39). Davon abzugrenzen sind die Analysen, die ausschließlich Intensivpatienten umfassen, wie die kanadische Studie von Laupland et al. mit einer ähnliche Mortalitätsrate von 9% (25). Bei den Forschungsarbeiten aus Frankreich und Schweden war die Krankenhaussterblichkeit als Ganzes inbegriffen, was relativ hohe Mortalitätsraten von 18% bzw. 24,7% zur Folge hatte (33,37).

Letztendlich zeigt dieser erste große Themenblock anhand der Diskussion der Patientenergebnisse, dass die Fieberpatienten am UKR Abbild einer bunt gemischten Bevölkerung sind, in der eine detaillierte Anamnese, die Ausschöpfung verschiedener diagnostischer Mittel und die Kenntnis um das facettenreiche Spektrum an Fieberursachen die Basis dafür bilden, dass in der Notaufnahme eine bestmögliche Betreuung sichergestellt wird. Die Frage nach der Prognose aus Forschungsfrage 2 kann auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass 95,7% aller Patienten das Fieberleiden überlebt haben (vgl. Kapitel 3.1.9) und somit dem Großteil der Patienten eine gute Prognose zugesprochen werden kann. Dennoch sollte auch die Mortalitätsrate von 4,3% in den Blickpunkt gerückt werden, deren Hintergründe in den folgenden Seiten diskutiert werden.

4.2. Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

In Anknüpfung an die Resultate des Fieber-Fragebogens soll nun explizit auf alters- und geschlechtsabhängige Faktoren eingegangen werden.

Altersabhängige Faktoren

Wie den Angaben des statistischen Bundesamtes zu entnehmen ist, steigt die Lebenserwartung der Bevölkerung zunehmend, wodurch sich das Behandlungsfeld der Geriatrie ebenfalls immer mehr etabliert (152–154). Dementsprechend ergeben sich mit den älteren Patienten auch neue Herausforderungen in der Notaufnahme, wie etwa das Vorliegen einer Polymedikation, akute medizinische Notfälle und mitunter auch körperliche oder geistige Einschränkungen, die die Anamnese erschweren (152).

Außerdem muss bei älteren Erwachsenen mit häufigeren Wiedervorstellungen, einer erhöhten Behandlungsdringlichkeit, einer längeren Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme und der größeren Notwendigkeit einer stationären Betreuung gerechnet werden (34,154). Passend dazu kann auf den Subgruppenvergleich aus Kapitel 3.2.1 verwiesen werden: Auch hier zeigen die höheren Altersgruppen eine höhere Inzidenz für Vorerkrankungen und den Charlson Score. Es wurde häufiger ein Aufenthalt auf einer Intensivstation benötigt, der diagnostische und therapeutische Aufwand war größer und, wie schon erwähnt, mussten die älteren Patienten in der Notaufnahme dringender und länger behandelt werden. Der Prognose von Limper et al. kann zugestimmt werden: Je höher das Lebensalter ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit eines negativen Outcomes (34,138). Die Identifizierung von Infektionen kann sich bei älteren Menschen auch deswegen schwierig gestalten, weil die typische Fiebersymptomatik nur schwach oder gar nicht ausgeprägt sein kann (25,26,138).

Interessant sind die Unterschiede hinsichtlich des Durchschnittsalters bei verschiedenen Patientengruppen in dieser Forschungsarbeit. Während es bei den Reiserückkehrern relativ niedrig bei 39,6 Jahren lag (vgl. Kapitel 3.1.3), waren die ambulant behandelten Patienten im Schnitt 44,5 Jahre alt. Die stationären Patienten lagen eine Dekade darüber bei 54,5 Jahren, gefolgt von den intensivpflichtigen Patienten mit 63,5 Jahren (vgl. Kapitel 3.1.4). Das höchste Durchschnittsalter hatten die verstorbenen Patienten mit 71,7 Jahren (vgl. Kapitel 3.1.9). Aus den Vergleichsstudien lässt sich diese Staffelung mittels einzelner Angaben ebenso ablesen (25,32,33,37,38).

Als Resümee der Altersabhängigkeit bleibt festzuhalten, dass das jeweilige Alter des Patienten großen Einfluss auf die Diagnosefindung und den Behandlungsverlauf nimmt.

Geschlechtsabhängige Faktoren

Bei genauer Betrachtung der geschlechtsabhängigen Faktoren in Kapitel 3.2.2 fällt auf, dass das jeweilige Geschlecht für Vorerkrankungen oder positive Urinkulturen zwar prädestiniert ist, aber dass im Endeffekt kein Einfluss auf die Mortalität gegeben ist. Der signifikante Zusammenhang von Vorerkrankungen oder einem Malignom in der Anamnese beim männlichen Geschlecht lässt sich mit dem Lebensstil in Einklang bringen (59). Ebenso gilt für Frauen, die aufgrund ihrer Anatomie besonders anfällig für Harnwegsinfekte sind (155), dass dadurch signifikant mehr Urinkulturen erforderlich sind.

Dass bei Männern signifikant höhere Temperaturen gemessen wurden, kann daran liegen, dass die männlichen Patienten dazu neigen, erst bei deutlicher Ausprägung ihrer Erkrankung ärztliche Betreuung aufzusuchen (156). Aber auch der höhere mittlere Charlson Score von etwa 3 Punkten (vgl. Tabelle 13) kann im Zusammenhang mit einer höheren Temperatur stehen, da eine Multimorbidität durch Medikamenteneinnahme und Vorschädigung mancher Organsysteme zu einer überschießender Immunreaktion führen kann.

Als Beleg dafür, dass labormedizinische Parameter geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen, dient die Auswertung in Tabelle 13. Zwar gelang es nicht, bei allen Parametern eine signifikante Geschlechtsabhängigkeit nachzuweisen, doch die Werte Kreatinin, Bilirubin, GPT, GOT und MCV sind gute Indikatoren dafür, dass durchaus eine Abhängigkeit besteht, was auch schon aus den Referenzbereichen der Klinischen Chemie in Kapitel 3.1.5 hervorgeht. Obwohl die Klinische Chemie einen einheitlichen Normbereich für Harnstoff und PCT vorgibt, ergab die Datenanalyse dieser Studie eine Geschlechtsabhängigkeit für diese beiden Werte. Bei diesem Ergebnis sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Harnstoffwerte mit dem Mittelwert von 44,4 mg/dl eher im oberen Referenzbereich anzusiedeln sind, was möglicherweise durch Patienten mit Erkrankungen im Urintrakt verursacht sein kann. Auch das PCT ist sowohl beim Mittel- als auch beim Medianwert sehr deutlich über der Grenze 0,05 ng/ml und damit in erster Linie ein aussagekräftiger Indikator dafür, dass in der untersuchten Patientenkohorte Entzündungsgeschehen im Sinne von Fieber eine wichtige Rolle spielen.

4.3. Risikofaktoren als Einflussgrößen

In dieser Fieberstudie wurden Risikofaktoren identifiziert, die Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten nehmen (vgl. Kapitel 4.4).

4.3.1. Risikofaktor Vorerkrankungen

Vorerkrankungen bergen, wie die explorative Statistik in Kapitel 3.2.3 beweist, ein hohes Risiko für ein negatives Outcome. Damit verknüpft sind die Faktoren höheres Lebensalter, hohe Punktwerte beim Charlson Score, die sich zum Teil aus schweren malignen Grunderkrankungen ergeben, und eine hohe Behandlungsbedürftigkeit, die gehäuft einen stationären oder sogar intensivmedizinischen Aufenthalt erfordert. Dieser Komplex aus Einzelkomponenten lässt sich schwer abgrenzen, da die Ausrichtung der Studie entscheidend dafür sein kann, welche Ausgangsvariablen definiert und welche Zusammenhänge erforscht werden (157). Beispielsweise präsentieren Wester et al. in ihrer Arbeit über Bakteriämien drei Kaplan-Meier-Kurven, die sie von den Einflussfaktoren Alter, Organversagen und Bakterientyp abhängig machen (138). Die beiden ersteren bezeugen eine signifikante Korrelation zur Überlebenswahrscheinlichkeit (138). Dies steht im Einklang zur Studie am UKR, in der Vorerkrankungen, welche als altersabhängig gelten (vgl. Kapitel 3.2.1), das Überleben beeinflussen (vgl. Kapitel 3.2.3).

Auch Limper et al. erkennen den Einfluss des Lebensalters auf die Mortalität (34). Was sich allerdings bei diesem Studienvergleich in unterschiedliche Richtungen bewegt, ist die Assoziation von Vorerkrankungen und Intensiv-Aufhalten mit einem negativen Outcome. Während sich diese These in der hier vorliegenden Arbeit mehrfach manifestiert, können Limper et al. keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen (34). Sie vermuten ihn jedoch trotzdem und sehen dies als Schwachstelle ihrer Studie mit geringer Probandenzahl an (34).

Des Weiteren erstellten Murray et al. eine Kaplan-Meier-Kurve, um den Einfluss des Charlson Scores auf die Überlebenswahrscheinlichkeit zu veranschaulichen (77). Je höher die Punktwerte waren, umso steiler fielen die Kurven ab, ehe sie sich auf verschiedenen Höhen nivellierten (77). Auch die Datenauswertung am UKR zeigt eine Assoziation eines erhöhten Charlson Scores mit einem negativem Outcome. Dies wird insbesondere an den Todesfällen sichtbar, die mit 5,8 Punkten einen mehr als doppelt so hohen Punktwert erreicht haben als die überlebenden Patienten (vgl. Kapitel 3.2.3). Der Behauptung von Murray et al., dass die

Mortalitätsrate mit steigendem Charlson Score ebenfalls ansteigt (77), kann also zugestimmt werden.

Eine genaue Aufschlüsselung an Risikofaktoren, die Einfluss auf die Mortalität nehmen, präsentieren Knott et al., die darüber hinaus untersuchten, welche Faktoren auf die Intensivpflichtigkeit und die Länge des Krankenhausaufenthaltes einwirken (32). Neben dem Lebensalter stellen sie die Atemfrequenz, Leukozytenzahl, kardiale Vorschäden und den Befund Ikterus unter Verdacht, ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko zu erzeugen (32). Zur Atemfrequenz kann anhand der Studie am UKR keine Aussage getroffen werden, weil dieser Parameter nicht für die Auswertung erfasst wurde. Dass Leukozyten als Risikofaktor gelten können, ist hingegen nachvollziehbar, wenn deren Indikatorfunktion als Entzündungsmarker in Betracht gezogen wird. Vorerkrankungen von Herz und Leber können vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass generell alle Todesfälle am UKR vorerkrankt waren (vgl. Kapitel 3.2.3).

Laupland et al. besagen, dass sowohl bei medizinischen als auch bei chirurgischen Intensivpatienten das Alter der Patienten und das Vorliegen einer Sepsis signifikante Einflussfaktoren auf die Mortalität sind (33). Außerdem sprechen sie kardiovaskulären, renalen, hepatischen und respiratorischen Vorerkrankungen Relevanz zu (33), die in dieser hier vorliegenden Studie als bedeutsame organische Vorerkrankungen gelten (vgl. Kapitel 3.1.2). Lin et al. sehen Patienten mit einer malignen Vorerkrankung in der Gefahr, dass mögliche Infektionen das Mortalitätsrisiko erhöhen können (66). Genauso verhält es sich mit Patienten, die hepatische Vorerkrankungen, wie Leberzirrhose und chronischen Alkoholabusus, in ihrer Anamnese mitbringen (66).

Demzufolge müssen Vorerkrankungen als besonders wichtige Einflussfaktoren auf den weiteren Krankheitsverlauf berücksichtigt werden.

4.3.2. Risikofaktor Überweisung

Aus Abb. 11 geht hervor, dass das Mortalitätsrisiko für überwiesene Patienten von extern höher ist. Patienten, die von anderen Krankenhäusern zuverlegt werden, bringen eine Krankengeschichte mit. Außerdem werden in der Regel multimorbide Patienten verlegt, die einen reduzierten allgemeinen Gesundheitszustand aufweisen. Dies zeigt sich daran, dass bei den überwiesenen Patienten signifikant häufiger ein kombinierter Endpunkt eintrat (vgl. Kapitel 3.2.3). Bei Überweisungen kann allein transportbedingt viel Zeit verstreichen und die Therapie,

beispielsweise mit Antibiotika, wird oft unterbrochen, sodass möglicherweise das Outcome des Patienten schlechter ausfällt (158).

Bei überwiesenen Patienten kann das ursprünglich hohe Fieber durch Vorbehandlungen schon abgeschwächt sein. Insofern ist es für das Team in der interdisziplinären Notaufnahme umso schwieriger, die Komplexität des Krankheitsgeschehens zu erkennen und zu behandeln. Zum einen kann es sein, dass der rechtzeitige Behandlungszeitpunkt verpasst wurde oder dass sich Infektionen schon ausgebreitet haben (39). Zum anderen kann sich eine korrekte Diagnosefindung bei abgeschwächtem Fieber verzögern, eine verspätete Therapie nach sich ziehen und dadurch das Mortalitätsrisiko steigern (39).

Zusammengefasst stellt eine Überweisung von extern einen bedeutenden Risikofaktor für das Outcome des jeweiligen Patienten dar.

4.3.3. Risikofaktor Blutkulturen

Blutkulturen haben den Anschein, dass sie einen Hinweis auf schwere infektiöse Erkrankungen liefern können, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit sich bringen, da sie im zeitlichen Verlauf durchwegs mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert sind (vgl. Kapitel 3.2.3). DeWitt et al. fordern einen überlegten Einsatz dieser Testmethode, indem sie Blutkulturen für Patientenfälle reservieren, bei denen die Evidenz für einen bakteriellen Nachweis, wie etwa bei einem septischen Schock, besteht (26). Zudem sprechen sie Blutkulturen die Aufgabe zu, weitere Behandlungsansätze einzuleiten (26).

Lin et al. legten für ihre Studie zu Bakteriämien das Einschlusskriterium positive Blutkulturen fest. So konnten sie beweisen, dass insbesondere polymikrobielle Bakteriämien mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko belegt sind. Doch auch im Hinblick auf Harnwegsinfektionen, die am UKR ebenso untersucht wurden (vgl. Kapitel 3.1.5), konnten Lin et al. Erkenntnisse gewinnen. Sie kamen zu dem Schluss, dass bakterielle Infektionen basierend auf *E. coli* ein geringeres Mortalitätsrisiko hatten als solche, die mit *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* in Verbindung standen. (66)

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass das Vorhandensein und die Art der positiven Blutkulturen einen wichtigen Prognosefaktor für das Outcome darstellen.

4.3.4. Risikofaktor Diagnose

Bei der Kaplan-Meier-Kurve zur Übereinstimmung der Diagnosen ist zu erkennen, dass es im Falle von Unstimmigkeiten in den ersten zwei Tagen nach Vorstellung in der Notaufnahme zu einem Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit kommt und dann erst wieder nach 12 Tagen ein weiteres Absinken der Kurve erkennbar ist (vgl. Kapitel 3.2.3). Daraus lässt sich schließen, dass einerseits das Mortalitätsrisiko bei einer anfänglichen Fehlinterpretation der Diagnose besonders hoch ist und dass andererseits während des Krankenhausaufenthaltes zur Erstdiagnose neue Diagnosen dazukommen können, die das Mortalitätsrisiko ansteigen lassen. Young et al. konstatieren einen Unterschied des Mortalitätsrisikos für infektiöse und nichtinfektiöse Fieberdiagnosen (159). So wird schwerkranken Patienten mit Fieber und einer infektiösen Fieberursache ein besseres Outcome in Aussicht gestellt als denjenigen Patienten, bei denen eine andere Diagnose vermutet wird (159). Wenn es gelingt, die Ursache einer Infektion zu eruieren, kann passend dazu die adäquate antibiotische Therapie ausgewählt werden, um die Fieberursache erfolgreich zu behandeln (67).

Vor einer besonders schwierigen Herausforderung steht das medizinische Personal einer Notaufnahme immer dann, wenn Patienten mit FUO eintreffen, das weder in eine infektiöse Richtung noch auf ein malignes Geschehen zurückgeführt werden kann und somit komplett unklar bleibt. Wenn der gesundheitliche Zustand der Patienten bei afebrilen Zwischenphasen vermeintlich als unkritisch eingestuft und eine ausführliche Diagnostik erst verzögert stattfindet, kann in der Konsequenz eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein negatives Outcome folgen (160).

Als Ziel in der Notaufnahme gilt also, sich bei Fieber für eine eindeutige Diagnose so früh wie möglich positionieren zu können und im Zweifelsfall nach einer wahrscheinlichen Vermutung zu therapieren, um zu verhindern, dass eine anfängliche Diagnose in weitere Diagnosen eskaliert und durch ein multifaktorielles Multiorganversagen einen Exitus letalis bedingt.

4.4. Bewertung des klinischen Outcomes

In Anlehnung an Harris et al. soll in dieser Studie die Mortalität die höchste Gewichtung bei der Bewertung des Outcomes erfahren (47). Zusätzlich werden die Parameter Aufenthaltsdauer und Intensivpflichtigkeit als ausschlaggebende Faktoren für das Outcome berücksichtigt (vgl. Kapitel 1.1.6), die mit den Risikofaktoren aus Kapitel 4.3. eng verknüpft sind.

Aus dieser Studie hat sich, wie bei Limper et al., herauskristallisiert, dass die Mortalität bei Fieberpatienten insgesamt relativ gering war, sodass Fieberpatienten in der Notaufnahme eine gute Prognose und damit ein positives Outcome in Aussicht gestellt werden kann (34). Wenn allerdings ein langer Krankenhausaufenthalt von Nöten ist oder der Fieberpatient intensivpflichtig wird, hat dies Auswirkungen auf das Outcome, welches dadurch statistisch signifikant negativer zu bewerten ist.

Zum Vergleich der Mortalitätsrate eignet sich der Artikel von Audebert et al., die am UKR eine Analyse von Sepsis-Patienten durchgeführt haben (147). Resultat der Studie ist eine Kaplan-Meier-Kurve, in der das Überleben der Patienten dargestellt ist (147). Allerdings ist dort die Sterberate deutlich größer als es in dieser aktuellen UKR-Studie der Fall ist. In den ersten zwei Wochen war bei Audebert et al. ein steiler Kurvenabfall zu verzeichnen, sodass dort die Gesamltalität nach 14 Tagen auf 25% eingestuft wurde (147), wogegen die Auswertung dieser Fieberstudie prognostisch günstigere Ergebnisse zeigt (vgl. Kapitel 3.2.3). Selbst in Hinblick auf den kombinierten Endpunkt (vgl. Abb. 9) wurde der Referenzwert von 25% unterschritten. Sicherlich bleibt einzuräumen, dass nicht alle Fieberpatienten eine Sepsis entwickeln, doch auch beim Vergleich der Mortalitätsraten mit anderen ähnlichen Fieberstudien (vgl. Kapitel 4.1.5) fiel auf, dass bei Fieberpatienten in der Notaufnahme prinzipiell eine niedrige Mortalitätsrate anzunehmen ist.

Kumulieren allerdings weitere Parameter, wie ein verlängerter stationärer Aufenthalt oder sogar die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung, nimmt dies einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate und damit auf die Prognose des Outcomes (vgl. Kapitel 3.2.3). Demnach verstarben die Fieberpatienten nach einem etwa zwei Wochen langen Aufenthalt im Krankenhaus. Die Mehrheit von ihnen (68%) befand sich auf einer Intensivstation (vgl. Kapitel 3.2.3). Infolgedessen ist davon auszugehen, dass sich die Parameter Aufenthaltsdauer und Intensivpflichtigkeit statistisch gesehen negativ auf das Outcome auswirken.

In Zusammenschau der ausführlichen Diskussion dieser Dissertation bleibt festzuhalten, dass vielfältige Einflusskriterien zu berücksichtigen sind, um die Forschungsfrage 3 nach den outcome-relevanten Faktoren bei Fieber in einer universitären Notaufnahme beantworten zu können. Angefangen von patientenbezogenen Grundvoraussetzungen über Risikofaktoren bis hin zu bewertbaren Outcome-Parametern wurde versucht, ein möglichst weites Feld bei der Darlegung der Ergebnisse abzudecken. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse auf den Standort Regensburg beschränkt und durch das Studiendesign nur begrenzt zu verallgemeinern, was im nachfolgenden Kapitel 4.5 noch genauer erläutert wird.

4.5. Limitationen

Bei dieser hier vorliegenden Arbeit muss auf verschiedene Limitationen hingewiesen werden. Zum einen wurde nur beispielhaft ein Jahr und damit relativ wenige Patienten für die Datenanalyse ausgewählt. Für noch validere Ergebnisse wären größere Zeiträume wie bei den Studien von Laupland et al. anzustreben (25,33). Zum anderen wären für die Datenerhebung noch andere Methoden denkbar, wie etwa persönliche Interviews, anhand derer die individuellen Daten der einzelnen Patienten noch detaillierter erfasst werden könnten.

Bei den Freitextantworten des verwendeten Fragebogens bestand die Schwierigkeit, dass manche Informationen nicht verwendet werden konnten, weil sie unvollständig waren oder kein einheitlicher Nenner zu finden war. Ein Lösungsvorschlag wäre der von Mogensen et al., die grundsätzlich Patienten mit geistigen oder sprachlichen Einschränkungen aus ihrer Patientenkohorte exkludiert haben, um die Qualität der Daten zu erhöhen (36).

Ein Grundproblem eines so breit gefächerten Fragebogens wie in dieser Studie ist, dass von vorneherein kein exaktes Themengebiet abgesteckt und die Studie somit ergebnisoffen war. In der Notaufnahme werden Arztbriefe aus Zeitgründen oft nur sehr knapp und uneinheitlich verfasst, was eine systematische Analyse erschwert hat. Daher wurde der Fragebogen zuerst in verschiedenen Testversionen eingesetzt und selbst die Version 1.3 wurde im Verlauf mit neuen Fragestellungen ergänzt (vgl. Kapitel 2.2). Dennoch kann nicht garantiert werden, dass alle Querverknüpfungen im Themengebiet Fieber entdeckt wurden. Zum Beispiel wurde der Einfluss von fiebersenkenden Maßnahmen nicht untersucht. Aber auch auf Temperaturabstufungen, wie bei Laupland, Sundén-Cullberg und Yamamoto (25,33,37,39), wurde verzichtet.

Die Auswahl der Vergleichsstudien (vgl. Kapitel 1.1.5) basiert zwar auf einer ausführlichen Literaturrecherche, die aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Des Weiteren ist die Definition von Fieber kritisch zu beäugen. In den Studien, die hauptsächlich Patienten in der Notaufnahme einschlossen, orientierte sich die Fieberdefinition tendenziell mehr an 38,0°C (32,36,38), wohingegen die intensivmedizinischen Untersuchungen in der Regel ab 38,3°C febrile Temperaturen bestimmten (25,33,37). Bezüglich des Patientenalters wählten die meisten Autoren der Vergleichsstudien strikte Einschlusskriterien, was in dieser hier vorliegenden Arbeit nicht der Fall war. Am UKR wurden Fieberpatienten jeden Alters in die Studie mitaufgenommen. Die Literatursuche hingegen beschränkte sich dagegen trotzdem weitestgehend auf erwachsene Fieberpatienten, um das Fachgebiet der Pädiatrie zu umgehen, das sich weniger mit Komorbiditäten und Risikofaktoren hinsichtlich der Mortalität beschäftigt.

Diese Arbeit spricht eine Vielzahl an Parametern kurz an, was das Potential bieten würde, noch weiter nachzuforschen. So wurde ein Teil der patientenbezogenen Laborwerte zwar erfasst, doch interessant wäre es, separate Analysen dazu durchzuführen, wie sich zum Beispiel CRP und PCT bei der Entzündungsbeurteilung unterscheiden und diese beeinflussen (143). Auch das Phänomen FUO wird in der Literatur oft gesondert behandelt (31,160). Bei dieser Studie wurde es mitunter betrachtet, doch die Komplexität dieser Thematik würde eine alleinige Fokussierung nur auf FUO rechtfertigen. Genauso war Fieber in Neutropenie Gegenstand der Untersuchung, doch der Forderung von Salzberger et al. nach Fallstudien zu Infektionsarten konnte damit nicht nachgekommen werden (73). Dafür war der Patientenanteil mit 3,6% zu klein (vgl. Kapitel 3.1.1). Für die Beantwortung dieser Frage wären größere Untersuchungen mit der speziellen Ausrichtung auf Fieberpatienten mit Neutropenie notwendig, die in diesem Zuge auch die Auswirkungen einer Chemotherapie in den Fokus stellen (92).

Diese Studie ist sehr auf infektiöse Fieberursachen ausgerichtet. Interessant wäre aber auch eine konzentrierte Analyse auf nichtinfektiöse Fieberursachen, denen insbesondere auf Intensivstation eine wichtige Rolle zugeschrieben wird (116).

Bei der Vorgehensweise der statistischen Auswertung sei kritisch angemerkt, dass die Analyse von Zusammenhängen nicht vollständig durchgeführt werden konnte. Die vordergründigen Vermutungen wurden evaluiert, aber es wurden nicht alle Variablen im Rahmen einer multivarianten Analyse miteinander in Beziehung gesetzt. So könnte am UKR, wie bei Knott et al., zum Beispiel noch weitere Forschung betrieben werden, welche Faktoren zu einem Intensiv-

Aufenthalt oder zu einer langen Krankenhausaufenthaltsdauer führen (32). Zudem kann an der Bewertung der Risikofaktoren für das Outcome Kritik geübt werden. Die vier Hauptfaktoren bilden zwar das Fundament dieser wissenschaftlichen Arbeit, aber dies reicht wegen der fehlenden Gewähr an Vollständigkeit zur Generalisierung noch nicht aus. Einen zukunftssträchtigen Ansatz stellen Kopkow et al. in ihrem Artikel zu „Core Outcome Sets“ vor (161). So ist derzeit eine Datenbank im Aufbau, in der zu medizinischen Forschungsfragen standardisierte Kriterien zur Bewertung des Outcomes und der jeweiligen Messinstrumente ausgearbeitet werden (161). Zum Thema Fieber gibt es, abgesehen von ein paar wenigen Studienverweisen zu Fieber in der Pädiatrie (162–164) und einer Arbeit zu Blutstrominfektionen bei Erwachsenen (47), zum aktuellen Recherchezeitpunkt noch keine Akkumulation von allgemeingültigen Outcome-Kriterien bei Fieber in der Notaufnahme (165).

Schlussendlich kann festgehalten werden, dass diese Studie ein erster Vorstoß ist, das Vorkommen von Fieber in der Notaufnahme des UKR in einem Gesamtüberblick zu analysieren, aber dass sich aus den Ergebnissen viele weitere Forschungsanreize ergeben. Diese könnten entweder in Fortsetzung dieser Promotion am UKR als weitere Forschungsziele verfolgt oder an anderen Häusern durchgeführt werden, um der Aufforderung von Limper et al. Folge zu leisten, die, wie anfangs erwähnt (vgl. Kapitel 1.2.1), Fieberstudien an verschiedenen Standorten zum weiteren Wissenserwerb als notwendig erachten (34).

5. Schlussfolgerung

Fieber in der Notaufnahme hat den Anschein, nur ein kleines Symptom zu sein. Doch diese Dissertation führt vor Augen, dass Fieber auf keinen Fall unterschätzt werden darf und als Indikator für eine riesige Bandbreite an Ursachen fungieren kann. Voraussetzung dafür sind eine zuverlässige Fiebermessung in der Notaufnahme und eine detaillierte Anamnese über die Vorgeschichte des Patienten. Das behandelnde Team in der Notaufnahme muss in der Lage sein, sich zügig einen Überblick über den Gesundheitszustand zu verschaffen, die Angaben der Patienten kritisch zu hinterfragen und Untersuchungsmethoden sinnvoll einzusetzen, um einen zielorientierten Antibiotika-Einsatz zu gewährleisten und aus dem breiten Spektrum der Differentialdiagnosen die naheliegendste Diagnose zu identifizieren. Insbesondere sollen dabei das Alter der Patienten, etwaige Vorerkrankungen, Überweisungen von extern und die Ergebnisse von Blutkulturen berücksichtigt werden. Fieber ist kein unscheinbares Symptom, sondern erfüllt die wesentliche Aufgabe, Hinweis auf viele infektiöse oder nicht-infektiöse Erkrankungen zu geben, um diese zeitnah behandeln zu können. Mit der geschaffenen Datenlage zur Notaufnahme am UKR ermöglicht es diese Studie, zur spezifischen Patientengruppe mit Fieber Aussagen über Ursachen, Versorgung und des Outcomes zu treffen. Darüber hinaus wird mit den gewonnenen Daten ein Betrag geleistet, dass Ärzte in der Notaufnahme das Symptom Fieber besser einschätzen und damit Fieberpatienten zielgerichteter behandeln können.

An einem zentralen Standort, die das UKR im ostbayerischen Raum einnimmt, sind die Erwartungen an eine bestmögliche Behandlung hoch. Gemäß dieser Promotion zeigen die guten Behandlungsergebnisse bei Fieberpatienten und auch die niedrige Mortalitätsrate, die mit anderen zentralen Standorten gut vergleichbar ist, dass das UKR sehr gute Arbeit leistet und trotzdem offen für weitere Verbesserungen ist.

So gilt als Empfehlung dieser Studie, dass dem Symptom Fieber adäquate Beachtung geschenkt werden muss und weitere Untersuchungen mit größerem und vielfältigerem Patientenspektrum für die Optimierung des Behandlungsmanagements von febrilen Patienten essenziell sind.

Literatur

1. Atkins E. Fever: the old and the new. *The Journal of infectious diseases*. 1984.
2. Brüderlein U, Strupp P, Vagts DA. Fieber in der Intensivmedizin. *AINS-Anästhesiologie\textperiodcentered Schmerztherapie*. 2006;41(07/08):E8-E18.
3. Richter F. Refresher: Physiologie und Pathophysiologie von Fieber. *Zeitschrift für Komplementärmedizin*. 2017;9(01):46–51.
4. Nolte SH. „vis medicatrix naturae?“ Fieber, Fiebersenkung und Fiebertherapie. *Zeitschrift für Komplementärmedizin*. 2017;9(01):14–9.
5. Petersdorf, Robert G., Beeson, Paul B. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine*. 1961;40(1):1–30.
6. Hobohm U. Fever and cancer in perspective. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2001;50(8):391–6.
7. Kleef R, Jonas WB, Knogler W, Stenzinger W. Fever, cancer incidence and spontaneous remissions. *Neuroimmunomodulation*. 2001;9(2):55–64.
8. Pape H-C, Klinke R, Brenner B, Silbernagl S. *Physiologie*. 7th ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2014. 1024 p.
9. Singer D. Warum 37° C? *Der Anaesthesist*. 2007;56(9):899–906.
10. Sticker G. Fieber und Entzündung bei den Hippokratikern. *Archiv für Geschichte der Medizin*. 1928;(H. 2):150–74.
11. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Critical Care*. 2016;20(1):247.
12. Druml W. Fieber bei Intensivpatienten. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2019;114(2):173–84.
13. Cannon JG. Perspective on fever: the basic science and conventional medicine. *Complement Ther Med*. 2013;21 Suppl 1S54-60. Cited in: PubMed; PMID 23578918.
14. Simon HB. Hyperthermia. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(7):483–7.
15. Agyeman P, Duppenhaler A. Fieber ohne Fokus. *Pädiatrie up2date*. 2012;7(03):227–44.
16. Houston H. Screening for fever in an adult emergency department: oral vs tympanic thermometry. *Southern Medical Journal [South Med J]*. 1996;89(2):230–4.
17. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P, Maki DG, Nierman D, Pasculle W, others. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Critical care medicine*. 2008;36(4):1330–49.
18. Brunkhorst R, Schölmerich J. *Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie: Entscheidungen in der Inneren Medizin*. 1st ed. s.l.: Urban Fischer Verlag -Lehrbücher; 2011. 520 p.
19. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, Goldblum SE, Hasday JD, Munford RS, Nasraway SA, Stolley PD, Woodward TE. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):119–38. Cited in: PubMed; PMID 9243046.
20. Böhmer F, Altiner A. Fieber bei Erwachsenen aus Sicht der Allgemeinmedizin. *Notfall+ Rettungsmedizin*. 2016;19(4):250–6.

21. Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management. *Journal of intensive care medicine*. 2012;27(5):290–7.
22. Jansky L. Production of systemic and hypothalamic cytokines during the early phase of endotoxin fever. *Neuroendocrinology*. 1995;62(1):55–61.
23. Blatteis CM. The onset of fever: new insights into its mechanism. *Progress in brain research*. 2007;1623–14.
24. Inoue W, Matsumura K, Yamagata K, Takemiya T, Shiraki T, Kobayashi S. Brain-specific endothelial induction of prostaglandin E2 synthesis enzymes and its temporal relation to fever. *Neuroscience Research*. 2002;44(1):51–61.
25. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Critical care medicine*. 2008;36(5):1531–5.
26. DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koefman A. Evaluation of fever in the emergency department. *The American journal of emergency medicine*. 2017;35(11):1755–8.
27. Horowitz HW. Fever of unknown origin or fever of too many origins? *The New England journal of medicine*. 2013;368(3):197.
28. Salzberger B, Birkenfeld G, Iberer M, Hitzenbichler F. Infektionen als Ursache für Fieber unklarer Genese. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(13):951–60.
29. Bouza E, Loeches B, Muñoz P. Fever of unknown origin in solid organ transplant recipients. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(4):1033–54.
30. Rieger CT, Peterson L, Ostermann H. Fieber unklarer Genese bei malignen Erkrankungen [Fever of unknown origin in malignancies]. *Internist*. 2009;50(6):685–90. ger. Cited in: PubMed; PMID 19404586.
31. Salzberger B, Birkenfeld G, Iberer M, Hitzenbichler F. Infektionen als Ursache für Fieber unklarer Genese. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(13):951–60.
32. Knott JC, Tan SL, Street AC, Bailey M, Cameron P. Febrile adults presenting to the emergency department: outcomes and markers of serious illness. *Emergency medicine journal*. 2004;21(2):170–4.
33. Laupland KB, Zahar J-R, Adrie C, Schwebel C, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, Garrouste-Orgeas M, Cohen Y, Jamali S, Souweine B, others. Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness. *Critical care medicine*. 2012;40(1):145–51.
34. Limper M, Eeftinck Schattenkerk D, Kruif MD de, van Wissen M, Brandjes DP, Duits AJ, van Gorp EC. One-year epidemiology of fever at the Emergency Department. *Neth J Med*. 2011;69(3):124–8.
35. McGugan EA. Hyperpyrexia in the emergency department. *Emergency Medicine*. 2001;13(1):116–20.
36. Mogensen CB, Vilhelmsen MB, Jepsen J, Boye LK, Persson MH, Skyum F. Ear measurement of temperature is only useful for screening for fever in an adult emergency department. *BMC emergency medicine*. 2018;18(1):51.
37. Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, Norrby-Teglund A, Björk J, Inghammar M. Fever in the emergency department predicts survival of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU. *Critical care medicine*. 2017;45(4):591–9.

38. van Laar PJ, Cohen J. A prospective study of fever in the accident and emergency department. *Clinical microbiology and infection*. 2003;9(8):878–80.
39. Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, Takeshima T, Fukuma S, Yamamoto Y, Tochitani K, Tsuchido Y, Shinohara K, Fukuhara S. Body temperature at the emergency department as a predictor of mortality in patients with bacterial infection. *Medicine*. 2016;95(21).
40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–83.
41. Fröhner M. Wann und an was stirbt mein Patient? *Uro-News*. 2013;17(12):39–41.
42. Gilboy N, Tanabe P, Travers DA. The Emergency Severity Index Version 4: changes to ESI level 1 and pediatric fever criteria. *Journal of Emergency Nursing*. 2005;31(4):357–62.
43. Grossmann FF, Delport K, Keller DI. Emergency Severity Index. *Notfall Rettungsmed*. 2009;12(4):290–2. De.
44. Christ M, Grossmann F, Winter D, Bingisser R, Platz E. Modern triage in the emergency department. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(50):892–8. Cited in: PubMed; PMID 21246025.
45. Weyrich P, Christ M, Celebi N, Riessen R. Triagesysteme in der Notaufnahme. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2012;107(1):67–79.
46. Elshove-Bolk J, Mencl F, van Rijswijk BTF, Simons MP, van Vugt AB. Validation of the Emergency Severity Index (ESI) in self-referred patients in a European emergency department. *Emerg Med J*. 2007;24(3):170–4. Cited in: PubMed; PMID 17351220.
47. Harris PNA, McNamara JF, Lye DC, Davis JS, Bernard L, Cheng AC, Doi Y, Fowler Jr VG, Kaye KS, Leibovici L, others. Proposed primary endpoints for use in clinical trials that compare treatment options for bloodstream infection in adults: a consensus definition. *Clinical microbiology and infection*. 2017;23(8):533–41.
48. Jahresbericht Universitätsklinikum Regensburg [Internet]. 2020 [updated 2020 Apr 29; cited 2020 Apr 29]. Available from: https://www.ukr.de/ueber-uns/Daten_und_Fakten/Jahresbericht/index.php
49. Universitätsklinikum Regensburg - Allgemeine Informationen [Internet]. 2020 [updated 2020 Apr 29; cited 2020 Apr 29]. Available from: https://www.ukr.de/patienten/notfall/Allgemeine_Informationen/index.php
50. Potthoff P, Eller M. Survey mit Fragebogen: Vor- und Nachteile verschiedener Erhebungsverfahren. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften= Journal of public health*. 2000;8(2):100–5.
51. Taherdoost H. Validity and reliability of the research instrument; how to test the validation of a questionnaire/survey in a research. *How to Test the Validation of a Questionnaire/Survey in a Research*. 2016.
52. King N, Horrocks C, Brooks J. *Interviews in qualitative research*: SAGE Publications Limited; 2018.
53. Du Prel J-B, Hommel G, Röhrig B, Blettner M. Konfidenzintervall oder p-Wert. *Deutsches Ärzteblatt*. 2009;106335–9.
54. Hedderich J, Sachs L. *Angewandte Statistik*: Springer; 2020.
55. Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*: Springer-Verlag; 2008.

56. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011;108(10):163–9.
57. Zimmermann M, Brokmann JC, Gräff I, Kumle B, Wilke P, Gries A. Zentrale Notaufnahme-Update 2016. *Der Anaesthesist*. 2016;65(4):243–9.
58. Amtliche Einwohnerzahl Deutschland [Internet] [cited 2021 Jul 18]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/bevoelkerungsfortschreibung-2010130167004.html?nn=208632>
59. Robert Koch-Institut. Gesundheitliche Lage der Männer in Deutschland. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2014. Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/maennergesundheit.html>
60. Allgöwer A, Wardle J, Steptoe A. Depressive symptoms, social support, and personal health behaviors in young men and women. *Health psychology*. 2001;20(3):223.
61. Volkert D. Der Body-Mass-Index (BMI) - ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustands. *Aktuel Ernährungsmed*. 2006;31(03):126–32.
62. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, Lange C. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. 2017.
63. Mogensen CB, Wittenhoff L, Fruerhøj G, Hansen S. Forehead or ear temperature measurement cannot replace rectal measurements, except for screening purposes. *BMC pediatrics*. 2018;18(1):15.
64. Blough ER, Wu M. Acetaminophen: beyond pain and Fever-relieving. *Front Pharmacol*. 2011;272. Cited in: PubMed; PMID 22087105.
65. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Critical care medicine*. 2009;37(7):S273-S278.
66. Lin J-N, Tsai Y-S, Lai C-H, Chen Y-H, Tsai S-S, Lin H-L, Huang C-K, Lin H-H. Risk factors for mortality of bacteremic patients in the emergency department. *Academic Emergency Medicine*. 2009;16(8):749–55.
67. Ortega M, Almela M, Martinez JA, Marco F, Soriano A, Lopez J, Sanchez M, Munoz A, Mensa J. Epidemiology and outcome of primary community-acquired bacteremia in adult patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2007;26(7):453–7.
68. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, Vesin A, Rello J, Koulenti D, Dimopoulos G, Waele J de, Timsit J-F, EUROBACT Investigators, others. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT investigators' survey. *Critical Care*. 2013;17(6):R289.
69. Greiner F, Brammen D, Kulla M, Walcher F, Erdmann B. Standardisierte Erhebung von Vorstellungsgründen in der Notaufnahme. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2018;113(2):115–23.
70. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(4):596–609.

71. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrousian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2(2):S105-17. Cited in: PubMed; PMID 13680173.
72. Flowers CR, Karten C. Communicating safe outpatient management of fever and neutropenia. *J Oncol Pract.* 2013;9(4):207–10. Cited in: PubMed; PMID 23942923.
73. Salzberger B, Schneidewind A, Hanses F, Birkenfeld G, Müller-Schilling M. Fieber ungeklärter Genese. Infektiöse Ursachen [Fever of unknown origin. Infectious causes]. *Internist.* 2012;53(12):1445-53; quiz 1454-5. ger. Cited in: PubMed; PMID 23111594.
74. Kern WV, Cometta A, Bock R de, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *The New England journal of medicine.* 1999;341(5):312–8. Cited in: PubMed; PMID 10423465.
75. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology.* 1994;47(11):1245–51.
76. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uitert MJ, van Munster BC, Rooij SE de. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):342–6. Cited in: PubMed; PMID 24521366.
77. Murray SB, Bates DW, Ngo L, Ufberg JW, Shapiro NI. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med.* 2006;13(5):530–6. Cited in: PubMed; PMID 16551775.
78. Vinton DT, Capp R, Rooks SP, Abbott JT, Ginde AA. Frequent users of US emergency departments: characteristics and opportunities for intervention. *Emergency medicine journal.* 2014;31(7):526–32.
79. Wenisch C, Bonelli CM. Außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie (community acquired pneumonia CAP). *Wiener klinische Wochenschrift Education.* 2006;1(3):153–77.
80. Kleinert S, La Rosée P, Krüger K. Rheumatische Krankheitserscheinungen bei hämatologischen Neoplasien [Rheumatoid symptoms in patients with hematologic neoplasms]. *Z Rheumatol.* 2017;76(Suppl 2):38–45. ger. Cited in: PubMed; PMID 29330756.
81. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *The American Journal of Medicine.* 1984;76(4):597–603.
82. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond).* 2015;15(3):292–4. doi:10.7861/clinmedicine.15-3-292 Cited in: PubMed; PMID 26031983.
83. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Causes and consequences of fever complicating critical surgical illness. *Surgical infections.* 2004;5(2):145–59.
84. Pile JC. Evaluating postoperative fever. *Cleveland Clinic journal of medicine.* 2006;73(1):S62-6.

85. La Torre SH de, Mandel L, Goff BA. Evaluation of postoperative fever: usefulness and cost-effectiveness of routine workup. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1642–7. Cited in: PubMed; PMID 12825005.
86. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):668–73.
87. Marik PE. Fever in the ICU. *Chest.* 2000;117(3):855–69.
88. Universitätsklinikum Regensburg - Universitäres Transplantationszentrum Regensburg [Internet]. 2020 [updated 2020 Feb 25; cited 2020 Feb 25]. Available from: <https://www.ukr.de/zentren/transplantationszentrum/index.php>
89. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Fever in liver transplant recipients: changing spectrum of etiologic agents. *Clinical infectious diseases.* 1998;26(1):59–65.
90. Salzberger B, Hitzenbichler F, Hanses F. Therapie von Infektionen bei kritisch Kranken unter Immunsuppression. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2019;78(10):940–6.
91. Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2009;41(6-7):469–79. Cited in: PubMed; PMID 19452348.
92. Krzyzanowska MK, Walker-Dilks C, am Morris, Gupta R, Halligan R, Kouroukis CT, McCann K, Atzema CL. Approach to evaluation of fever in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews.* 2016;5135–45.
93. Just J, Weckbecker K, Esmail M. Fieber bei Reiserückkehrern. *MMW-Fortschritte der Medizin.* 2016;158(9):46–50.
94. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, Sonnenburg F v., Schwartz E, GeoSentinel Surveillance Network. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clinical infectious diseases.* 2007;44(12):1560–8.
95. Falkenhorst G, Enkelmann J, Lachmann R, Faber M, Pörtner K, Frank C, Stark K. Reiseassoziierte Krankheiten 2018. 2019. de.
96. Shimoni Z, Niven M, Kama N, Dusseldorp N, Froom P. Increased complaints of fever in the emergency room can identify influenza epidemics. *Eur J Intern Med.* 2008;19(7):494–8. Cited in: PubMed; PMID 19013376.
97. Steiner-Sichel L, Greenko J, Heffernan R, Layton M, Weiss D. Field investigations of emergency department syndromic surveillance signals—New York City. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2004;184–9.
98. World Health Organization, others. Review of the 2013-2014 winter influenza season, northern hemisphere. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire.* 2014;89(23):245–56.
99. Dormann H, Diesch K, Ganslandt T, Hahn EG. Kennzahlen und Qualitätsindikatoren einer medizinischen Notaufnahme. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(15):261–7.
100. Fleischmann T, Amler N, Schöffski O. Notaufnahme: Ökonomie und Psychologie des Wartens. 2014.
101. Guttmann A, Schull MJ, Vermeulen MJ, Stukel TA. Association between waiting times and short term mortality and hospital admission after departure from emergency department: population based cohort study from Ontario, Canada. *Bmj.* 2011;342d2983.

102. Burström L, Starrin B, Engström M-L, Thulesius H. Waiting management at the emergency department - a grounded theory study. *BMC Health Serv Res.* 2013;13(1):95. doi:10.1186/1472-6963-13-95 Cited in: PubMed; PMID 23496853.
103. Welch SJ. Twenty years of patient satisfaction research applied to the emergency department: a qualitative review. *American Journal of Medical Quality.* 2010;25(1):64–72.
104. Gentile S, Vignally P, Durand A-C, Gainotti S, Sambuc R, Gerbeaux P. Nonurgent patients in the emergency department? A French formula to prevent misuse. *BMC Health Serv Res.* 2010;10(1):66.
105. Scherer M, Lühmann D, Kazek A, Hansen H, Schäfer I. Patienten in Notfallambulanzen. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(39):645–52.
106. Carter EJ, Pouch SM, Larson EL. The relationship between emergency department crowding and patient outcomes: a systematic review. *Journal of Nursing Scholarship.* 2014;46(2):106–15.
107. Kirsch M, Zahn P, Happel D, Gries A. Interdisziplinäre Notaufnahme - Schlüssel zum Erfolg? [Interdisciplinary emergency room - key to success?]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014;109(6):422–8. ger. Cited in: PubMed; PMID 25098435.
108. Tsai I-T, Sun C-K, Chang C-S, Lee K-H, Liang C-Y, Hsu C-W. Characteristics and outcomes of patients with emergency department revisits within 72 hours and subsequent admission to the intensive care unit. *Tzu Chi Medical Journal.* 2016;28(4):151–6.
109. Wu C-L, Wang F-T, Chiang Y-C, Chiu Y-F, Lin T-G, Fu L-F, Tsai T-L. Unplanned emergency department revisits within 72 hours to a secondary teaching referral hospital in Taiwan. *The Journal of emergency medicine.* 2010;38(4):512–7. Cited in: PubMed; PMID 18947963.
110. Cheng S-Y, Wang H-T, Lee C-W, Tsai T-C, Hung C-W, Wu K-H. The characteristics and prognostic predictors of unplanned hospital admission within 72 hours after ED discharge. *The American journal of emergency medicine.* 2013;31(10):1490–4. Cited in: PubMed; PMID 24029494.
111. Schöpke T, Dodt C, Brachmann M, Schnieder W, Petersen P-F, Böer J. Statusbericht aus deutschen Notaufnahmen. *Notfall Rettungsmed.* 2014;17(8):660–70. De.
112. Lampert T, Kroll LE, Dunkelberg A. Soziale Ungleichheit der Lebenserwartung in Deutschland. 2007.
113. Young PJ, Bellomo R, Bernard GR, Niven DJ, Schortgen F, Saxena M, Beasley R, Weatherall M. Fever control in critically ill adults. An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* 2019;45(4):468–76.
114. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):811–6. Cited in: PubMed; PMID 15127194.
115. Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Critical Care.* 2003;7(3):1–5.
116. Cunha BA. Fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):648.
117. Somasundaram R, Geissler A, Leidel BA, Wrede CE. Beweggründe für die Inanspruchnahme von Notaufnahmen-Ergebnisse einer Patientenbefragung. *Gesundheitswesen.* 2016;80(7):621–7.

118. Universitätsklinikum Regensburg - Kooperationen [Internet]. 2020 [updated 2020 Aug 20; cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.ukr.de/ueber-uns/Kooperationen/index.php>
119. Universitätsklinikum Regensburg - Innere Medizin I [Internet]. 2020 [updated 2020 Jul 12; cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://www.ukr.de/kliniken-institute/innere-medizin-1/>
120. Universitätsklinikum Regensburg - Innere Medizin II [Internet]. 2020 [updated 2020 Jul 12; cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://www.ukr.de/kliniken-institute/innere-medizin-2/>
121. Universitätsklinikum Regensburg - Innere Medizin III [Internet]. 2020 [updated 2020 Jul 12; cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://www.ukr.de/kliniken-institute/haematologie-onkologie/index.php>
122. Schlechtriemen T, Dirks B, Lackner CK, Moecke HP, Stratmann D, Altemeyer KH. Die „Interdisziplinäre Notaufnahme“ im Zentrum zukünftiger Notfallmedizin. *Notfall+ Rettungsmedizin*. 2005;8(7):502–11.
123. Kelly A-M. Clinical impact of blood cultures taken in the emergency department. *Emergency medicine journal*. 1998;15(4):254–6.
124. Fu C-M, Tseng W-P, Chiang W-C, Lai M-S, Chie W-C, Chou H-C, Hsueh P-R, Ma MH-M, Fang C-C, Chen S-C, Chen W-J, Chen S-Y. Occult *Staphylococcus aureus* bacteremia in adult emergency department patients: rare but important. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1536–44. Cited in: PubMed; PMID 22431800.
125. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(11):3546–8.
126. Long B, Koyfman A. Best clinical practice: blood culture utility in the emergency department. *The Journal of emergency medicine*. 2016;51(5):529–39.
127. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(23):2235–44.
128. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, Hickling D, Kapoor A, Kenton KS, Kaufman MR, others. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *The Journal of urology*. 2019;202(2):282–9.
129. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, Smith H, Hawke C, Leydon G, Arscott A, others. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *Bmj*. 2010;340:c199.
130. Hitzenbichler F, Simon M, Holzmann T, Iberer M, Zimmermann M, Salzberger B, Hanses F. Antibiotic resistance in *E. coli* isolates from patients with urinary tract infections presenting to the emergency department. *Infection*. 2018;46(3):325–31.
131. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(1):75.
132. Sundvall P-D, Ulleryd P, Gunnarsson RK. Urine culture doubtful in determining etiology of diffuse symptoms among elderly individuals: a cross-sectional study of 32 nursing homes. *BMC family practice*. 2011;12(1):36.

133. Schneider T, Eckmanns T, Ignatius R, Weist K, Liesenfeld O. Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö: Ein zunehmendes klinisches Problem durch neue hochvirulente Erreger. 2007.
134. Hitzenbichler F, Salzberger B. Atypische Erreger bei der Pneumonie: Die Anamnese führt Sie auf die Fährte [Atypical pathogens in pneumonia - what is important?]. MMW - Fortschritte der Medizin. 2020;162(4):42–5. ger. Cited in: PubMed; PMID 32124346.
135. Tsai C-M, Wong K-S, Lee W-J, Hsieh K-S, Hung P-L, Niu C-K, Yu H-R. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in children with nonresponding community-acquired pneumonia. Pediatrics & Neonatology. 2017;58(5):430–6.
136. Fuchs A, Pletz MW, Kaasch AJ. Sepsis-Diagnostik und empirische Therapie in der Notaufnahme. Notfall+ Rettungsmedizin. 2019;22(3):198–204.
137. Hanses F. Bakterielle Haut-und Weichteilinfektionen. Zeitschrift für Rheumatologie. 2017;76(9):745–51.
138. Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. BMC infectious diseases. 2013;13(1):346.
139. Lee C-C, Hong M-Y, Lee N-Y, Chen P-L, Chang C-M, Ko W-C. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED. The American journal of emergency medicine. 2012;30(4):562–9. Cited in: PubMed; PMID 21514766.
140. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group, others. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. Critical Care. 2011;15(4):R169.
141. Ebihara Y, Kobayashi K, Ishida A, Maeda T, Takahashi N, Taji Y, Asou N, Ikebuchi K. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies. Journal of clinical laboratory analysis. 2017;31(6):e22147.
142. van der Does Y, Limper M, Jie KE, Schuit SC, Jansen H, Pernot N, van Rosmalen J, Poley MJ, Ramakers C, Patka P, others. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). Clinical microbiology and infection. 2018;24(12):1282–9.
143. Kruijff MD de, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DPM, Cate H ten, Bossuyt PM, Reitsma PH, van Gorp ECM. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. Critical care medicine. 2010;38(2):457–63.
144. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer H-H. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. American journal of kidney diseases. 2002;40(2):275–9.
145. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, Sante SC, Weber AL, Goyal M, Gaieski DF. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. Journal of critical care. 2016;31(1):13–20.
146. Hitzenbichler F, Salzberger B, Zimmermann M, Hanses F. Empirische Antibiotikatherapie in der Notaufnahme. Notfall+ Rettungsmedizin. 2017;20(3):190–8.

147. Audebert FX, Hanses F, Schneidewind A, Ehrenstein B, Blaas S, Salzberger B, Schölmerich J, Fröhlich D, Straub RH, Glück T. Epidemiologie der schweren Sepsis an einem deutschen Universitätsklinikum. *Med Klin (Munich)*. 2007;102(3):195–202. Cited in: PubMed; PMID 17345015.
148. Long B, Koyfman A, Modisett KL, Woods CJ. Practical Considerations in Sepsis Resuscitation. *The Journal of emergency medicine*. 2017;52(4):472–83. Cited in: PubMed; PMID 27823892.
149. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, others. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33(4):606–18.
150. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, others. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):801–10.
151. Wilk F, Grosse F, Liebel J, Wagner M, Dormann H. Diagnosen einer Zentralen Notaufnahme als Qualitätsindikator. *Notfall+ Rettungsmedizin*. 2019;1–7.
152. Singler K, Dormann H, Dodt C, Heppner HJ, Püllen R, Burkhardt M, Swoboda W, Roller-Wirnsberger RE, Pinter G, Mrak P, others. Der geriatrische Patient in der Notaufnahme. *Notfall+ Rettungsmedizin*. 2016;19(6):496–9.
153. Thiem U, Greuel HW, Reingraber A, Koch-Gwinner P, Püllen R, Heppner HJ, Pfisterer M. Positionspapier zur Identifizierung geriatrischer Patienten in Notaufnahmen in Deutschland. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2012;45(4):310–4.
154. Aminzadeh F, Dalziel WB. Older adults in the emergency department: a systematic review of patterns of use, adverse outcomes, and effectiveness of interventions. *Annals of emergency medicine*. 2002;39(3):238–47.
155. Meister L, Morley EJ, Scheer D, Sinert R. History and physical examination plus laboratory testing for the diagnosis of adult female urinary tract infection. *Academic Emergency Medicine*. 2013;20(7):631–45.
156. Prütz F, Rommel A. Inanspruchnahme ambulanter ärztlicher Versorgung in Deutschland. 2017.
157. Tedlow J, Fava M, Uebelacker L, Nierenberg AA, Alpert JE, Rosenbaum J. Outcome definitions and predictors in depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 1998;67(4-5):266–70.
158. Meisenberg B, Clemons J, Ness J, Faust N, Clance M. Improving hospital performance in the treatment of febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(2):371–5.
159. Young PJ, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, Bailey M, Pilcher D, Finfer S, Harrison D, Myburgh J, Rowan K. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):437–44.
160. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Kleijn EM de, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, Smilde TJ, Krabbe PFM, Oyen WJG, van der Meer JWM. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*. 2007;86(1):26–38.
161. Kopkow C, Eschenbeck P. Core Outcome Sets-Studien vergleichbar machen. *ergopraxis*. 2017;10(05):10–1.

162. Graaf H de, Sukhtankar P, Arch B, Ahmad N, Lees A, Bennett A, Spowart C, Hickey H, Jeanes A, Armon K, others. Duration of intravenous antibiotic therapy for children with acute osteomyelitis or septic arthritis: a feasibility study. *Health Technology Assessment*. 2017;21(48).
163. Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T, Thursky KA, Sung L, Ammann RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(3):483–9.
164. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, others. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine*. 2005;6(1):2–8.
165. COMET Initiative | Search Results [Internet]. 2021 [updated 2021 Feb 6; cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://www.comet-initiative.org/Studies/SearchResults>

Anhang A

Anhang A Fragebogen „Fieber in einer universitären Notaufnahme“

Lauf-Nr.	Fall-Nr.	Geb.-datum	Geschlecht	Größe	Gewicht	Temp.	Fieber <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
			<input type="radio"/> männl. <input type="radio"/> weibl.				<input type="radio"/> seit <input type="radio"/> rez.

Aufn.	Entlass.	Stationär aufg. <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Intensivstation <input type="radio"/> ja Von: Bis:	verstorben <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Antibiotika in der NA <input type="radio"/> ja, was? <input type="radio"/> nein
-------	----------	--	---	--	---

Reiseanamn. <input type="radio"/> erw.	Fachrichtung	Vorerkrank. <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Med. Immunsup. <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Transplantat <input type="radio"/> KM <input type="radio"/> Organ <input type="radio"/> nein	Malignom <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Überw. aus externem KH <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	UKR <input type="radio"/> Erst-aufnahme <input type="radio"/> Wieder-aufnahme <input type="radio"/> vor OP
---	--------------	---	--	---	--	--	---

Charlson Score	Bewertung				
<input type="radio"/> Herzinfarkt	1	<input type="radio"/> Ulcerkrankheit	1	<input type="radio"/> Leukämie	2
<input type="radio"/> Herzinsuffizienz	1	<input type="radio"/> Leichte Lebererkrankung	1	<input type="radio"/> Lymphom	2
<input type="radio"/> Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	<input type="radio"/> Diabetes mellitus (o. Endorganschäden)	1	<input type="radio"/> (mäßig) schwere Lebererkrankung	3
<input type="radio"/> cerebrovaskuläre Erkrankungen	1	<input type="radio"/> Hemiplegie	2	<input type="radio"/> metastasierter solider Tumor	6
<input type="radio"/> Demenz	1	<input type="radio"/> (mäßig) schwere Nierenerkrankung	2	<input type="radio"/> AIDS	6
<input type="radio"/> Chronische Lungenerkrankung	1	<input type="radio"/> Diabetes mellitus (mit Endorganschäden)	2		
<input type="radio"/> Kollagenose	1	<input type="radio"/> Tumorerkrankung	2	SUMME	

Lc	CRP	PCT	GOT/GPT	Bilirubin	Kreatinin	Harnstoff	Laktat	Sonstiges

BK <input type="radio"/> abg. <input type="radio"/> positiv Befund:	Urin <input type="radio"/> abg. <input type="radio"/> positiv Befund:	RSW <input type="radio"/> abg. <input type="radio"/> positiv Befund:	Sonstiges
--	--	---	-----------

Diagnose <input type="radio"/> wahrscheinlich <input type="radio"/> unklar <input type="radio"/> Verdacht auf...	NA-Diagnose	Entlassdiagnose
--	-------------	-----------------

Mutmassliche Ursache: <input type="radio"/> Infektiös <input type="radio"/> Rheumatologisch <input type="radio"/> Tumorerkrankung	Fokus: Resp.	Urin	Abdomen	Gastroenteritis	Haut & Weichteile	Sonstiges (was?)
--	-----------------	------	---------	-----------------	-------------------	------------------

Anhang B Charlson Score

Erkrankung	Erklärung	Bewertung
Herzinfarkt	Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenen Herzinfarkts	1
Herzinsuffizienz	Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma >6cm	1
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegende Residuen	1
Demenz	Patienten mit chronisch kognitivem Defizit	1
Chronische Lungenerkrankung	Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)	1
Kollagenose	Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis	1
Ulkuskrankheit	Patienten, die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden	1
Leichte Lebererkrankung	Leberzirrhose ohne portale Hypertonie	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	Patienten mit Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie	1
Hemiplegie	-	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	oder zurückliegenden Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose	2
Tumorerkrankung	Sämtliche solide Tumore ohne Metastasen-Nachweis innerhalb der letzten fünf Jahre	2
Leukämie	Akute und chronische Leukosen	2
Lymphom	Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese	3
Metastasierter solider Tumor	-	6
AIDS	-	6

Tabelle 17: Punkteverteilung Charlson Score

Quelle: Darstellung in Anlehnung an Charlson (40)

Anhang C ESI

Entscheidungs- punkt	Fragestellung	ESI-Grad
A	Ist eine sofortige lebensrettende Maßnahme nötig?	1
B	Besteht eine Hochrisikosituation mit möglicher Desorientierung oder starken Schmerzen?	2
C	Kommt der Patient ohne Ressourcen aus?	5
	Ist genau eine Ressource nötig?	4
	Sind mindestens zwei Ressourcen nötig?	3
D	Wie sehen die Vitalparameter aus?	2 oder 3

Tabelle 18: Emergency Severity Index

Quelle: Darstellung in Anlehnung an Christ (44) und Weyrich (45)

Danksagung

Allen Personen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beitragen, möchte ich an dieser Stelle ausdrücklich meinen Dank aussprechen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Frank Hanses, der mir dieses Thema anvertraut und mich durch den langen Prozess der Einarbeitung, Datenerhebung, Auswertung und Strukturierung maßgeblich unterstützt hat. Vielen Dank, dass Sie so viele Stunden für dieses gemeinsame Fieberprojekt geopfert und mir insbesondere bei der Datenbank und der explorativen Statistik geholfen haben.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. Wulf Schneider, dem Leiter der Abteilung für Krankenhaushygiene und Infektiologie, und Herrn PD Dr. Markus Zimmermann, dem Leiter der interdisziplinären Notaufnahme, sehr herzlich für die Unterstützung danken.

Danken möchte ich auch Dir, liebe Christine, dass Du mir einen Arbeitsplatz in der Notaufnahme bereitgestellt hast und für Fragen aller Art stets ein offenes Ohr hattest.

Ein riesengroßes Dankeschön richte ich an meine lieben Eltern, die mir ein Studium mit Promotion überhaupt erst möglich gemacht haben.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei Dir, lieber Nicolas, der mich aus so manchen Krisen gerettet, mir immer wieder neuen Mut gemacht hat und vollstes Verständnis dafür hatte, wie aufwändig das Schreiben einer wissenschaftlichen Arbeit sein kann.