

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
(Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin)
(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Evaluation von Mikrozirkulation und Gerinnungsstörungen bei Sepsistherapie mit intravenösem
IgGMA (MIGESIM-Studie) – Korrelation der Mikrozirkulationsstörung mit der Krankheitsschwere
und ausgewählten Scores (APACHE-II-Score, SAPS II, SOFA-Score)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sabine Franz
geboren am 16.03.1987 in Radebeul

Betreuer: Prof. Dr. med. Karl Werdan
Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Karl Werdan
2. Prof. Dr. med. Christian Jung (Düsseldorf)
3. Prof. Dr. med. Henning Ebel (Erfurt)

26.01.2017

26.07.2017

Für meine Familie

Referat

Die Sepsis ist in westlichen Industrienationen eine der häufigsten Todesursachen. Die Untersuchung dieses Krankheitsbildes ist innerhalb der letzten Jahre in den klinischen Fokus wissenschaftlichen Arbeitens gerückt. Das pathophysiologische Verständnis der Sepsis hat sich erweitert und einem Wandel unterzogen. Der große Einfluss inflammatorischer Reaktionen auf die folgende Entwicklung eines Organversagens in der Sepsis wurde erkannt. Pathophysiologisch wird die Sepsis geprägt von der sepsisassoziierten Koagulopathie, der endothelialen Dysfunktion und Störungen der Mikrozirkulation. Die Mikrozirkulation zu messen, um an dieser Stelle auch therapeutisch eingreifen zu können, könnte in Zukunft in der Behandlung eine größere Rolle als bisher spielen. In der vorliegenden Arbeit wurden 42 Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock, im Zeitraum von August 2008 bis September 2009, in einer prospektiven Kohortenstudie beobachtet. Hierbei wurden über einen Verlauf von sieben Tagen klinische und laborchemische Parameter ermittelt und zusätzlich die Mikrozirkulation der Patienten mittels SDF-Gefäßmikroskopie gemessen und intensivmedizinische Scores zur Beurteilung der Krankheitschwere (APACHE-II-Score, SAPS II und SOFA-Score) sowie der DIC-Score bestimmt. Die Einschränkung der Mikrozirkulation - gemessen mit dem Microvascular Flow Index (MFI) korreliert signifikant mit dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen als APACHE-II-Score. Bei der Betrachtung der späten Mortalität, gemessen am 60-Tage-Überleben, zeigten sich bereits am initialen Studientag signifikant schlechtere Werte beim APACHE-II-Score und SAPS-II bei den Verstorbenen. Eine signifikant stärker eingeschränkte Mikrozirkulation konnte bei diesen Patienten nicht nachgewiesen werden. Jedoch zeigte auch der MFI tendenziell ungünstigere Werte. Als wesentliche neue Erkenntnis dieser Untersuchung kann somit festgehalten werden, dass die Mikrozirkulationsstörung – gemessen mit dem Microvascular Flow Index - bei Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock signifikant mit dem Schweregrad der Erkrankung – gemessen mit dem APACHE II Score – korreliert, wohingegen die Mikrozirkulationsstörung bei dieser geringen Fallzahl (n = 42) nur im Trend mit der 60-Tage-Letalität korreliert. Dieser Sachverhalt spricht für einen direkten Zusammenhang von Mikrozirkulationsstörung und MODS bei septischen Patienten, welcher zu hohen Sepsismortalität beiträgt.

Franz, Sabine: „Evaluation von Mikrozirkulation und Gerinnungsstörungen bei Sepsistherapie mit intravenösem IgGMA (MIGESIM-Studie) – Korrelation der Mikrozirkulationsstörung mit der Krankheitsschwere und ausgewählten Scores (APACHE-II-Score, SAPS II, SOFA-Score)“, Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2016.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	1
1.1	Sepsis	1
1.1.1	Definition der Sepsis	1
1.1.2	Pathophysiologie der Sepsis.....	2
1.2	Mikrozirkulation	3
1.2.1	Physiologisch-anatomische Grundlagen der Mikrozirkulation	3
1.2.2	Methoden zur Messung der Mikrozirkulation.....	4
1.3	Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS)	6
1.4	Intensivmedizinische Scores.....	6
1.4.1	APACHE-II-Score.....	6
1.4.2	SAPS-II	7
1.4.3	SOFA-Score	7
2	Fragestellung und Zielsetzung	9
3	Material und Methoden	10
3.1	Erhebung der Patientendaten	10
3.1.1	Einschlusskriterien.....	15
3.1.2	Ausschlusskriterien	16
3.2	Datenbank.....	16
4	Ergebnisse	18
4.1	Patientendaten.....	18
4.1.1	Patientendaten: Demographie, bedeutsame Diagnosen, initiale Laborwerte, Scores, klinische Parameter, Mikrozirkulation	18
4.1.2	Patientendaten: Medikation, Therapie	22
4.2	Vergleich intensivmedizinischer Scores mit der Mikrozirkulation.....	25
4.2.1	Vergleich des APACHE-II-Scores mit der Mikrozirkulation.....	25
4.2.2	SAPS-II und Mikrozirkulation.....	33
4.2.3	SOFA-Score und Mikrozirkulation.....	37

4.2.4	Zusammenfassende Beschreibung der verschiedenen intensivmedizinischen Scores (APACHE-II, SAPS2, SOFA) und der Parameter der Mikrozirkulation (MFI, PVD, Anteil der kleinsten Gefäße (Microscan Analysis Software (Small))	41
4.3	60-Tage-Mortalität.....	44
4.3.1	Vergleich verschiedener Parameter der Patienten, die 60 Tage überlebt haben oder innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind anhand der an Tag 0 und Tag 2 erhobenen Befunde	44
4.3.2	Betrachtung der Mikrozirkulation - Vergleich des MFI bei Patienten, die 60 Tage überlebt haben und derer die innerhalb der 7 Studientage verstorben sind	49
4.4	Binäre logistische Regressionen.....	53
4.4.1	Binäre logistische Regression der initialen Scores mit dem 60 Tage-Überleben	53
4.4.2	Binäre logistische Regression der maximalen Scores mit dem 60-Tage-Überleben.....	55
5	Diskussion.....	58
5.1	Beurteilung der Ergebnisse.....	58
5.1.1	Korrelation zwischen den intensivmedizinischen Scores und der Mikrozirkulation.....	58
5.1.2	Betrachtung der 60-Tage-Mortalität.....	61
5.1.3	Binäre logistische Regression und ROC-Kurven	64
5.2	Beurteilung der Hypothesen.....	64
5.3	Methodenkritik	66
5.4	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	70
7	Thesen.....	76
	Abbildungsverzeichnis.....	
	Tabellenverzeichnis	
	Lebenslauf.....	
	Selbständigkeitserklärung.....	
	Danksagung.....	

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the curve
BGA	Blutgasanalyse
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CLP	Cecal ligation and puncture
CRP	C-reaktives Protein
DAMP	Damage-associated molecular patterns
DIC	Disseminated intravascular coagulation
ED	Emergency department
EGDT	Early goal-directed therapy
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FCD	Functional capillary density
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
ICU	Intensive care unit
IE	Infective endocarditis
LOCF	Last observation carried forward
LOD	Logistic Organ Dysfunction
L/A Ratio	Gefäßdichte berechnet als Quotient der messbaren Gesamtlänge von Kapillaren und der Aufnahme­fläche
LV	Left ventricular
MAP	Mitogen-activated protein
MAS	Microvision Analysis Software
MFI	Microvascular Flow Index
MODS	Multiple organ dysfunction
NIRS	Near-infrared spectroscopy
OPS	Orthogonal polarization spectral
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
PPV	Proportion of perfused vessels

PRR	Pattern recognition receptors
PVD	Perfused Vessel Density
RCD	Red blood cell deformability
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Relative risk
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standard deviation
SDF	Sidestream dark field
SIRS	Systemic inflammatory response syndrom
SIS	Surgical Infection Society
SMR	Standardized mortality ratio
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOSF	Single organ system failure
SROC	Summary receiver operator characteristic
TNF	Tumour necrosis factor
TOI	Tissue oxygenation index
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einführung

1.1 Sepsis

Die Sepsis gehört in Deutschland, Europa und den USA immer noch zu den häufigsten Todesursachen (dritthäufigste) und bleibt damit weiterhin eine Herausforderung in der Medizin. Sie ist die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen (Martin, Mannino et al. 2003).

1.1.1 Definition der Sepsis

Nach den 2016 veröffentlichten „Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock“ wird Sepsis als „eine lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, aufgrund einer dysregulierten Wirtsantwort auf eine Infektion“ (Singer, Deutschman et al. 2016)

Aufgrund dieser neuen Definition bedient man sich zur Früherkennung der Sepsis dem sogenannten qSOFA (quickSOFA-Score), bei dem das Auftreten von 2 der folgenden Punkte bei einem Patienten (Atemfrequenz von 22/min oder höher, eine veränderte Vigilanz oder ein systolischer Blutdruckwert von 100 mmHg oder niedriger) eine Sepsis hochwahrscheinlich machen. Den Begriff der „schweren Sepsis“ gibt es nicht mehr. Der „septische Schock“ wird in oben genannter Veröffentlichung definiert a) durch die zusätzliche Notwendigkeit von Vasopressoren trotz einer adäquaten Volumentherapie, um den MAP (mittleren arteriellen Druck) auf einem Wert von 65 mmHg zu halten und b) ein Laktat von mindestens 2mmol/l.

Zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung und Auswertung waren jedoch die Definitionen entsprechend der Sepsis-Leitlinie von 2010 (K. Reinhart, F.M. Brunkhorst et al, 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2010) noch anders und werden hier so verwendet. Von einer schweren Sepsis spricht man demnach, wenn zusätzlich Organfunktionsstörungen auftreten. Kommt es zusätzlich zu einem akuten Kreislaufversagen mit persistierender Hypotension trotz adäquater Volumentherapie, spricht man von einem „septischen Schock“ (Dellinger, Levy et al. 2013). Entsprechend der aktuellen Sepsis-Leitlinie (K. Reinhart, F.M. Brunkhorst et al, 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2010) wird empfohlen zur klinischen Diagnose die Kriterien des Kompetenzwerkes Sepsis zu benutzen (siehe Tabelle 1). Außerdem wird entsprechend der oben genannten S2k-Leitlinie der frühzeitige Nachweis von Prokalcitonin (PCT) im Serum empfohlen, um die Diagnose einer schweren Sepsis zu sichern oder auszuschließen. Ein PCT größer als 2 ng/ml macht damit die Diagnose einer schweren Sepsis sehr

wahrscheinlich, während bei Werten kleiner als 0,5 ng/ml diese weitgehend ausgeschlossen werden kann (K. Reinhart, F.M. Brunkhorst, 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) et al. 2010). Zu beachten ist dabei jedoch, dass auch andere Ursachen wie eine Operation oder ein Trauma einen transienten Prokalcitoninanstieg verursachen können.

Tabelle 1 Diagnosekriterien Sepsis nach ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz (Reinhart, Brunkhorst et al, 2010)

Sepsisbezogene Begriffe	Definitionen
I. Nachweis der Infektion	Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien
II. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (mind. 2 Kriterien)	Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung
	Tachykardie: Herzfrequenz ≥ 90 /min
	Tachypnoe (Frequenz ≥ 20 /min) oder Hyperventilation (PaCO ₂ $\leq 4,3$ kPa/ ≤ 33 mmHg)
	Leukozytose ($\geq 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
III. Akute Organdysfunktion (mind. 1 Kriterium)	Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium.
	Relative / absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um $> 30\%$ innerhalb von 24h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Ausschluss von Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen
	Arterielle Hypoxämie: PaO ₂ ≤ 10 kPa (≤ 75 mmHg) unter Raumluft oder ein PaO ₂ /FiO ₂ -Verhältnis von ≤ 33 kPa (≤ 250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Ausschluss von manifester Herz- oder Lungenerkrankung als Ursache der Hypoxämie
	Renale Dysfunktion: Eine Diurese von $\leq 0,5$ ml/kg/h für 2h trotz adäquater Volumengabe und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins um mehr als das Zweifache oberhalb des üblichen Referenzbereiches.
	Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
Sepsis	Kriterien I und II
Schwere Sepsis	Kriterien I, II und III
Septischer Schock	Kriterien I und II, für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤ 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥ 90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥ 65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

1.1.2 Pathophysiologie der Sepsis

Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat sich das pathophysiologische Verständnis der Sepsis erheblich erweitert und einem Wandel unterzogen. Insbesondere bei der Vorstellung, dass die Entwicklung

eines Organversagens hauptsächlich als Auswirkung des septischen Schocks zu sehen ist, wurde mittlerweile der Beitrag der inflammatorischen Reaktion zur Entstehung der Organdysfunktion erkannt. Als hauptsächliche pathophysiologische Mechanismen stehen mittlerweile die sepsisassoziierte Koagulopathie, die endotheliale Dysfunktion und die Mikrozirkulationsstörung im Vordergrund (Uhle, Lichtenstern et al. 2015).

Auslöser für eine Sepsis ist die Invasion von Mikroorganismen oder ihrer Toxine. Das Erregerspektrum umfasst Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten, wobei in der oben genannten Studie aus dem Jahr 2003 im Durchschnitt der Erregernachweis lediglich bei etwa 45 % der Fälle gelang (Martin, Mannino et al. 2003). Im Vordergrund standen hier bakterielle Infektionen, wobei die Anzahl grampositiver und gramnegativer Erreger in etwa gleich verteilt war. Es überwogen Infektionen des Respirationstrakts (62,9%), gefolgt von intraabdominellen Infektionen (25,3%), Weichteil- und Knocheninfektionen (8,7%) und Infektionen des Urogenitaltrakts (6,5%) (Engel, Brunkhorst et al. 2007).

Die septische Koagulopathie ergibt sich aus dem intensiven Zusammenspiel von Inflammation und Koagulation (Zeerleder, Hack et al. 2005).

Eine endotheliale Dysfunktion wird auch als Folge der Sepsis beobachtet. Zytokine wie IL-1 und TNF verursachen eine erhöhte Expression der endothelialen induzierbaren NOS-Form (iNOS), was eine verstärkte NO-Produktion mit konsekutiver Vasoplegie bewirkt (Taylor and Geller 2000).

Sowohl die Vasoplegie, als auch das oben beschriebene Verschieben großer Flüssigkeitsmengen, führen über eine relative und absolute Hypovolämie zu einer Zentralisierung und einer Veränderung der Hämodynamik, welche als „hyperdynamie Zirkulation“ bezeichnet wird, und mit einem gesteigertem Herzzeitvolumen bei arterieller Hypotonie und konsekutiv erhöhter Herzfrequenz einhergeht (MacKenzie 2001).

Am ehesten durch Öffnungen von Kapillaren ohne jeglichen Blutfluss als auch durch die Bildung von Shunts kommt es in der Sepsis zu einer Beeinträchtigung der Mikrozirkulation (Trzeciak and Rivers 2005).

Die unterschiedlichen beschriebenen Mechanismen können so zum Multiorgandysfunktionssyndrom führen (siehe 1.3).

1.2 Mikrozirkulation

1.2.1 Physiologisch-anatomische Grundlagen der Mikrozirkulation

Um die Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen im Organismus zu gewährleisten, ist es notwendig, dass Nährstoffe, Stoffwechselprodukte und die Atemgase über den Blutkreislauf transportiert werden (Schmidt, Lang, Thews et. al 2007). Das Gefäßsystem gliedert sich in Arterien und Venen, sowie funktionell noch in das Kapillarbett (Ort des Stoff- und Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und umliegenden Gewebe). Man kann die unterschiedlichen Gefäße anhand ihrer Größe und des anatomischen Aufbaus unterscheiden. Als Arterien werden Gefäße mit einem in der Regel dreischichtigen Wandaufbau (Intima, Media, Adventitia) und mit einem Durchmesser größer als 100 μm bezeichnet. Nachgeschaltet findet man die kleineren Arteriolen (Innendurchmesser 40 - 80 μm), mit einem charakteristischen Wanddicken-Radius-Verhältnis von 1 zu 1. Aus diesen zweigen sich die kleineren Metarteriolen mit einem Durchmesser von 8-20 μm ab. Sie bilden zusammen mit ihrer direkten kapillären Fortsetzung die sogenannte Hauptstrombahn („preferential channels“), welche einen direkten Anschluss an die postkapillären Venolen hat. Kapillaren zeichnen sich durch ihren anatomischen Wandaufbau aus, da sie nur noch aus einer von einer Basalmembran umgebenen Endothelzellschicht bestehen. Teilweise kann ein Ring an glatter Muskulatur, der sogenannte präkapillare Sphinkter, an dem Ursprungsort der Kapillaren vorhanden sein und gegebenenfalls eine Drosselung der Durchblutung bewirken. Aus einem Zusammenschluss mehrerer venöser Kapillaren entstehen die postkapillären Venolen mit einem Durchmesser von circa 8 bis 30 μm . Ihnen folgen die größeren Venolen (Durchmesser 30 -50 μm), welche auch wieder glatte Muskulatur in ihrer Wand enthalten. Teilweise existieren zusätzlich direkte Verbindungen zwischen Arteriolen und Venolen, als sogenannte arteriovenöse Anastomosen. Sie finden sich vor allem in der Haut der Akren und in der Lunge. Bereits geringe konstriktorische Aktivität kann zu ihrem Verschluss führen (Schmidt, Lang, Thews et. al 2007).

Aus den in 1.1.2 genannten Gründen kann die Perfusion dieses beschriebenen Gebietes der Mikrozirkulation gestört sein und so die Versorgung des umliegenden Gewebes beeinträchtigen (De Backer, Orbegozo Cortes et al. 2014)

1.2.2 Methoden zur Messung der Mikrozirkulation

Im klinischen Alltag werden vor allem Parameter der Makrozirkulation (wie der mittlere arterielle Blutdruck), und Parameter wie die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und der Laktat Spiegel im Serum gemessen. Sie sind aber nicht unbedingt geeignet, um Rückschlüsse auf die Gewebepfusion und Veränderungen der Mikrozirkulation zu ziehen (Dunser, Takala et al. 2013) (De Backer, Donadello et al. 2012). Veränderungen der Mikrozirkulation zeigten sich neben der Sepsis auch beim septischen Schock (De Backer, Creteur et al. 2002) (De Backer, Creteur et al. 2004). Auch konnte in diversen Studien beobachtet werden wie verschiedene Therapien, zum Beispiel mit Dobutamin (De Backer, Creteur et al. 2006), Levosimendan (Morelli, Donati et al. 2010) oder die

Gabe von Flüssigkeiten (Ospina-Tascon, Neves et al. 2010) positiv die Mikrozirkulation beeinflussen und das teilweise unabhängig von hämodynamischen Veränderungen. Außerdem beschäftigten sich verschiedene Studien mit dem Zusammenhang von Störungen in der Mikrozirkulation und der Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndroms (Doerschug, Delsing et al. 2007) (Trzeciak, McCoy et al. 2008) (Shapiro, Arnold et al. 2011). Entscheidend bei der Messung der Mikrozirkulation scheint es zu sein, heterogene Aspekte der Mikrozirkulation darstellen zu können, da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass eine Heterogenität der Perfusion eine beträchtlich eingeschränkte Perfusion des Gewebes bedeutet (Goldman, Bateman et al. 2006) und mit einem ungünstigeren Outcome (Edu, Enrico et al. 2012) assoziiert ist. Es sollen im Folgenden verschiedene Möglichkeiten vorgestellt werden, wie man die Mikrozirkulation und deren Veränderungen messen kann.

Im Rahmen von Tierversuchen findet die **intravitale Mikroskopie** Anwendung. Als ein Beispiel konnten so bei Mäusen mikrozirkulatorische Veränderungen des Mesenteriums (Guarda, Correia et al. 2015) dargestellt werden.

Eine andere Methode ist die **Laser-Doppler-Technik**. Sie beruht auf der Bestimmung der Dopplerverschiebung des streng monochromatischen Laserlichtes, wenn es auf ein bewegtes Objekt, wie zum Beispiel einen Erythrozyten, trifft (Choi and Bennett 2003)

Eine weitere Möglichkeit, die Mikrozirkulation und die Versorgung des umliegenden Gewebes darzustellen, besteht in der Messung des Sauerstoffgehalts (pO₂) des Gewebes. Hier findet die **Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)** ihre Anwendung. Dabei wird kurzwelliges Infrarotlicht genutzt, um oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin voneinander zu unterscheiden. Beim Menschen wird das Verfahren hauptsächlich zur Untersuchung von Muskeln und Gehirn genutzt. Zu bedenken ist dabei, dass dadurch vor allem der Sauerstoffgehalt der Gefäße gemessen wird und nicht des umliegenden Gewebes. Außerdem überwiegen im Gewebe die venösen Gefäße, und es ist dadurch größtenteils eine Messung der venösen Sättigung des Hämoglobins. Der heterogene Blutfluss der Mikrozirkulation, der für die Betrachtung der Sepsis relevant ist, kann so nicht dargestellt werden (Girardis, Rinaldi et al. 2003)

Die **Videomikroskopie** ermöglicht mittels eines Mikroskopes, welches auf das zu untersuchende Gewebe aufgesetzt wird, die direkte Darstellung der interessierenden Gefäße der Mikrozirkulation. Die erste Entwicklung war die „Nailfordmicrovideoscapy“. Hier wurden unter einem gängigen Mikroskop die Finger des Patienten mittels Transillumination untersucht. Allerdings lässt die Perfusion des Fingers, aufgrund der Anfälligkeiten der Akren auf Temperaturreize und Vasopressoren, nicht unbedingt einen Rückschluss auf die Situation des Gesamtorganismus zu (De Backer, Donadello et al. 2012)

Nachfolgend wurde die „**Orthogonal Polarization Spectral**“ (OPS) Gefäßmikroskopie und daraus, die in dieser Arbeit verwendete, „**Sidestream Dark Field**“ (SDF) Gefäßmikroskopie entwickelt. Beide Verfahren beruhen auf dem Prinzip, dass polarisiertes monochromatisches Licht durch die Gewebe und Organe, auf die es trifft, sowohl reflektiert als auch gestreut wird und dass man dadurch die interessierenden Objekte darstellbar machen kann (Slaaf, Tangelder et al. 1987)

Bei der SDF-Gefäßmikroskopie wurde das Prinzip, dass Licht einer bestimmten Wellenlänge vom Hämoglobin absorbiert wird, sich noch weiter zu Nutze gemacht, indem eine zusätzliche ringförmige Anordnung von Leuchtdioden der Wellenlänge $\lambda = 530$ nm angebracht wurde. Dadurch werden die Anteile des gestreuten Lichts, die zurück zur Kamera gelangen reduziert, und es sind hochkontrastreiche Aufnahmen möglich (Goedhart, Khalilzada et al. 2007)

1.3 Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS)

Eine häufige Komplikation der Sepsis ist das Multiorgandysfunktionssyndrom. Es wird definiert als sequentielle oder parallele Funktionseinschränkung mindestens zweier Organsysteme (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference 1992).

Ursächlich für die Entwicklung eines MODS können sowohl die direkten Organschädigungen infolge einer Erkrankung sein, wie zum Beispiel die Entwicklung eines ARDS durch eine Pneumonie oder indirekte Entwicklungen im Rahmen einer Infektion oder eines Traumas (Zhang, Raouf et al. 2010).

Das Multiorgandysfunktionssyndrom gehört zu den häufigsten Todesursachen auf der Intensivstation. Von allen Todesfällen auf der Intensivstation stehen 80 Prozent mit einem MODS in Zusammenhang (Tran, Groeneveld et al. 1990).

1.4 Intensivmedizinische Scores

Die gängigsten Scores, die auch zur Beschreibung des MODS und Vorhersage der Letalität genutzt werden können, sind der APACHE-II-Score (Knaus, Draper et al. 1985) und SAPS-II (Le Gall, Lemeshow et al. 1993).

1.4.1 APACHE-II-Score

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II-Score wurde als einer der ersten physiologischen Scoringsysteme etabliert, um die Mortalität von kritisch kranken Patienten vorherzusagen (Hargrove and Nguyen 2005). Er wurde 1985 von William A. Knaus et al das erste Mal vorgestellt und stellte eine Weiterentwicklung eines als Prototyp fungierenden APACHE-

Scores dar (Knaus, Draper et al. 1985). Der APACHE-II-Score setzt sich aus einem Punktesystem aus zwölf routinemäßig gemessenen physiologischen Parametern (wobei immer der schlechteste gemessene Wert entscheidend ist), Punkten für das Alter des Patienten und für den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten zusammen. Es kann so eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 71 Punkten erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Knaus, Draper et al. 1985). Eingeführt wurde er als Score zur Evaluation der Krankheitschwere, bei Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation, mittlerweile ist auch das serielle Monitoring prospektiv validiert (Werdan et al., 2007). Als Prädiktor für das Outcome konnte er bei verschiedenen Erkrankungen gute Vorhersagen machen, zum Beispiel bei Pankreatitis (Gurleyik, Zahidullahoglu Cirpici et al. 2004), Endokarditis (Chu, Cabell et al. 2004) oder Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, die aufgrund einer akuten Verschlechterung der Lungenfunktion auf einer Intensivstation behandelt werden mussten (Afessa, Morales et al. 2002). Für Studien zum MODS ist ein APACHE-II-Score Wert, welcher größer oder gleich 20 ist, anerkannt (Werdan, Pilz et al. 2007). Auch wenn er mittlerweile bis zum APACHE-IV-Score weiterentwickelt wurde, verwenden die meisten Intensivstationen weiterhin den APACHE-II-Score (Wilhelm et al, 2011). In der neuesten Sepsisdefinition ist ein Anstieg des SOFA-Score als Kriterium fest verankert (Singer, Deutschman et al. 2016).

1.4.2 SAPS-II

Der Simplified Acute Physiology Score (SAPS)-II wurde 1993 von Jean-Roger le Gall und Kollegen vorgestellt (Le Gall, Lemeshow et al. 1993). Auch bei ihm sind jeweils die schlechtesten Werte innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraums entscheidend. Er kann Werte zwischen 0 und 163 Punkten annehmen und setzt sich zusammen aus Punkten für 11 verschiedene physiologische Parameter dem Glasgow Coma Scale, der Art der Aufnahme, den Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten. Auch hier gilt, dass eine hohe Punktzahl mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert ist (Le Gall, Lemeshow et al. 1993). In Deutschland hat er eine besondere Bedeutung, da er in Kombination mit dem modifizierten TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System), welcher 28 therapeutische und pflegerische Maßnahmen beinhaltet, zur Abbildung der intensivmedizinischen Komplexbehandlung zur Abrechnung im Rahmen des Diagnosis-Related-Groups (DRG)-Systemes genutzt wird (Wilhelm et al, 2011). In verschiedenen Studien wurde die adäquate prognostische Fähigkeit des SAPS-II bei bestimmten Erkrankungen aufgezeigt, wie zum Beispiel bei kardiovaskulären Geschehen (Metnitz, Valentin et al. 1999) oder chirurgischen Intensivpatienten (Agha, Bein et al. 2002).

1.4.3 SOFA-Score

Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)- Score wurde entwickelt, um eine Reihe von Komplikationen im Rahmen des MODS bei Kritisch Kranken zu beschreiben und nicht um das Outcome vorherzusagen (Vincent, Moreno et al. 1996). Der SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score) dient ebenfalls der Abschätzung der Krankheitsschwere, indem er versucht, das Organversagen darzustellen und kann als Werkzeug zur Prognoseabschätzung dienen. Er wurde im Detail bereits in der Einleitung beschrieben. Ursprünglich wurde der Score zur Quantifizierung des Multiorganversagens bei Sepsispatienten eingesetzt. Um das Organversagen zu beschreiben, nutzt er für die Lunge den Oxygenierungsindex; um Störungen der Blutgerinnung darzustellen, wird die Thrombozytenzahl mit einbezogen, außerdem Bilirubin für die Leber; beim Herz-Kreislauf-System spielt sowohl der mittlere arterielle Blutdruck als auch das Eingreifen des Behandlers mittels einer Katecholamintherapie eine Rolle; zur Beurteilung des ZNS wird die Glasgow Coma Scale herangezogen und für die Niere Kreatinin und die Urinausscheidung des Patienten. Für jedes der sechs so beurteilten Organsysteme können Punkte von 0 (keine Organfehlfunktion) bis vier (schweres Organversagen) gegeben werden, so dass insgesamt Werte zwischen 0 und 24 Punkten erreicht werden können. Je höher die Punktzahl umso schlechter ist die wahrscheinliche Prognose des Patienten.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Folgende Fragen sollten in der vorliegenden Arbeit geklärt werden:

- Korreliert bei Sepsispatienten die Krankheitsschwere – gemessen mit den APACHE II-, SAPS II und SOFA Scores – mit dem Ausmaß der Mikrozirkulationsstörung?
- Welcher gemessene Parameter der Mikrozirkulation korreliert am besten mit den genannten Scores?
- Korreliert das Ausmaß der Mikrozirkulationsstörung mit der 60-Tage-Letalität septischer Patienten?
- Welcher gemessene Parameter der Mikrozirkulation korreliert am besten mit dem Letalitätsrisiko septischer Patienten, insbesondere der 60-Tage-Letalität?

Die Klärung dieser Fragestellungen sollte die Richtigkeit folgender Thesen überprüfen:

- 1) Es besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung/dem Ausmaß der Organdysfunktionen, gemessen mit den Scores und den gemessenen Parametern der Mikrozirkulation.
- 2) Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, denen aufgrund der intensivmedizinischen Scores eine größere Krankheitsschwere vorhergesagt wird, haben eine stärker eingeschränkte Mikrozirkulation.
- 3) Patienten, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, zeigen eine stärker eingeschränkte Mikrozirkulation als Überlebende.
- 4) Patienten, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, zeigen höhere Prognosescore-Werte.
- 5) Die durch semiquantitative Methoden bestimmten Parameter der Mikrozirkulation („Microvasclular Flow Index“ (MFI) und „Perfused Vessel Densitiy“ (PVD)) werden validere Ergebnisse in Bezug auf die genannten Korrelationen zeigen, als Parameter, die mittels des Software-Programms des Geräte-Herstellers ermittelt wurden (Anteil der kleinsten Gefäße „Small“ nach Analyse mit der Microvision Analysis Software).

3 Material und Methoden

3.1 Erhebung der Patientendaten

In der vorliegenden Arbeit wurden 42 Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock in einer prospektiven Kohortenstudie beobachtet und in einer Datenbank erfasst. Als Definition der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks wurde die zum damaligen Zeitpunkt gültige S2-Sepsisleitlinie (Brunkhorst, Bone et al, 2006) verwendet. Inzwischen gibt es eine aktualisierte Version der S2k-Sepsisleitlinie (Reinhart, Brunkhorst et al, 2010).

Alle Patienten wurden im Zeitraum August 2008 bis Ende September 2009 auf der internistischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik Innere Medizin III des Universitätsklinikums Kröllwitz der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg behandelt,

Es handelte sich hierbei um eine monozentrische Beobachtungsstudie zum Thema Evaluation von **Mikrozirkulation** und **Gerinnungsstörung** bei **Sepsistherapie** mit intravenösem **IgGMA** (MIGESIM), die im Vorfeld von der Ethikkommission befürwortet worden war. Im Vordergrund standen hierbei der Vergleich intensivmedizinischer Scores und der Mikrozirkulation in Ihrer Aussagekraft bezüglich des Schweregrades und der Prognose der schweren Sepsis und des septischen Schocks. Es erfolgte kein Eingreifen in Diagnostik oder Therapie. Die Anlage eines Pulmonalarteriellenkatheters oder PICCO erfolgtenach den entsprechenden Richtlinien zur Versorgung kritisch Kranker oder bei klinischer Indikation. Es wurden keine zusätzlichen Blutabnahmen durchgeführt. Der Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte nach Erfüllen der Einschlusskriterien, entsprechend des im Voraus erstellten Studienprotokolls, und nach Einwilligung des Patienten, oder wenn dieser nicht einwilligungsfähig war eines bevollmächtigten Angehörigen. Die Patientenrekrutierung und Datenerhebung entstanden als Gemeinschaftsarbeit von Christiane Seidelmann, Stefanie Siebelist und der Verfasserin dieser Dissertationsarbeit (Sabine Franz), wobei die Datenauswertung jeweils unabhängig von den drei Genannten zu unterschiedlichen Aspekten der Mikrozirkulationsstörung bei Sepsis erfolgte.

Bei jedem der eingeschlossenen Patienten wurden über sieben Tage verschiedene klinische Werte und Laborparameter sowie intensivmedizinische Scores bestimmt (siehe unten) und die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut gemessen. Ein „Score-Tag“ begann um 10 Uhr morgens und endete um 10 Uhr am Folgetag. Der initiale Studientag wurde als Scoretag 0 definiert.

Der Ablauf war für jeden Patienten identisch und erfolgte nach dem folgenden Schema (Abbildung 1).

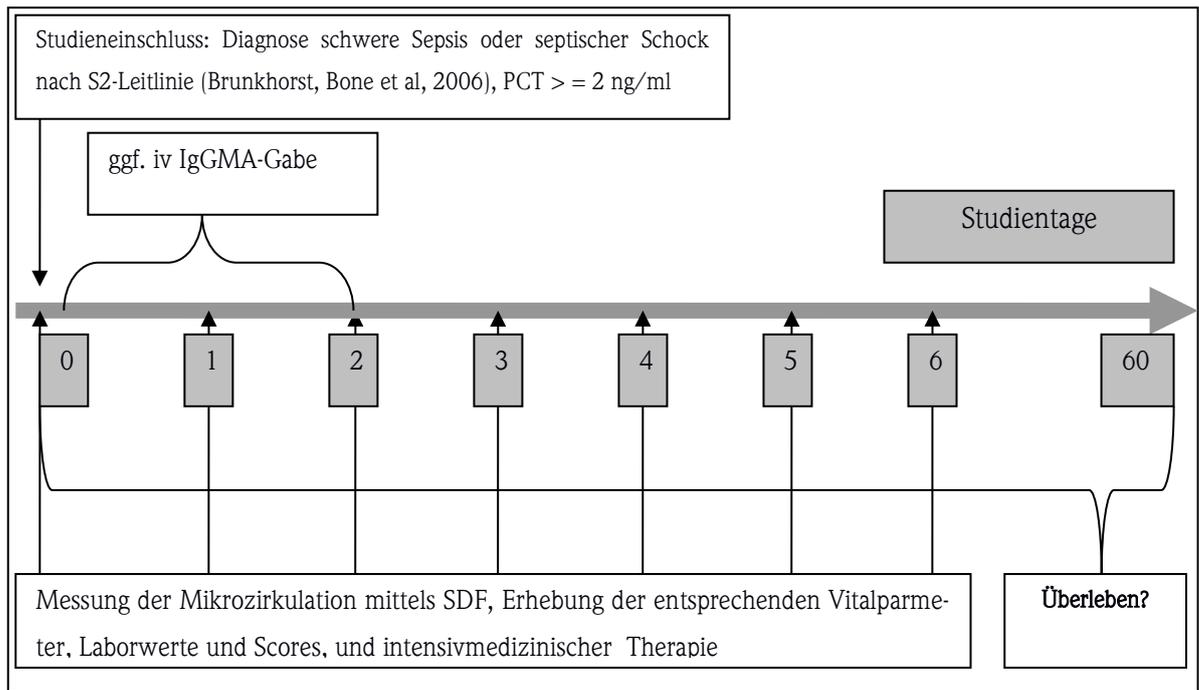


Abbildung 1: Ablauf Datenerhebung der Patienten

Aus Abbildung 1 ist ersichtlich, dass ein Teil der Patienten neben der leitliniengerechten Sepsistherapie ivIgGMA (Pentaglobin) als adjuvante Therapie erhielten („Kann-Empfehlung“ der Deutschen Sepsis-Leitlinie (Brunkhorst, Bone et al, 2006)). Inwiefern diese Therapie Auswirkungen auf die Mikrozirkulation zeigt, ist jedoch nicht Thema dieser Dissertationsarbeit, sondern wird von Frau Christiane Seidelmann in Ihrer Arbeit betrachtet.

Die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut wurde mit SDF-Gefäßmikroskopie („sidestream darkfield imaging“) gemessen. Dazu wurden an jedem der sieben Tage zu einem Messzeitpunkt mindestens 5 auswertbare Filmsequenzen über jeweils 4 Sekunden aufgenommen. Die Messung wurde, um Druckartefakte möglichst zu vermeiden, nicht sublingual, sondern im Vestibulum oris des Oberkiefers zwischen Eckzähnen und Molaren durchgeführt. Die Filmsequenzen durften, damit sie auswertbar waren, weder unscharf noch zu stark verwackelt sein.

Die Analyse der Filmsequenzen erfolgte unter anderem mit der Microscan Analysis Software von Microvision Medical. In dem Programm wurden die aufgenommen Videosequenzen zunächst noch einmal durch den Auswertenden gesichtet. Zu stark verwackelte Sequenzen mussten aussortiert werden. Zusätzlich erfolgte mit dem Analyseprogramm eine weitere Bearbeitung der verwertbaren Filmaufnahmen mit einem Bildstabilisator. Danach wurden in einem folgenden Schritt, die vom Analyseprogramm erkannten Gefäße im Bild markiert. Nachdem die Auswahl vom Untersucher bestätigt worden war, erstellte das Analyseprogramm anhand von Grauwertprofilen ein Weg-Zeit-Diagramm (Abbildung 2). In diesem sollte das Verhältnis des Weges des Erythrozyten durch das Gefäß mit der dafür benötigten Zeit dargestellt werden. Der Untersucher musste diese

Verläufe erkennen, indem er anhand der Grauabstufungen Linien in das entsprechende Diagramm manuell eintrug. Dabei mussten also die unterschiedlichen Grauwerte im Diagramm durch den Untersucher differenziert werden.

Nach der so erfolgten Auswertung berechnete das Programm daraus, den Anteil kleinster („Small“), mittlerer („Medium“) und großer Gefäße („Large“) in Prozent und außerdem die L/A-

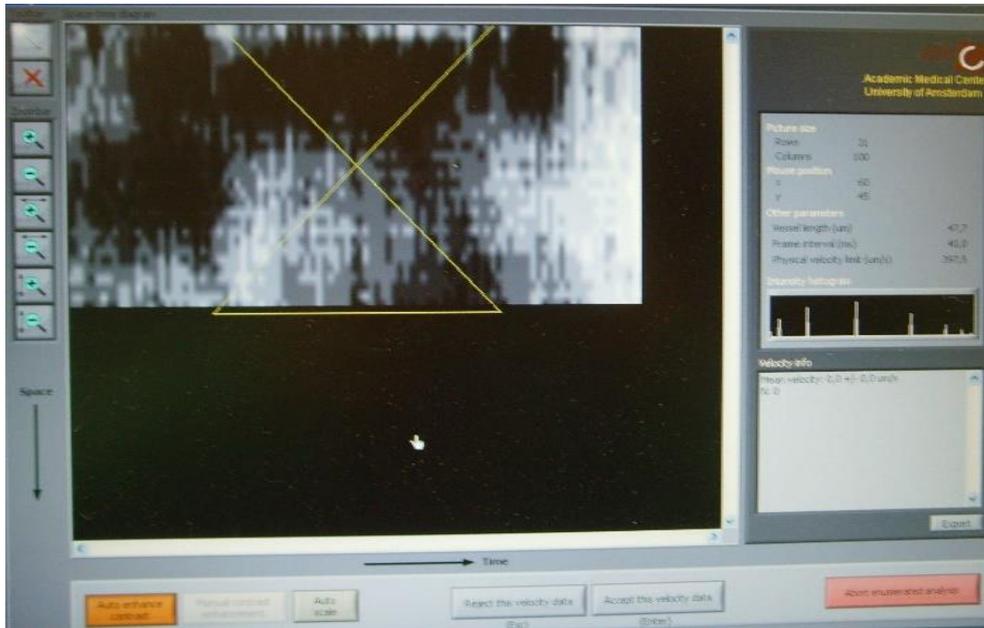


Abbildung 2: Microscan Analysis Software: Erstellung Weg-Zeit-Diagramm Ratio (siehe Abbildung 3). Die vom Programm berechnete L/A-Ratio (entspricht der Gefäßdichte berechnet als Quotient der messbaren Gesamtlänge von Kapillaren und der Aufnahme­fläche) war hierbei am ehesten geeignet, um eine Abschätzung der „functional capillary density“ (FCD), also der Dichte der Kapillaren, das heißt die messbare Länge von Kapillaren pro Fläche, zu ermöglichen. Für jeden Patienten erfolgte auf diese Weise für jeden der Studientage die Auswertung von 5 Videofrequenzen, und es wurden anschließend die entsprechenden Mittelwerte aus den fünf Messungen gebildet.

Mit Hilfe der Microscan Analysis Software könnte man prinzipiell den Blutfluss in verschiedenen Gefäßen messen. Ein Nachteil besteht jedoch darin, dass die Auswertung vom jeweiligen Benutzer abhängig ist, welcher die Gefäße, die von Bedeutung, sind identifizieren muss. Ein weiterer Nachteil ist, dass der Blutfluss in den Kapillaren schwer zu detektieren ist (De Backer, Hollenberg et al. 2007)

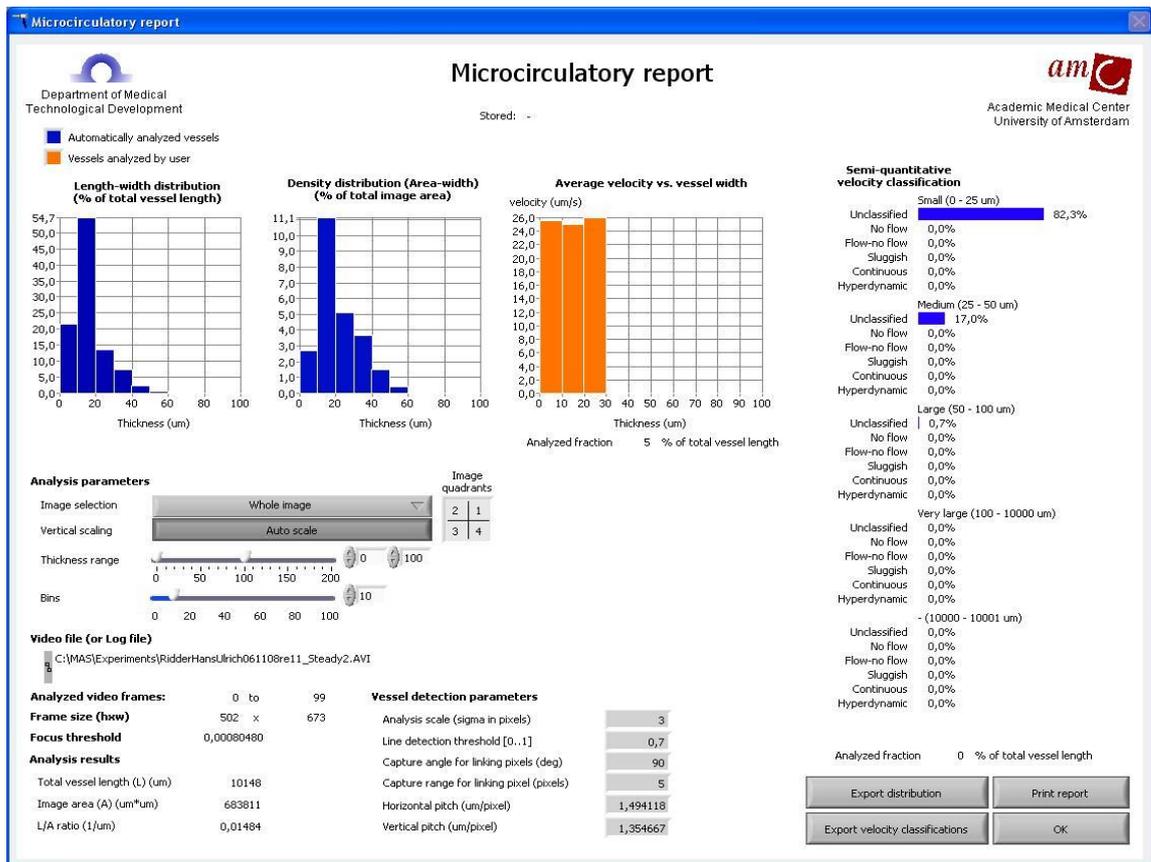


Abbildung 3: Abschließende Auswertung der Videosequenzen durch Microscan-Analys-Software

Zusätzlich erfolgte die kombinierte Auswertung der Videofrequenzen ohne Analyseprogramm nach De Backer und mit Hilfe des Microvascular Flow Index (MFI). Die Auswertung nach De Backer basiert auf dem Prinzip, dass die Dichte der Gefäße proportional zu der Anzahl der Gefäße ist, die beliebige Linien kreuzen. Die Dichte der Gefäße kann demnach berechnet werden aus der Anzahl der Gefäße, welche die Linien kreuzen, dividiert durch die totale Länge der Linien (siehe Abbildung 4). Die Perfusion der Gefäße wird dann von der auswertenden Person beurteilt als vorhanden (kontinuierlicher Fluss für mindestens 20 Sekunden), fehlend (kein Fluss für mindestens 20 Sekunden) und intermittierend (die Hälfte der Zeit kein Fluss). Daraus lässt sich das Ver-

hältnis der perfundierten Gefäßen berechnen ($PPV = 100 * (\text{absolute Anzahl der Gefäße} - (\text{fehlender Fluss} + \text{intermittierender Fluss}) / \text{absolute Anzahl der Gefäße})$). Dieses wird benötigt um die PVD („perfused vessel density“) zu bestimmen durch Multiplikation der Dichte der Gefäße mit dem PPV. Zusätzlich kann man die PVD getrennt betrachten von kleinen Gefäßen (vorwiegend Kapillaren) und großen Gefäßen (vorwiegend Venolen), wobei 20µm als Grenze gelten. Vorteile der Methode sind, dass verschiedene Variablen gemessen werden können und dass das Verfahren gut reproduzierbar ist. Nachteile sind, dass die Geschwindigkeit der einzelnen roten Blutkörperchen nicht abschätzbar ist und dass es beeinflusst werden kann durch Veränderungen der Bildgröße (De Backer, Hollenberg et al. 2007).

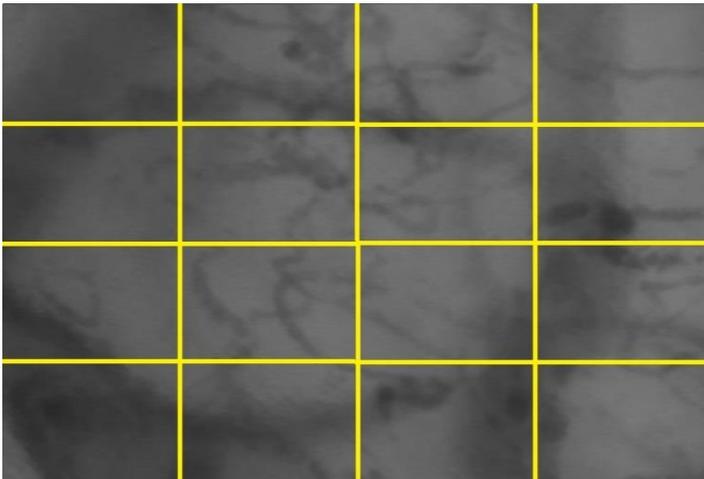


Abbildung 5: Auswertung nach De Backer zur Abschätzung der PVD

Außerdem erfolgte die Bestimmung des „Microvascular flow Index“ (MFI). Dieser basiert auf dem vorwiegenden Fluss in vier Quadranten (siehe Abbildung 5) und wird numerisch unterteilt in fehlend (0), intermittierend (1), träge (2) und normal (3). Der MFI ergibt sich dann aus dem Mittel-

wert des Flusses der vier Quadranten. Vorteile der Methode sind die gute Reproduzierbarkeit, dass sie einfach zu erheben ist und dass es im Gegensatz zu den anderen Analysearten die zusätzliche Beurteilung des Flusses als „träge“ beinhaltet. Der Nachteil besteht darin, dass es keine Aussage über die FCD („functional capillary density“ als Dichte der Kapillaren) erlaubt (De Backer, Hollenberg et al. 2007).

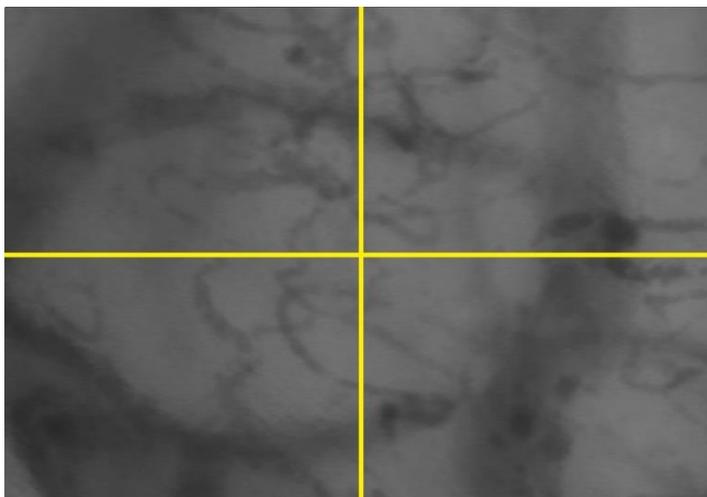


Abbildung 4: Ermitteln des MFI, Bsp. Patient 1

Neben der Messung der Mikrozirkulation erfolgte bei jedem Studienpatienten an jedem der sieben Studientage die Erhebung verschiedener intensivmedizinischer Scores: Zur Abschätzung des

Schweregrades der Erkrankung der APACHE-II, SAPS-II und SOFA-Score und um das Ausmaß der Gerinnungsstörung zu evaluieren der DIC-Score, wobei der DIC-score nicht Gegenstand der vorliegenden Dissertationsarbeit war. Um den klinischen Zustand des Patienten abzubilden, wurden außerdem verschiedene Labor- und Vitalparameter zum Zeitpunkt der Messung erhoben (siehe Tabelle 2 und Anlagen).

Tabelle 2 Übersicht der wesentlichen erhobenen Scores und Parameter

Übersicht I		
Scores:	wichtige Laborparameter:	Vitalparameter:
APACHE II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)	Prokalzitonin (PCT)	Arterieller Druck
SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)	Interleukin 6 (IL 6)	Herzfrequenz
SOFA Score (Sepsis related Organ Failure Assessment)	C-reaktives Protein (CRP)	Körpertemperatur
DIC Score (Disseminated Intravascular Coagulation)	Laktat	Zentralvenöser Druck (ZVD)
	Leukozyten	wenn entsprechendes Monitoring vorhanden zusätzlich:
	D-Dimere	Herzindex (HI)
	Thrombozyten	Herzzeitvolumen (HZV)
	Kreatinin	Systemic vascular resistance (SVR)
	Harnstoff	Systemic vascular resistance Index (SVRI)
	B-Typ Natriuretisches Peptid (BNP)	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO ₂)
	Troponin I	
	Myokardspezifische Kreatininkinase (CK-MB)	
	Alanin-Amino-Transferase (ALAT)	
	Billirubin	
	pH-Wert (arteriell)	

Ein Teil der Patienten (12/42) hat studienunabhängig als adjunktive Therapie ivIgGMA (Pentaglobin) erhalten. Wenige Patienten (4/42) erhielten zusätzlich zu Pentaglobin als adjunktive Therapie eine rekombinante Form des aktivierten Protein C (Xigris).

Im weiteren Verlauf wurde bis Tag 60 das Überleben oder Versterben der Patienten erfasst.

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden entsprechend des Studienprotokolls Patienten mit der Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks nach den S2-Leitlinien der deutschen Sepsisgesellschaft (Brunkhorst, Bone et al, 2006) innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung und einem

Procalcitonin-Wert ≥ 2 ng/ml. Von der Leitlinie der deutschen Sepsisgesellschaft existiert, wie oben bereits erwähnt, seit 2010 eine überarbeitete und aktualisierte Version (Reinhart, Brunkhorst et al, 2010).

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden, wie vom Studienprotokoll gefordert, Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, Patienten mit maligner Hyperthermie, mit palliativmedizinischer Behandlung, mit akuter Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation sowie Verbrennungspatienten und solche, die an anderen Studien teilnahmen.

Vom DIC-Score wurden immunsupprimierte Patienten und Patienten mit Tumorleiden ausgeschlossen, da man davon ausgeht, dass durch die damit einhergehende Beeinflussung der Gerinnungsparameter der Score stark modifiziert werden kann. Diese Patienten wurden jedoch nicht generell aus der Studie ausgeschlossen.

3.2 Datenbank

Zur übersichtlichen und zügigen Datenerfassung wurde eine Datenbank unter Microsoft Excel 2003 erstellt, in welcher die Daten der Patienten (ohne Angaben des Patientennamen) über die 7 Tage und der eventuelle Todestag erfasst wurde.

Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls mit Hilfe von Microsoft Excel. Kontinuierliche Größen wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Um verschiedene Werte kontinuierlicher Größen vergleichen zu können, kam der Student's T-Test zur Anwendung. Dieser wurde univariat und zweiseitig durchgeführt. Als statistisch signifikant soll ein $p < 0,05$ gelten. Fehlende Größen der Tabelle (aufgrund der Verlegung oder des Versterbens der Patienten) wurden mithilfe der Last-Observation-Carried-Forward-Methode (Streiner, 2002) ergänzt, um einen vollständigen Datensatz zu schaffen. Prozentwerte wurden benutzt, um qualitative Variablen darzustellen. Es erfolgte ebenfalls mit Hilfe von Microsoft Excel die Erstellung von Streu-Punkt-Diagrammen und die Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s), um eventuelle Zusammenhänge zwischen den intensivmedizinischen Scores und der Mikrozirkulation darstellen zu können. Der Rangkorrelationskoeffizient benötigt nicht die Annahme einer linearen Beziehung zwischen zwei Variablen oder einer Normalverteilung der Werte und ist daher geeignet. Er

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n D_i^2}{n(n^2-1)}$$

berechnet sich nach folgender Formel: , wobei D_i den Differenzen der Rangzahlen entspricht und n der Anzahl der Wertepaare. Da Bindungen (es traten gleiche Werte

mehrfach auf) vorkamen, wurde die Formel entsprechend angepasst, durch die Bildung von arithmetischen Mittelwerten der korrespondierenden Rangzahlen. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, je nachdem ob ein negativer oder positiver linearer Zusammenhang gilt. Eine Korrelation nahe 0 bedeutet, dass es keinen linearen Zusammenhang gibt. Der berechnete Korrelationskoeffizient wurde auf Signifikanz geprüft, wobei ein $\alpha < 0,05$ als signifikant gelten sollte.

Zusätzlich wurden mit Hilfe von SPSS (Version 22) binäre logistische Regressionen multivariat durchgeführt, um die prognostische Güte der intensivmedizinischen Scores und der Parameter der Mikrozirkulation, gemessen am 60-Tage-Überleben, darzustellen. Da die binäre logistische Regression ein Verfahren darstellt, um die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen (hier innerhalb von 60 Tagen verstorben oder überlebt) von anderen unabhängigen Variablen, die ein beliebiges Skalenniveau haben können, zu untersuchen, ist sie ein geeignetes Verfahren.

Die Auswertung der Daten auf oben beschriebene Weise geschah mit Hilfe epidemiologisch-methodischer Beratung durch Frau Dr. Susanne Unverzagt (Mitarbeiterin des Institutes für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Halle (Saale)).

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

4.1.1 Patientendaten: Demographie, bedeutsame Diagnosen, initiale Laborwerte, Scores, klinische Parameter, Mikrozirkulation

Es wurden insgesamt 42 Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung in die Studie eingeschlossen, wobei die Definition von „schwere Sepsis“ und „septischer Schock“ entsprechend den S2-Sepsisleitlinien (Brunkhorst FM, Bones et al; 2006) erfolgte. Diese Patienten sollten über einen Zeitraum von 7 Tagen beobachtet werden. Aufgrund des Versterbens von 10 Patienten innerhalb der 7 Tage und Verlegung von 12 Patienten (s. Tabelle 3) auf eine andere Station war die Protokoll-entsprechende Messung der Mikrozirkulation sowie die Bestimmung der Scores allerdings nur bei 22 der insgesamt 42 Patienten über den gesamten Zeitraum möglich. Zwei der Patienten wurden innerhalb der Beobachtungstage sowohl auf eine andere Station verlegt und verstarben dann noch innerhalb des Beobachtungszeitraumes auf dieser, so dass insgesamt 20 Patienten nicht mehr beobachtet werden konnten. Bereits zehn der 42 Patienten konnten durch Versterben oder die Verlegung auf eine andere Station ab Studientag 3 (d2) nicht mehr beobachtet werden. Das 60-Tage-Überleben der Patienten wurde telefonisch eruiert.

Tabelle 3 Charakterisierung der Patienten: frühe Mortalität, Verlegung, 60-Tage- Mortalität

Gesamtanzahl der Patienten n=42	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten in Prozent
innerhalb von 60 Tagen verstorben	25	59,5%
innerhalb der 7 Tage verstorben und/oder auf eine andere Station verlegt	20	47,6%
innerhalb der 7 Tage verstorben	10	23,8%
Innerhalb der 7 Tage auf eine andere Station verlegt worden und da innerhalb der 7 Tag verstorben	2	4,8%
innerhalb der 7 Tage auf eine andere Station verlegt worden	12	28,6%

Bei den beobachteten Patienten betrug das durchschnittliche Alter zum Aufnahmezeitpunkt 67,7 Jahre und erstreckte sich von 41 bis 88 Jahren (siehe hierzu Abbildung 6: Altersverteilung).

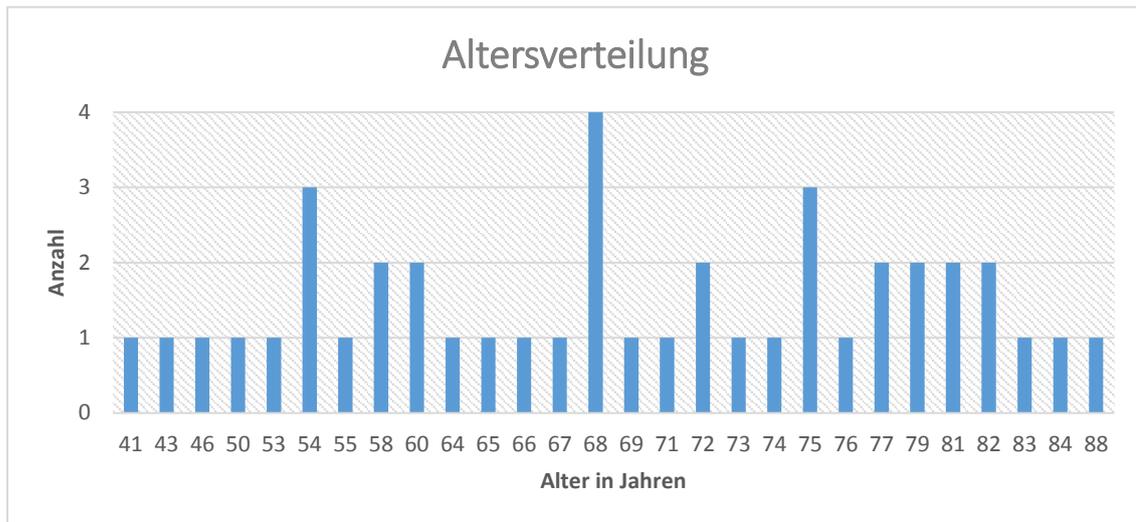


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten

Es wurden diverse bedeutsame Nebendiagnosen der Patienten miterfasst. Insbesondere wurde hier auf eine vorbestehende Immunsuppression (anamnestisch bestehende Chemotherapie, Radiotherapie, Steroidtherapie, AIDS, Leukämie, oder bestehende Lymphome), eine pulmonale Beteiligung (vorbestehende pulmonale Erkrankung oder pulmonaler Fokus) sowie aktuelle kardiologische Erkrankungen geachtet. 29 der eingeschlossenen Patienten wiesen kardiologische Vorerkrankungen auf, wobei vier davon eine koronare Herzkrankheit (KHK) hatten, 11 Patienten hatten eine KHK und eine weitere kardiologische Erkrankung, ein Patient litt unter einer KHK, einer dilatativen Kardiomyopathie und einer zusätzlichen kardiologischen Erkrankung, ein anderer Patient hatte ein Vitium dritten Grades und eine weitere kardiologische Erkrankung und elf der Patienten hatten sonstige kardiologische Vorerkrankungen. Außerdem wurde das Auftreten eines Multiorgan-Dysfunktionssyndroms miterfasst. Hierbei erfolgte die Einteilung nach gängigen Labor- und Scoreparametern, sodass ein PCT größer bzw. gleich 2 und ein APACHE-Score größer bzw. gleich 20 als septisch und als Vorliegen eines MODS gelten sollte. Während bei einem PCT kleiner 2 oder einem APACHE-Score kleiner 20 der Patient als nicht septisch und ohne MODS galt. Entsprechend den deutschen Sepsis-Leitlinien macht ein PCT-Wert ≥ 2 ng/ml eine schwere Sepsis hoch wahrscheinlich (K. Reinhard et al; 2010). Der APACHE II Score ist eigentlich ein Schweregrad-der-Erkrankung Score und kein MODS-Score. Wie aber bereits in der Einleitung dargelegt ist ein APACHE-II-Score Wert, welcher größer oder gleich 20 ist, für Studien zum MODS anerkannt (Werdan, Pilz et al. 2007). Einen Auszug demografischer Daten der Patienten zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4 Patientencharakterisierung: Auszug demografischer Daten

Patienten gesamt n=42	Anzahl/Mittelwert	Standardabweichung/Prozent
Alter [Jahren]	67,7	± 11,8
Größe [cm]	171,6	± 9,2
Gewicht [kg]	79,4	± 17,2
Körperoberfläche [m ²]	1,91	± 0,22
BMI	26,9	± 6,1
weiblich	13	31%
männlich	29	69%
bedeutsamen Nebendiagnosen		
Kardiogener Schock	5	12%
aktueller Herzinfarkt	7	17%
vorbestehende kardiologische Erkrankung	29	69%
akutes Nierenversagen	20	48%
MODS	40	95%
vorbestehende pulmonale Erkrankung	32	76%
Vorliegen/Entstehen einer Pneumonie	24	57%

Es wurden eine Reihe von Laborwerten am Aufnahmetag und den nachfolgenden Tagen erhoben, wobei die wichtigsten am Aufnahmetag gemessenen in Tabelle 5 ersichtlich sind. Bei den Entzündungswerten beschränkt sich die Tabelle auf PCT und CRP, da Interleukin-6 erst ab März 2009 routinemäßig mitbestimmt wurde und dadurch nicht für alle Patienten vorhanden ist. Bei den 42 Patienten betrug das durchschnittliche PCT am Aufnahmetag 28,82 ng/ml und erstreckte sich von minimal 1,21 ng/ml bis maximal 317,13 ng/ml. Obwohl als Einschlusskriterium ein PCT > 2 ng/ml gelten sollte, finden sich in der Tabelle 3 Patienten die ein PCT < 2 ng/ml an Tag 0 aufweisen. Dieses Phänomen erklärt sich durch das Studiendesign. Die drei Patienten hatten initial ein PCT > 2 ng/ml, so dass der Einschluss in die Studie erfolgte. Ein Studientag begann jedoch immer (entsprechend dem Studienprotokoll) um 10 Uhr und erstreckte sich bis 10 Uhr des Folgetages. Da weder in Diagnostik und Therapie eingegriffen werden sollte, erfolgten keine zusätzlichen Blutabnahmen direkt zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie, sondern dementsprechend am Folgetag mit dem Morgenlabor. Dadurch erklären sich die von den Einschlusskriterien abweichenden Laborwerte. Dennoch wurde beschlossen die Patienten nicht auszuschließen, da sie initial die Kriterien erfüllten. Das CRP verteilte sich im beobachteten Patientenkollektiv am Aufnahmetag von 49,8 mg/ml bis 475,8 mg/ml und betrug im Durchschnitt 229,29 mg/ml.

Tabelle 5 Patientencharakterisierung: wichtige Laborparameter am Aufnahmetag

Patienten gesamt n=42	Anzahl/Mittelwert + Standardabweichung
PCT [ng/ml]	28,82 ± 54,01
CRP [mg/ml]	229,29 ± 109,59
Leukozyten [$10^9/l$]	14,19 ± 9,07
Harnstoff [mg/ml]	12,04 ± 7,9
BNP [pg/ml]	1506,59 ± 2025,49
Laktat [mmol/l]	2,64 ± 2,53
pH	7,378 ± 0,107

An intensivmedizinischen Scores für die Krankheitsschwere wurden der APACHE-II-Score, der SAPS-II, der SOFA-Score und - um das Ausmaß der Gerinnungsstörung abzuschätzen - der DIC-Score erfasst (dieser wird in der Arbeit von Frau Siebelist behandelt). Die klinischen Parameter zur Berechnung der Scores wurden zum Zeitpunkt der Messung der Mikrozirkulation erhoben, während die Laborwerte aus dem jeweiligen Morgenlabor des Score-Tages stammen. In Tabelle 6 sind die entsprechenden Mittelwerte des Scores am Einschlusstag ersichtlich. Der APACHE-II-Score liegt für das gesamte Patientenkollektiv von 42 Patienten an Tag 0 (d0) vor und reicht von einem minimalen Wert von 8 bis zu einem maximalen Wert von 45, durchschnittlich beträgt er zum Einschluss in die Studie 28,02. Der SOFA-Score konnte aufgrund fehlender Werte nur bei 41 der

eingeschlossenen Patienten erhoben werden und verteilt sich über Werte von minimal 2 bis maximal 19 (Durchschnitt: 10,88). Für 40 Patienten konnte der SAPS-II erhoben werden. Er beträgt im Mittelwert 57,7 und erstreckt sich von minimal 13 bis maximal 89.

Tabelle 6 Patientencharakterisierung: Scores am Aufnahmetag (d0)

Patienten gesamt	Anzahl/Mittelwert + Standardabweichung
Apache-II-Score	28,02 ± 8,38
SOFA -Score	10,88 ± 4,38
SAPS II	57,7 ± 18,9

Ebenfalls am Aufnahmetag wurden bei den 42 Patienten klinische Parameter, wie zum Beispiel Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), und die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut gemessen und wie oben beschrieben ausgewertet (siehe Kapitel 3 Material und Methoden).

Tabelle 7 Patientencharakterisierung: Klinische Parameter und Parameter der Mikrozirkulation

Patienten gesamt n=42	Anzahl/Mittelwert + Standardabweichung
MAP (mittlerer arterieller Druck) [mmHg]	79,67 ± 15,79
Herzfrequenz [min ⁻¹]	94,4 ± 21,65
<i>Microcirculation Microscan Analysis Software d0</i>	
Small (kleine Gefäße) (%)	86,3 ± 8,41
Medium (mittlere Gefäße) (%)	12,48 ± 6,97
Large (große Gefäße) (%)	1,21 ± 1,89
L/A ratio	0,012 ± 0,003
<i>Microcirculation De Backer d0</i>	
MFI (Microvaskular Flow Index)	2,06 ± 0,86
PVD (Perfused Vessel Density)	23,66 ± 7,79
PVD<20um	21,84 ± 7,66
PVD>20um	1,82 ± 1,93

4.1.2 Patientendaten: Medikation, Therapie

Jeder der 42 Studienpatienten erhielt am Aufnahmetag eine antibiotische Therapie, entweder resistogrammgleich bei bekanntem Keim oder im Rahmen einer kalkulierten Antibiotikatherapie. Am häufigsten (bei 16 der eingeschlossenen Patienten) wurde Tazobac (Piperacillin/Tazobactam) verabreicht, wobei 6 dieser Patienten zusätzlich noch andere Präparate erhielten (Ciprobay (Ciprofloxacin), Zyvoxid (Linezolid), Klacid (Clarithromycin) und Ceftriaxon). Bei 15 der Patienten

ten erfolgte die initiale Therapie mit einer Kombination aus Zienam (Imipenem) und Ciprobay (Ciprofloxacin). Fünf dieser Patienten erhielten zusätzlich zu dieser Kombination eine zusätzliche antimikrobielle Therapie, zum Beispiel mit Zyvoxid (Linezolid), Klacid (Clarithromycin), Tygacil (Tigecyclin), Clont (Metronidazol) oder antimykotischen Wirkstoffen wie Vfend (Voriconazol) oder Diflucan (Fluconazol). Ceftriaxon als Monotherapie erhielten initial drei der Studienpatienten. Eine Kombination aus anderen antimikrobiellen Wirkstoffen erhielten acht der Patienten, wobei einer eine Kombination aus antibiotischen Wirkstoffen (Meronem (Meropenem), Tygacil (Tigecyclin), Fortum (Ceftazidim), Amikacin), einem Virostatikum (Aciclovir) und Antimykotika (AmBisome (Amphotericin) und Cancidas (Caspofungin)) erhalten hat. Bei 19 der beobachteten Patienten erfolgte innerhalb des Beobachtungszeitraumes von sieben Tagen eine Umstellung der antimikrobiellen Therapie. Zweifach umgestellt wurde sie bei fünf der Studienpatienten. Die genaue antimikrobielle Therapie ist in der folgenden Tabelle Nummer 8 aufgeführt.

Tabelle 8 Patientencharakterisierung: antimikrobielle Therapie am Aufnahmetag und im Verlauf

Patienten Nummer	Antibiose Aufnahmetag	Antibiosen im Verlauf	
1	Zienam, Ciprobay	Zienam, Ciprobay;Zyvoxid	
2	Zienam, Ciprobay, Vfend	Zienam, Ciprobay,Vfend, Genta, Tazobac	Meronem, Zyvoxid,Fortum,Vfend
3	Zienam, Ciprobay	Zienam, Ciprobay,Erythromycin	
4	Zienam, Ciprobay	Meronem, Fortum, Zyvoxid	
5	Zienam,Ciprobay		
6	Ampicillin, Ceftriaxon, Gentamicin		
7	Zienam, Ciprobay, Zyvoxid, Klacid	Zienam, Ciprobay, Zyvoxid, Klacid,Cotrim, Vfend	
8	Zienam,Ciprobay		
9	Tazobac, Ciprobay	Avalox	
10	Tazobac, Zyvoxid, Klacid	Zyvoxid, Klacid	
11	Tazobac	Tazobac, Ciprobay	Zienam, Ciprobay
12	Fortum, Klacid	Klacid, Tacobac	Klacid, Tacobac, Zyvoxid, Diflucan
13	Spizef	Zienam, Ciprobay	
14	Zienam, Ciprobay, Diflucan	Fortum, Zyvoxid	Fortum, Zyvoxid, Diflucan, Erythromycin
15	Tazobac		
16	Klacid, Zienam, Tavanic		
17	Tazobac	Zienam, Ciprobay	
18	Tazobac		
19	Metronidazol, Zienam	Zienam	
20	Ceftriaxon		
21	Tazobac		

22	Zienam, Ciprobay	Zienam, Ciprobay, Gentamycin	
23	Ceftriaxon, Tazobac	Tazobac	
24	Tazobac		
25	Tazobac, Ciprobay		
26	Meronem, Tygacil, Amikacin, AmBisome, Cancidas, Aciclovir, Fortum		
27	Tazobac		
28	Tazobac		
29	Zienam, Ciprobay		
30	Zienam, Ciprobay, Vfend, Tygacil,		
31	Meronem, Ciprobay, Vancomycin, Cotrim		
32	Zienam, Ciprobay, Metronidazol		
33	Zienam, Ciprobay	Fortum, Zyvoxid, Diflucan	Fortum, Zyvoxid, Diflucan, Erythromycin, Tavanic, Amikacin, Tygacil
34	Tazobac		
35	Zienam, Ciprobay	Zienam	
36	Tazobac		
37	Zienam, Ciprobay		
38	Tazobac, Klacid	Tazobac, Klacid, Diflucan	
39	Tazobac, Klacid		
40	Ceftriaxon		
41	Tazobac		
42	Ceftriaxon	Tazobac, Klacid	
Patienten Nummer	Antibiose Aufnahmetag	Antibiosen im Verlauf	

Einen Überblick über verschiedene wichtige Aspekte der intensivmedizinischen Therapie und Medikation, welche die Patienten während des Beobachtungszeitraumes erhalten haben, gibt Tabelle 9. Die detaillierte Aufgliederung der Katecholamintherapie mit maximalen und minimalen Dosierungen der Patienten, die Katecholamine benötigten, ist in der folgenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 9 Patientencharakterisierung: wichtige Aspekte der Intensivtherapie, spezielle Pharmakotherapie

Patienten gesamt n=42	Anzahl	Anteil am gesamten Patientenkollektiv (n=42) in Prozent
Z.n. kardiopulmonaler Reanimation	11	26,19%
Beatmung	34	80,95%
Dialyse	12	28,57%
Sedierung	31	73,81%
Noradrenalin	33	78,57%
Suprarenin	7	16,67%
Dobutamin	18	42,86%
Hydrocortison	4	9,52%
Levosimendan	1	2,38%
Xigris	4	9,52%
Pentaglobin	12	28,57%

Tabelle 10 der Katecholamintherapie

Katecholamintherapie	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6
Noradrenalin (max. Dosis/h in mg)	12,50	11,00	13,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Noradrenalin (min. Dosis/h in mg)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,20	0,10	0,10
Dobutamin (max. Dosis/h in mg)	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
Dobutamin (min. Dosis/h in mg)	2,00	1,00	2,00	10,00	10,00	5,00	5,00
Suprarenin (max. Dosis/h in mg)	4,50	4,00	4,00	10,00	10,00	9,00	Keine
Suprarenin (min. Dosis/h in mg)	0,20	0,60	0,60	0,40	1,50	4,00	Keine

4.2 Vergleich intensivmedizinischer Scores mit der Mikrozirkulation

4.2.1 Vergleich des APACHE-II-Scores mit der Mikrozirkulation

Der APACHE-II-Score ist ein medizinisches Scoringverfahren, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten vorherzusagen. Er wurde bereits in der Einleitung beschrieben. Er kann Werte von 0 bis 71 Punkten annehmen, wobei ein höherer Scoringwert mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet ist. Er setzt sich zusammen aus physiologischen Parametern (Beurteilung von Körpertemperatur, arteriellem Mitteldruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, pH, Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten und der GlasgowComaScale), sowie Punk-

ten für das Alter des Patienten und für bestehende Vorerkrankungen (hier spielen operativer Status, vorbestehende Immunschwäche oder Organinsuffizienz, Vorerkrankungen an Leber, Niere, Herzkreislaufsystem und respiratorischem System eine Rolle

Zur Prüfung, ob es einen Zusammenhang zwischen dem APACHE-II-Score und der Mikrozirkulation gibt, wurden, wie in Kapitel 3 Material und Methoden beschrieben, Streu-Punkt-Diagramme erstellt und der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) berechnet.

4.2.1.1 Vergleich des APACHE-II-Scores und des MFI

Die Auswertung der Mikrozirkulation erfolgte unter anderem nach der Methode von De Backer (siehe Material und Methoden). Hierbei soll als erstes der Microvascular Flow Index (MFI) betrachtet werden. Er kann Werte zwischen 0 und 3 annehmen, wobei 3 einen unauffälligen Wert darstellt. Je höher der MFI ist, desto besser soll die Perfusion der Mikrozirkulation sein.

In Tabelle 11 sind die Originaldaten des initialen MFI, PVD und dem Anteil der kleinen Gefäße „small“ nach Microscan-Analyse, sowie die initialen Daten der drei Scores (APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score) zu sehen, welche zur Berechnung der folgenden Streu-Punkt-Diagramme und der Korrelationskoeffizienten genutzt wurden.

Tabelle 11 Daten der Mikrozirkulation, der intensivmedizinischen Scores an Tag 0 (d0)

Pat.-Nr.	Parameter der Mikrozirkulation d0			intensivmedizinische Scores d0		
	MFI d0	PVD d0	kleine Gefäße ("small") d0	APACHE-II-Score d0	SAPS-II d0	SOFA-Score d0
1	2,50	20,40	59,44	32	61	14
2	2,40	29,40	85,6	26	68	15
3	1,70	34,80	91,44	34	78	19
4	0,95	17,20	90,54	24	54	9
5	1,85	12,40	74,24	45	89	18
6	2,85	23,20	95,22	32	69	12
7	2,65	33,20	87,94	31	56	16
8	3,00	26,80	77,5	24	51	10
9	3,00	45,60	89	33	59	15
10	1,00	25,00	84,82	27	51	12
11	2,25	23,20	82,68	22	21	7
12	1,15	20,20	89,76	37	81	19
13	1,95	25,20	84,88	25	65	11
14	2,70	21,60	95,44	38	72	10
15	0,95	35,20	88,74	30	64	9
16	2,65	27,60	84,8	24	50	9
17	2,50	25,40	81,5	26	59	14
18	0,25	19,20	85,82	31	65	16

19	2,35	13,00	90,02	29	68	9
20	2,45	31,60	90,92	32	67	12
21	2,70	24,80	90,32	17	26	5
22	0,50	16,00	77,74	22	35	11
23	3,00	30,40	91,72	31	57	12
24	3,00	27,40	75,88	16	29	3
25	2,00	27,60	78,16	31	55	10
26	2,30	24,60	83,38	28	83	13
27	1,25	22,20	93,64	35	71	15
28	1,50	18,80	83,22	25	74	9
29	1,95	12,00	67,08	19	43	4
30	2,95	17,60	93,78	28	73	14
31	0,45	8,80	97,06	41	87	14
32	0,25	18,00	98,02	38		
33	0,45	10,60	98,72	43	72	11
34	3,00	24,80	93,76	17	41	3
35	2,90	38,40	84,12	20	37	2
36	2,50	27,00	77,72	12	18	8
37	1,55	15,00	85,34	40	68	12
38	3,00	27,80	91,62	30	55	13
39	2,75	16,40	73,1	8	13	3
40	2,40	34,00	95,72	17		6
41	2,00	21,00	94,98	38	79	15
42	2,90	20,20	89,36	19	75	7
Pat.-Nr.	MFI d0	PVD d0	kleine Gefäße ("small") d0	APACHE-II-Score d0	SAPS-II d0	SOFA-Score d0

Bei der Betrachtung des initialen APACHE-II-Score und des initialen Microvascular Flow Index ergibt sich im Streu-Punkt-Diagramm (Abb. 7) ein schwacher negativer linearer Zusammenhang ($r_s = -0.39$). Diese Beobachtung ist signifikant ($p < 0,01$).

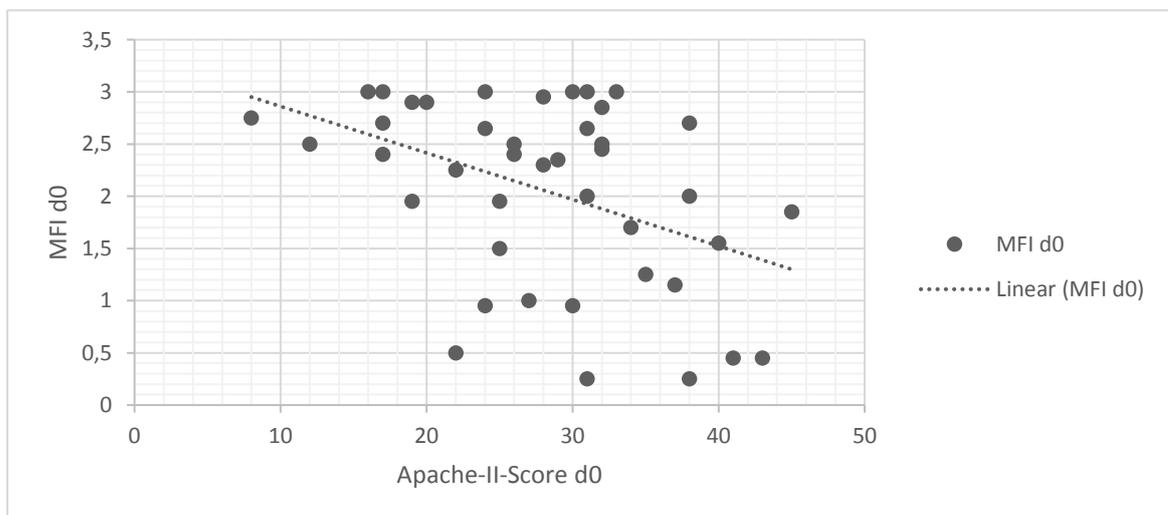


Abbildung 7: initialer APACHE-II-Score und initialer MFI, $r_s = -0.39$; $p < 0,01$

Zur weiteren Absicherung eines möglichen negativen Zusammenhanges von APACHE-II-Score und dem Microvascular Flow Index, wurde danach je Patient über einen Zeitraum von 7 Tagen der maximale APACHE-II-Score mit dem kleinsten gemessenen Wert des MFI verglichen (Abbildung 8). Somit wurden in beiden Gruppen die jeweils klinisch schlechtesten vorhandenen Werte miteinander verglichen. Auch hier zeigt sich ein linearer negativer Zusammenhang (je größer der APACHE-II-Score, desto kleiner der MFI). Der berechnete Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt $-0,56$ und zeigt damit einen mittleren negativen Zusammenhang. Diese Beobachtung ist signifikant mit einem p -Wert $< 0,01$.

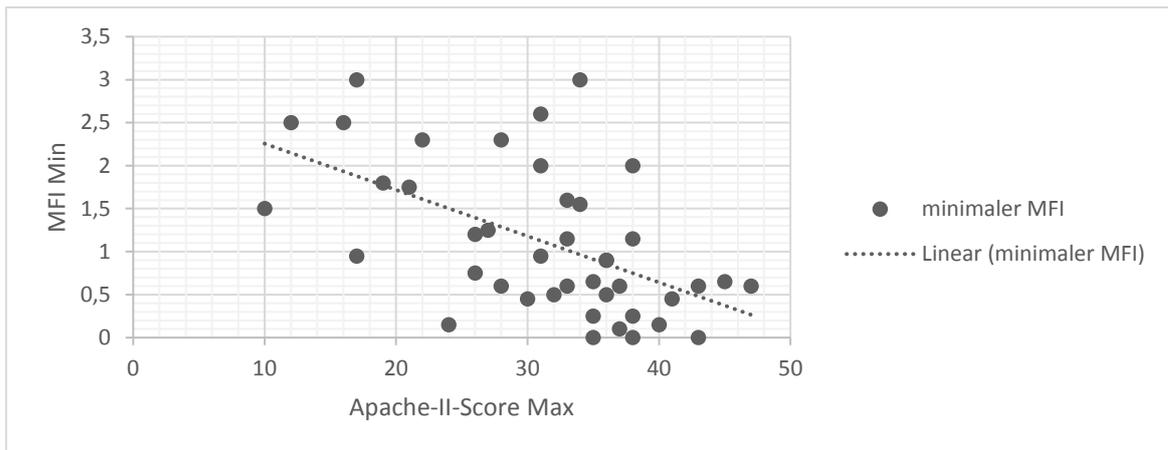


Abbildung 8 Streu-Punkt-Diagramm: maximaler APACHE-II-Score und minimaler MFI, $r_s = -0,56$; $p < 0,01$

Außerdem wurde auch geprüft wie sich im Vergleich die maximale Differenz (gemessen von d_0 bis d_6) des APACHE-II-Scores zu der maximalen Differenz des MFI verhält. Patient 1 hat zum Beispiel in den 7 Tagen einen maximalen APACHE-II-Score von 34 und einen minimalen Wert von 25, woraus sich eine maximale Differenz von 9 ergibt. Der MFI von Patient 1 beträgt in dem Zeitraum maximal 3 und minimal 1,55. Daraus ergibt sich eine maximale Differenz des MFI bei Patient 1 von 1,45. Diese Berechnung wurde so für alle 42 Patienten durchgeführt.

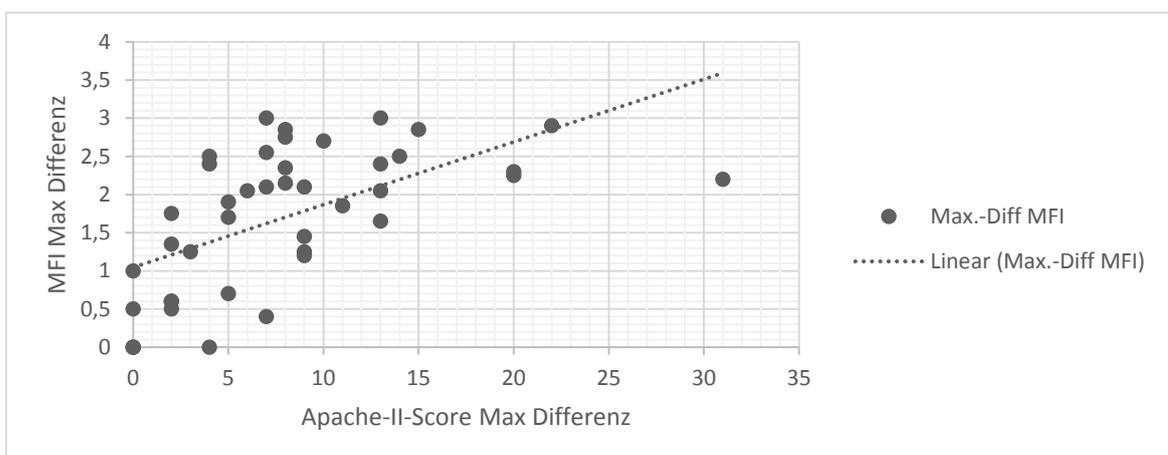


Abbildung 9 Maximale Differenzen von APACHE-II-Score und MFI; $r_s = 0,65$; $p < 0,01$

Hier zeigt sich ein mittelstarker positiver linearer Zusammenhang. Je größer die Differenz des jeweiligen APACHE-Scores ist, desto größer ist auch die jeweilige Differenz in dem gemessenen Microvascular Flow Index. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt hierfür 0,65 und ist signifikant mit einem p-Wert $< 0,01$.

4.2.1.2 APACHE-II-Score und PVD

Die Perfused Vessel Density (PVD) wurde wie in Material und Methoden beschrieben bestimmt. Auch sie wurde mit dem APACHE-II-Score verglichen. Die Auswertung mit Streu-Punkt-Diagrammen und der Berechnung des jeweiligen Korrelationskoeffizienten nach Spearman erfolgte ebenfalls für den initialen APACHE-II-Score und die initiale PVD, dann für den maximalen APACHE-II-Score im Vergleich zur minimalen PVD und mit der jeweils maximalen Differenz jedes Patienten des APACHE-II-Scores und der PVD. Hier zeigte sich lediglich beim Vergleich des maximalen APACHE-II-Scores mit der minimalen PVD ein schwacher negativer Zusammenhang (der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt $-0,4$) welcher auf dem Niveau $p < 0,01$ signifikant ist. Bei der Betrachtung der Werte am initialen Studientag gibt es keinen linearen Zusammenhang zwischen dem APACHE-II-Score und der PVD (Korrelationskoeffizient nach Spearman von $-0,095$, $p=0,55$). Im Vergleich der maximalen Differenzen scheint es die Tendenz eines schwachen positiven Zusammenhanges zu geben (Korrelationskoeffizient nach Spearman ist $0,36$). Diese Beobachtung ist jedoch nicht signifikant ($p=0,06$). Die jeweiligen Diagramme sind in den Abbildungen 10 bis 12 zu sehen.

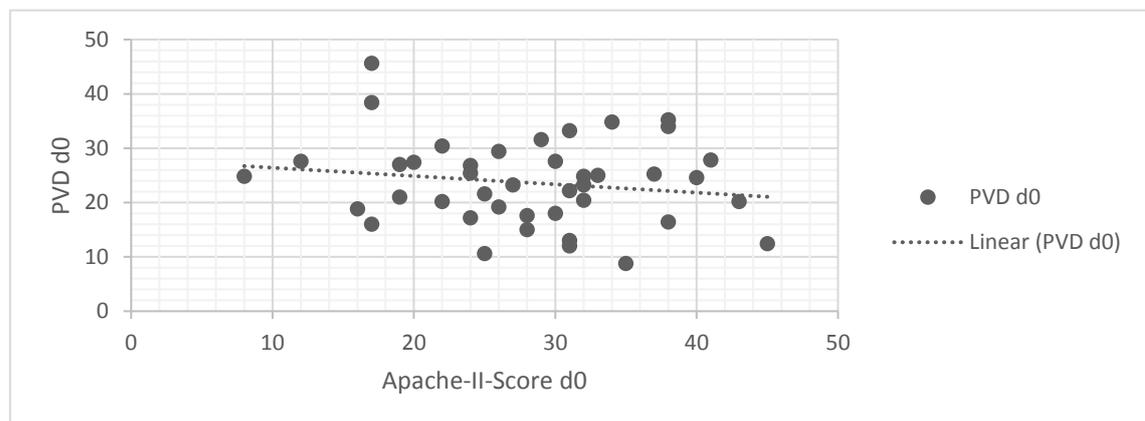


Abbildung 10 initialer APACHE-II-Score und initiale PVD, $r_s = -0,095$; $p = 0,55$

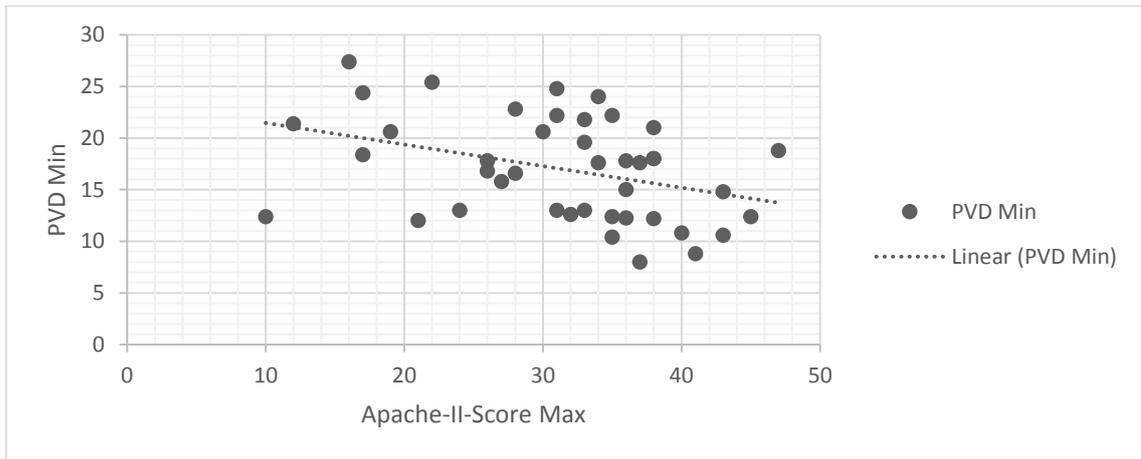


Abbildung 11 maximaler APACHE-II-Score und minimale PVD; $r_s = -0,4$; $p < 0,01$

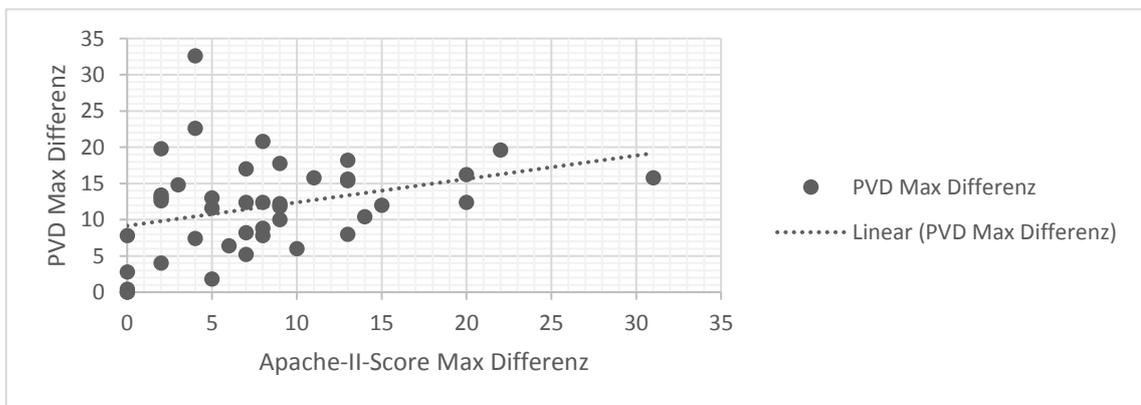


Abbildung 12 Maximale Differenzen von APACHE-II-Score und PVD; $r_s = 0,36$; $p = 0,06$

4.2.1.3 APACHE-II-Score und der Anteil der kleinsten Gefäße, Microscan Analysis Software (Small)

Zusätzlich zu der Methode nach De Backer erfolgte die Auswertung der Videosequenzen auch mit der Microscan Analysis Software (siehe Material und Methoden). Hierbei soll der durch das Programm berechnete Anteil an kleinsten Gefäßen (small) im Vordergrund stehen. Er wurde ebenfalls wie bereits für MFI und PVD geschehen mit dem APACHE-II-Score verglichen. Hierbei zeigte sich, im Gegensatz zu dem was man erwarten würde, beim Vergleich des initialen APACHE-II-Scores und dem Anteil der kleinen Gefäße die Tendenz eines schwachen positiven linearen Zusammenhangs ($r_s = 0,44$), welcher mit $p < 0,01$ signifikant ist. Das bedeutet, dass bei einem höheren APACHE-II-Score (und dem entsprechenden kränkeren Patienten) ein größerer Anteil an kleinen Gefäßen gesehen wurde, was einer besseren Mikrozirkulation entsprechen würde. Beim Vergleich des maximalen APACHE-II-Scores und dem minimalen Anteil kleinster Gefäße zeigt sich hingegen kein relevanter linearer Zusammenhang ($r_s = 0,19$; $p = 0,23$). In der Betrachtung der maximalen Differenz des APACHE-II-Scores und dem Anteil der kleinsten Gefäße sieht man einen schwachen positiven linearen Zugang mit einem Korrelationskoeffizienten nach

Spearman von 0,45, welcher signifikant ist ($p < 0,01$). Die jeweiligen Grafiken mit den entsprechenden Streu-Punkt-Diagrammen sind aus den Abbildungen 13 bis 15 ersichtlich. In Abbildung 14 und 15 fällt ein Punkt in den Diagrammen auf, der stark von den anderen Werten abweicht. Dieser entspricht dem bei Patient 1 am Studientag 2 (d1) gemessenen Anteil kleinster Gefäße von 8,82; während sich sonst die gemessenen minimalen Anteile der kleinen Gefäße über Werte im Bereich von 44,2 bis 98,02 erstrecken. Dies beeinflusst auch die maximale Differenz kleinster Gefäße, welche bei dem Patienten 82,9 beträgt. Bei den anderen Patienten verteilen sich die Werte für die maximale Differenz bei dem Anteil kleinster Gefäße zwischen 0 und 53,88. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman und die Signifikanz bleiben davon aber unbeeinträchtigt. Sie würden bei Weglassen des Wertes an Studientag 2 (d1) sich nicht ändern.

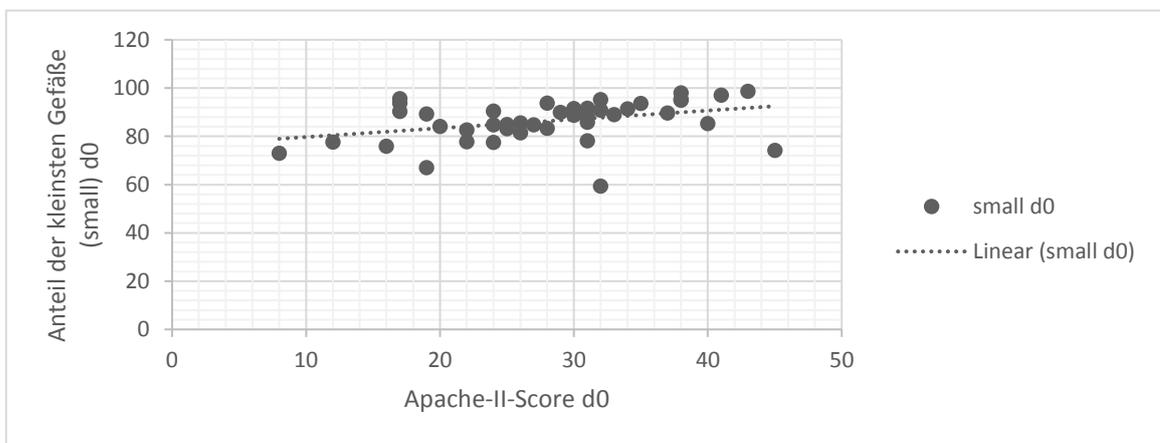


Abbildung 13 APACHE-II-Score und Anteil der kleinsten Gefäße (d0); $r_s=0,44$; $p<0,01$

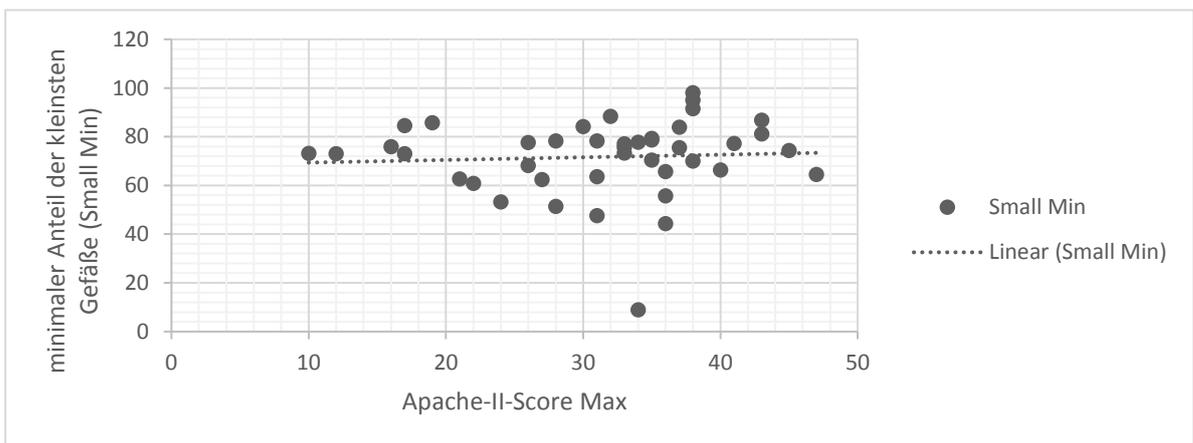


Abbildung 14 Streu-Punkt-Diagramm: max. APACHE-II-Score, min. Anteil der kleinsten Gefäße; $r_s=0,19$; $p=0,23$

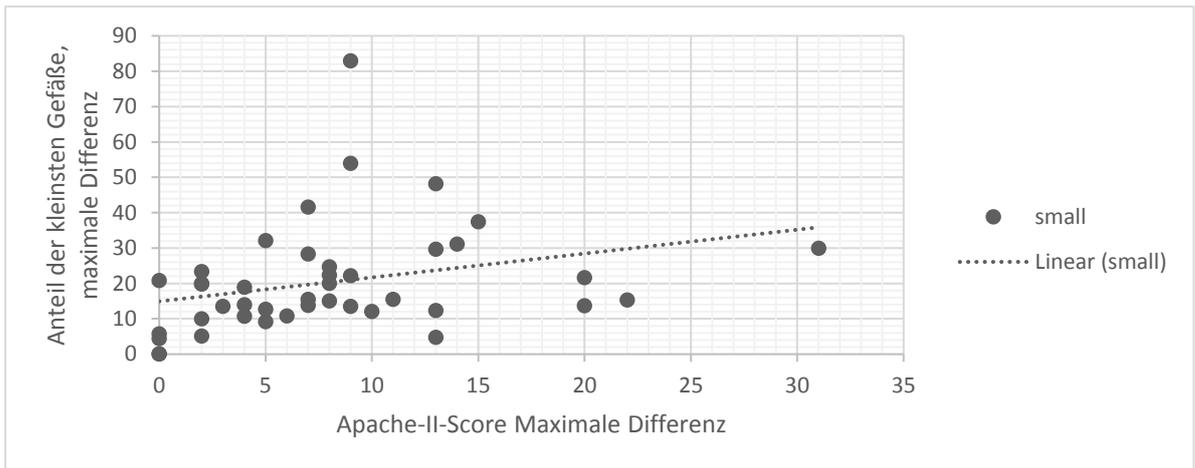


Abbildung 15 Max. Differenzen APACHE-II-Score und Anteil der kleinsten Gefäße; $r_s=0,45$; $p<0,01$

4.2.2 SAPS-II und Mikrozirkulation

Auch der SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score) wird verwendet, um die Krankheitsschwere der Patienten zu beschreiben und miteinander zu vergleichen. Er wurde bereits in der Einleitung beschrieben. Der SAPS-II setzt sich zusammen aus allgemeinen Informationen (Grund der Aufnahme auf die Intensivstation, Vorerkrankungen, Alter des Patienten und Glasgow Coma Skale), sowie klinischen und laborchemischen Parametern (systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Urinausscheidung und im Falle von maschineller Beatmung dem Oxygenierungsindex, Harnstoff, Leukozyten, Natrium, Kalium, Bicarbonat und Bilirubin). Er kann Werte zwischen 0 und 163 Punkten annehmen, wobei eine höhere Punktzahl mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert ist.

Er wurde zum Vergleich mit der Mikrozirkulation, wie der APACHE-II-Score, mit dem MFI, der PVD und dem Anteil kleinster Gefäße (ausgewertet mit der Microscan Analysis Software) verglichen. Es wurden ebenfalls Streu-Punkt-Diagramme erstellt und die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit der entsprechenden Signifikanz durchgeführt.

4.2.2.1 SAPS-II und MFI

Sowohl für den Vergleich des initialen SAPS-II-Scores und des initialen MFI, als auch für die Gegenüberstellung des maximalen SAPS-II mit dem minimalen MFI konnte lediglich die Tendenz eines schwachen negativen linearen Zusammenhanges gezeigt werden. (r_s (initialer SAPS-II und initialer MFI) = -0,29; r_s (maximaler SAPS-II und minimaler MFI) = -0,26). Beide Beobachtungen waren nicht signifikant (p (initialer SAPS-II und initialer MFI) = 0,07; p (maximaler SAPS-II und minimaler MFI) = 0,1). Bei der Betrachtung der maximalen Differenzen des SAPS-II und des MFI zeigte sich eine schwache positive Korrelation ($r_s=0,37$), die mit $p=0,02$ signifikant war. Die Abbildungen 16-18 zeigen die entsprechenden Streu-Punkt-Diagramme.

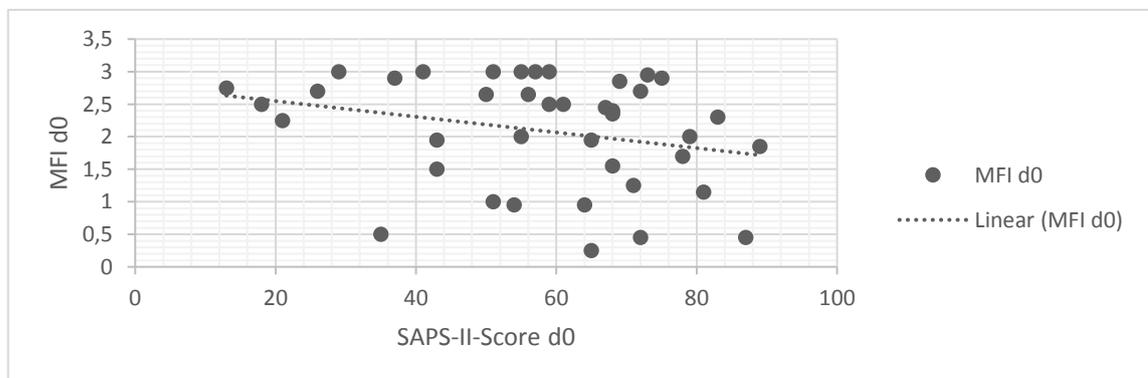


Abbildung 16 initialer SAPS-II und initialer MFI; $r_s=-0,29$; $p=0,07$

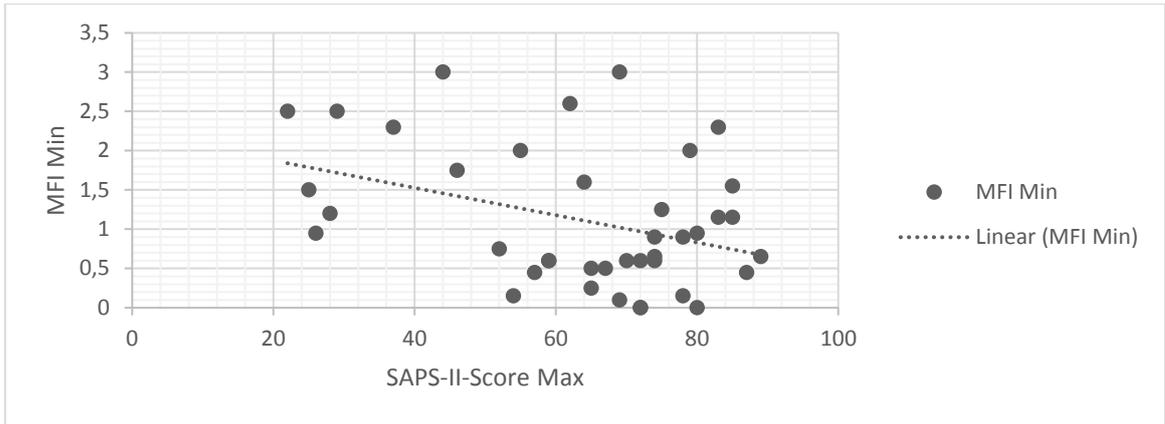


Abbildung 17 maximaler SAPS-II und minimaler MFI; $r_s = -0,26$; $p = 0,1$

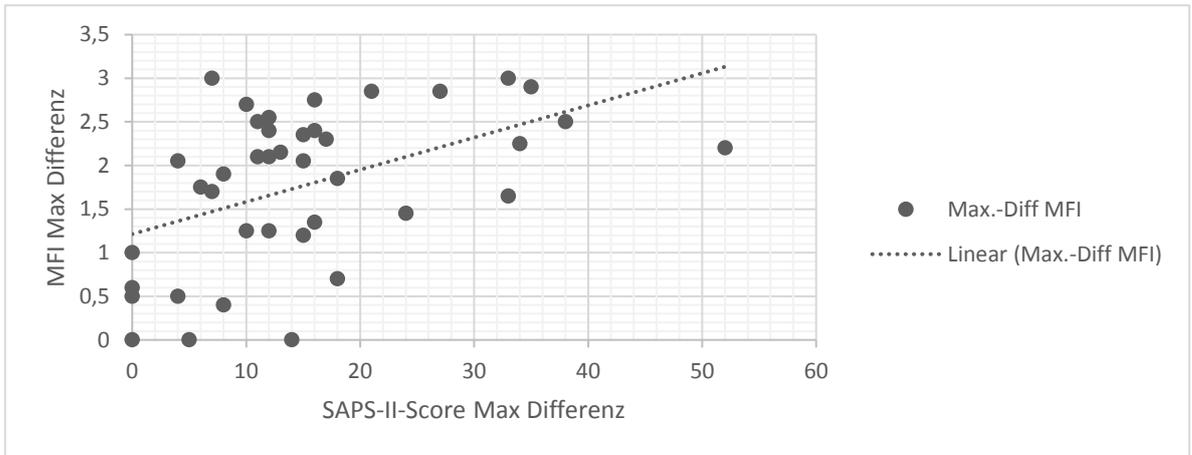


Abbildung 18 maximale Differenzen von SAPS-II und MFI; $r_s = 0,37$; $p = 0,02$

4.2.2.2 SAPS-II und PVD

Es konnte bei der Gegenüberstellung des SAPS-II und der PVD keine signifikante Korrelation gezeigt werden. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt - wenn man den initialen SAPS-II mit der initialen PVD vergleicht - 0,005, was darauf hindeutet dass kein linearer Zusammenhang besteht ($p=0,98$). Beim Vergleich des maximalen SAPS-II mit der minimalen PVD scheint ein schwacher negativer linearer Zusammenhang zu bestehen ($r_s = -0,24$), dieser ist nicht signifikant ($p=0,14$). Die Betrachtung der maximalen Differenzen des SAPS-II und der PVD deutet mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,28 auf einen schwachen positiven Zusammenhang hin, welcher nicht signifikant ist ($p=0,08$). Die entsprechenden Streu-Punkt-Diagramme sind in den Abbildungen 19 bis 21 dargestellt.

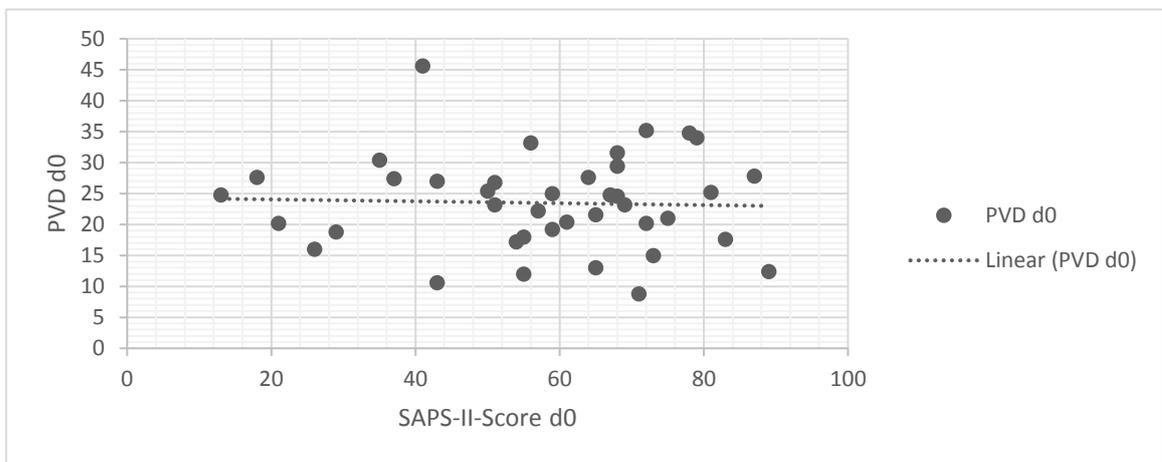


Abbildung 19 initialer SAPS-II und initiale PVD; $r_s=0,005$; $p=0,98$

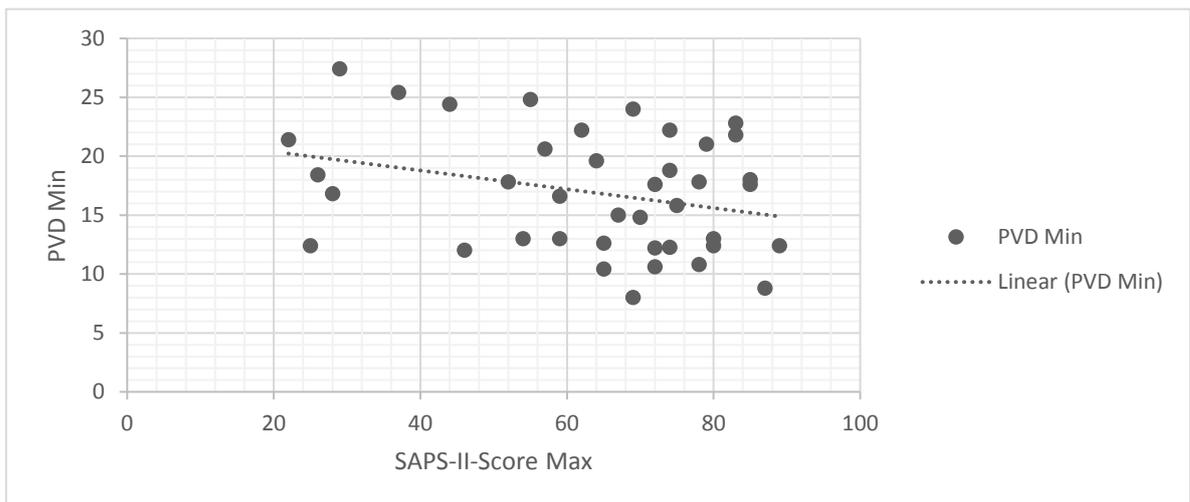


Abbildung 20 maximaler SAPS-II und minimale PVD; $r_s=-0,24$; $p=0,14$

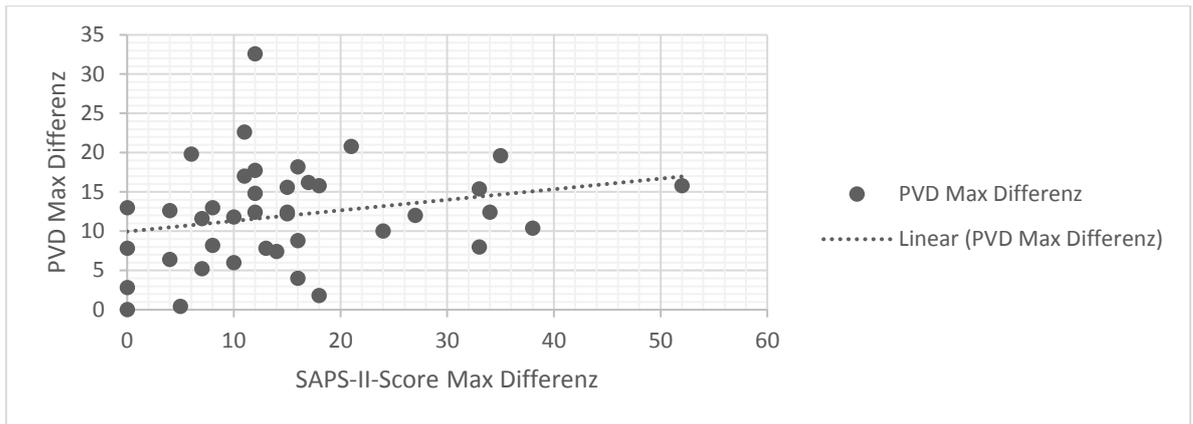


Abbildung 21 maximale Differenz von SAPS-II und PVD; $r_s=0,28$; $p=0,08$

4.2.2.3 SAPS-II und der Anteil der kleinsten Gefäße nach Microscan Analysis Software (Small)

Ein mittlerer positiver linearer Zusammenhang zeigt sich im Vergleich des initialen SAPS-II mit dem Anteil der kleinsten Gefäße am initialen Studientag (d0). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt 0,51 und ist mit einem $p < 0,01$ signifikant. Dieser Zusammenhang besteht nicht umgekehrt wenn man den maximalen SAPS-II der Patienten mit dem minimalen Anteil kleinster Gefäße nach Microscan Analysis Software vergleicht. Hier zeigt sich keine signifikante Korrelation ($r_s=-0,13$; $p=0,43$). Allerdings fällt beim Vergleich des maximalen SAPS-II mit dem maximalen Anteil der kleinsten Gefäße auch ein signifikanter schwacher positiver linearer Zusammenhang auf ($r_s=0,4$, $p=0,01$). Das Gleiche gilt bei der Gegenüberstellung der maximalen Differenzen aus SAPS-II und dem Anteil kleinster Gefäße ($r_s=0,45$; $p < 0,01$).

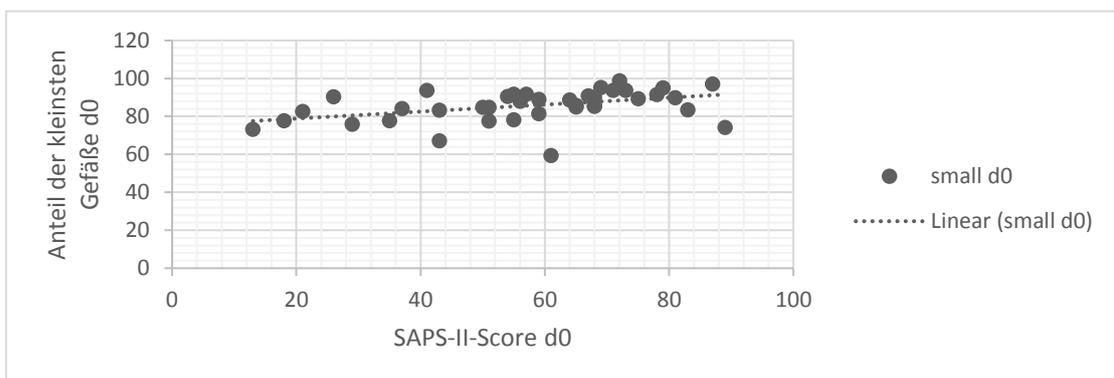


Abbildung 22 Initiale Werte von SAPS-II und Anteil der kleinsten Gefäße, $r_s=0,51$, $p<0,01$

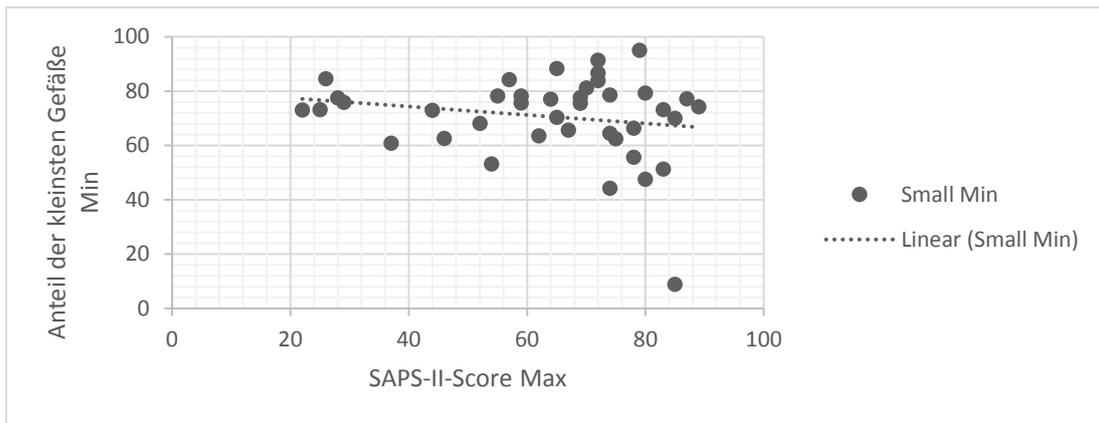


Abbildung 23 Maximaler SAPS-II und minimaler Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $r_s = -0,13$; $p = 0,14$

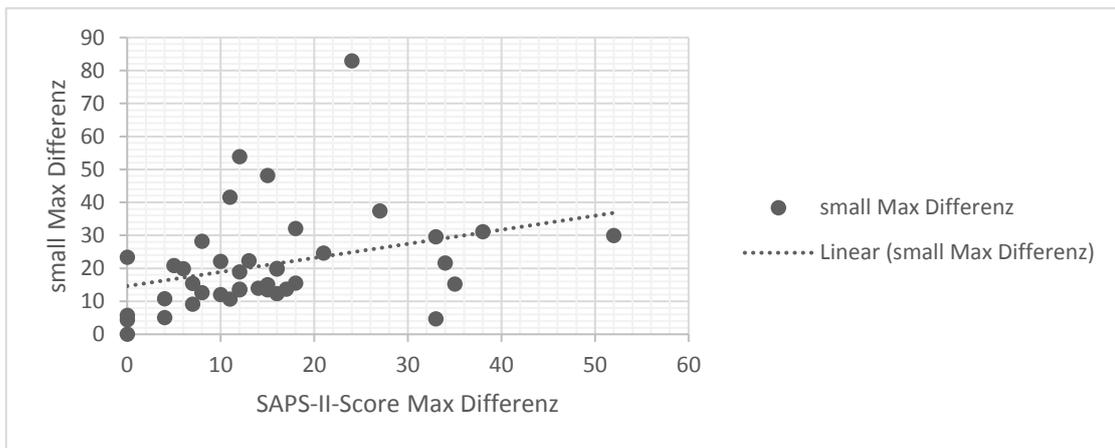


Abbildung 24 maximale Differenzen SAPS-II und Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $r_s = 0,45$, $p < 0,01$

4.2.3 SOFA-Score und Mikrozirkulation

Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen SOFA-Score und der Mikrozirkulation wurden Streu-Punkt-Diagramme erstellt. Für die Diagramme wurden die jeweils initialen Daten aus SOFA-Score und MFI, PVD und dem Anteil kleinster Gefäße verwendet, sowie die maximalen Scores und der minimale Wert der Mikrozirkulation und die jeweiligen maximalen Differenzen. Es wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman bestimmt.

4.2.3.1 SOFA-Score und MFI

In der Betrachtung des initialen SOFA-Scores und des initialen MFI fällt die Tendenz eines schwachen negativen linearen Zusammenhangs auf ($r_s = -0,29$). Dieser ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,07$). Einen signifikanten schwachen negativen linearen Zusammenhang sieht man beim Vergleich des maximalen SOFA-Scores mit dem minimalen MFI ($r_s = -0,36$, $p = 0,02$). In der Gegenüberstellung der maximalen Differenzen aus dem SOFA-Score und dem MFI erhält man einen

signifikanten, schwach positiven linearen Zusammenhang ($r_s=0,44$; $p < 0,01$). Die Abbildungen 25 bis 27 zeigen die entsprechenden Streu-Punkt-Diagramme.

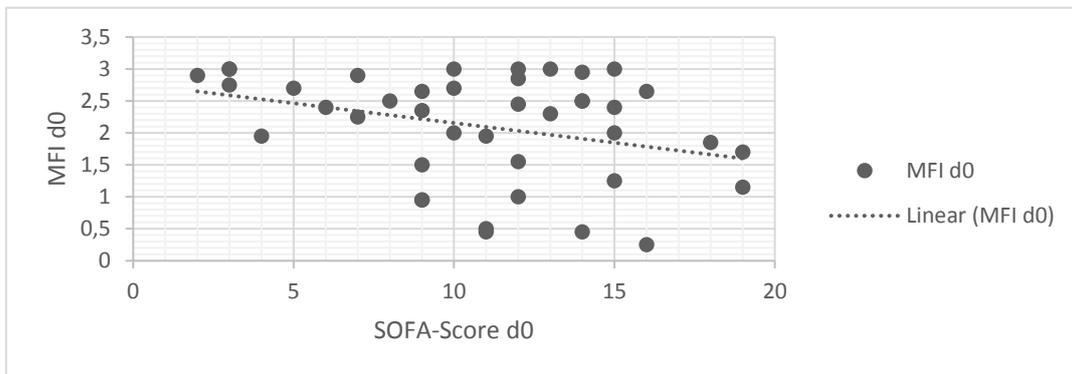


Abbildung 25 initialer SOFA-Score und initialer MFI; $r_s=-0,29$; $p=0,07$

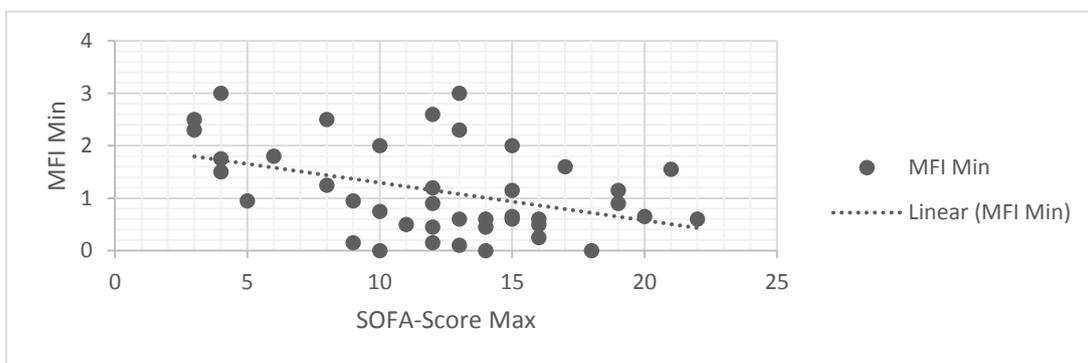


Abbildung 26 maximaler SOFA-Score und minimaler MFI; $r_s=-0,36$, $p=0,02$

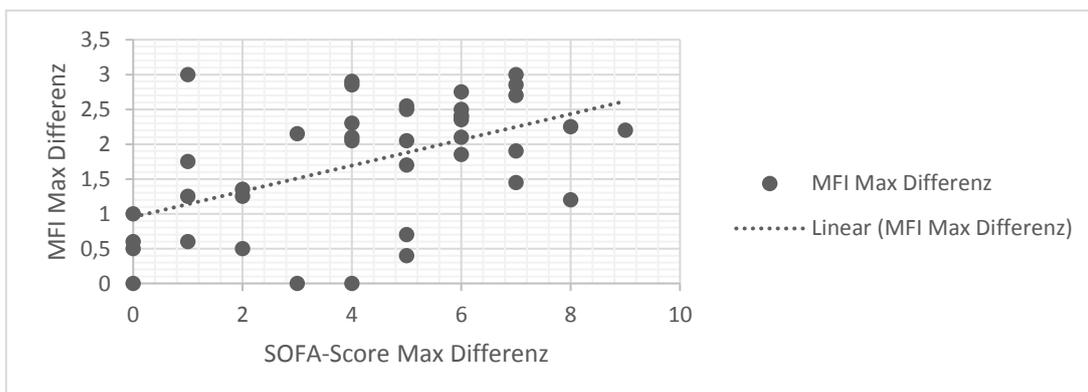


Abbildung 27 maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz MFI; $r_s=0,44$, $p < 0,01$

4.2.3.2 SOFA-Score und PVD

Beim Vergleich des SOFA-Scores und der PVD konnte in keiner der untersuchten Gruppen eine signifikante Korrelation gezeigt werden (r_s (initialer SOFA-Score und initiale PVD) = - 0,1; $p=0,52$; r_s (maximaler SOFA-Score und minimale PVD) = - 0,19; $p=0,23$; r_s (maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz PVD) = 0,23; $p=0,15$). Es scheint zwar die Tendenz eines sehr schwachen negativen linearen Zusammenhangs zwischen

dem maximalen SOFA-Score und der minimalen PVD zu existieren, aber der ist nicht signifikant. Zur Veranschaulichung sind die entsprechenden Streu-Punkt-Diagramme in den Abbildungen 28 bis 30 dargestellt.

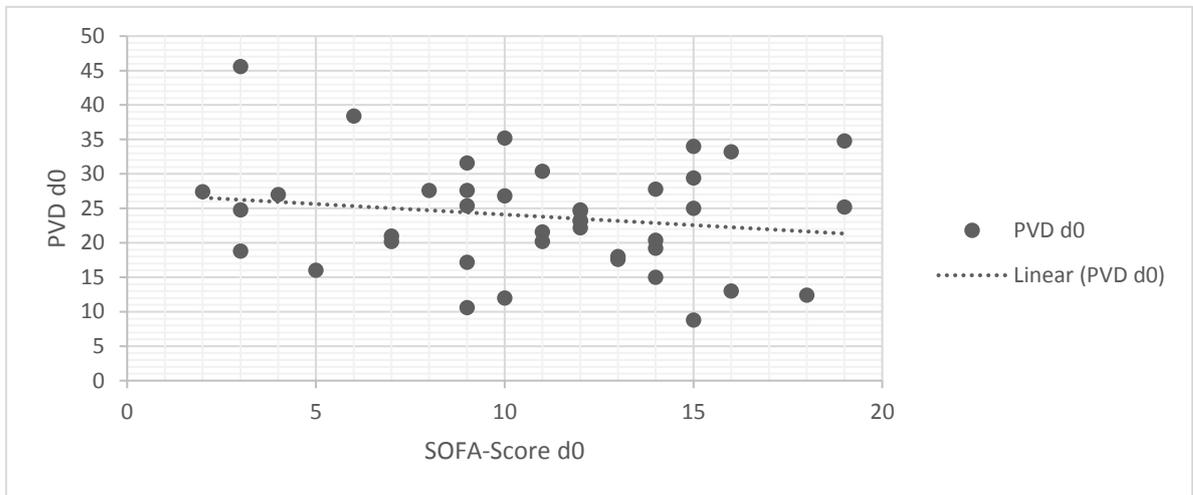


Abbildung 28 initialer SOFA-Score und initiale PVD; $r_s=-0,1$; $p=0,52$



Abbildung 29 maximaler SOFA-Score und minimale PVD; $r_s=-0,19$; $p=0,23$

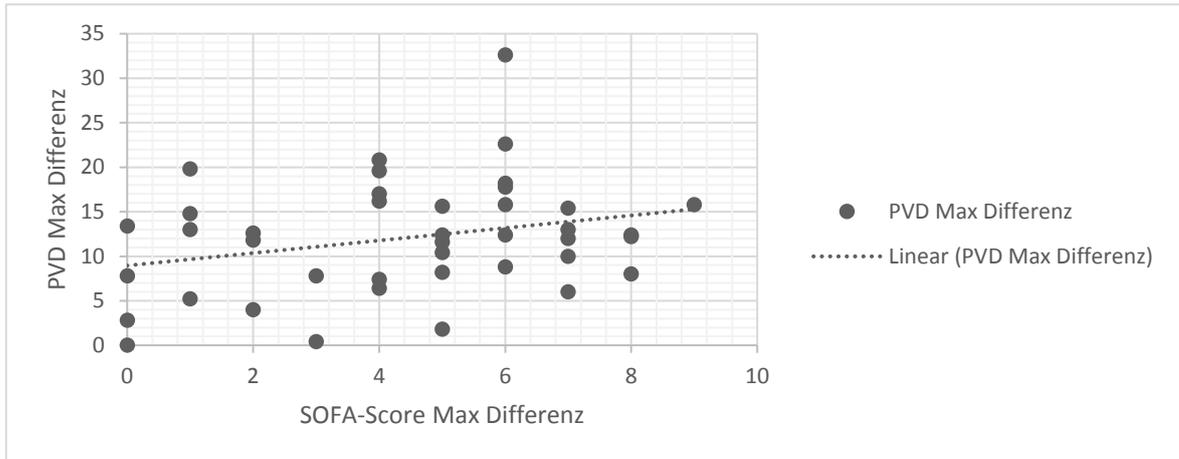


Abbildung 30 maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz PVD; $r_s=0,23$, $p=0,15$

4.2.3.3 SOFA-Score und der Anteil der kleinsten Gefäße nach Microscan Analysis Software (Small)

Die Gegenüberstellung des Anteils der kleinsten Gefäße nach Microscan Analysis Software (Small) und des SOFA-Scores zeigt keine signifikante lineare Korrelation. Sowohl bei der Betrachtung der initialen Werte als auch bei den maximalen Differenzen scheint es die Tendenz eines schwachen positiven linearen Zusammenhanges zu geben. Beide Beobachtungen sind nicht signifikant (r_s (initialer SOFA-Score und initialer Anteil kleinster Gefäße (small)) = 0,21, $p=0,19$; r_s (maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz Anteil kleinster Gefäße (small)) = 0,29, $p=0,07$). Der Vergleich des maximalen SOFA-Scores mit dem minimalen Anteil kleinster Gefäße (Small) zeigt keinen linearen Zusammenhang (r_s (maximaler SOFA-Score und minimaler Anteil kleinster Gefäße) = 0,07; $p=0,67$). Die Abbildungen 31 bis 33 zeigen die entsprechenden Streu-Punkt-Diagramme.

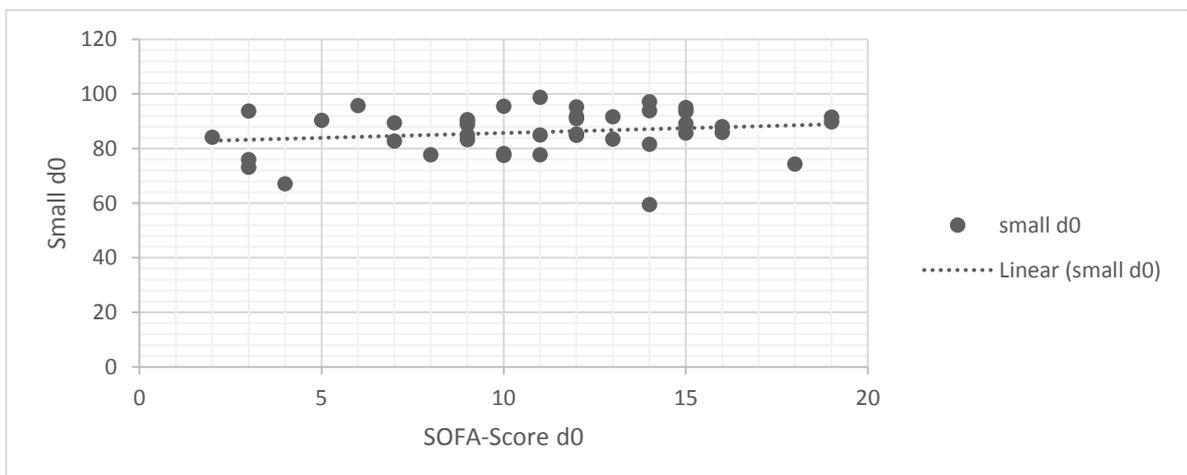


Abbildung 31 initialer SOFA-Score und initialer Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $r_s=0,21$, $p=0,19$

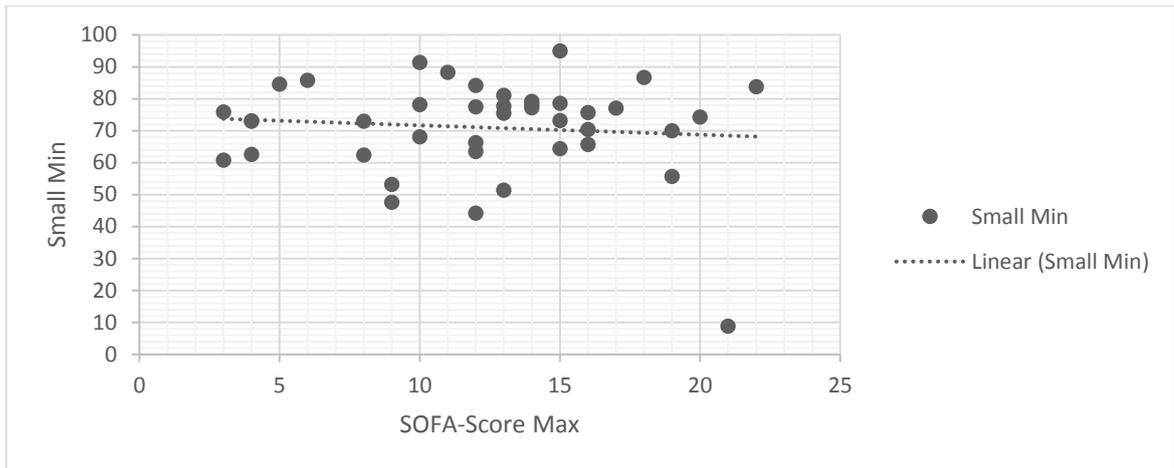


Abbildung 32 maximaler SOFA-Score und minimaler Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $r_s=0,07$, $p=0,67$

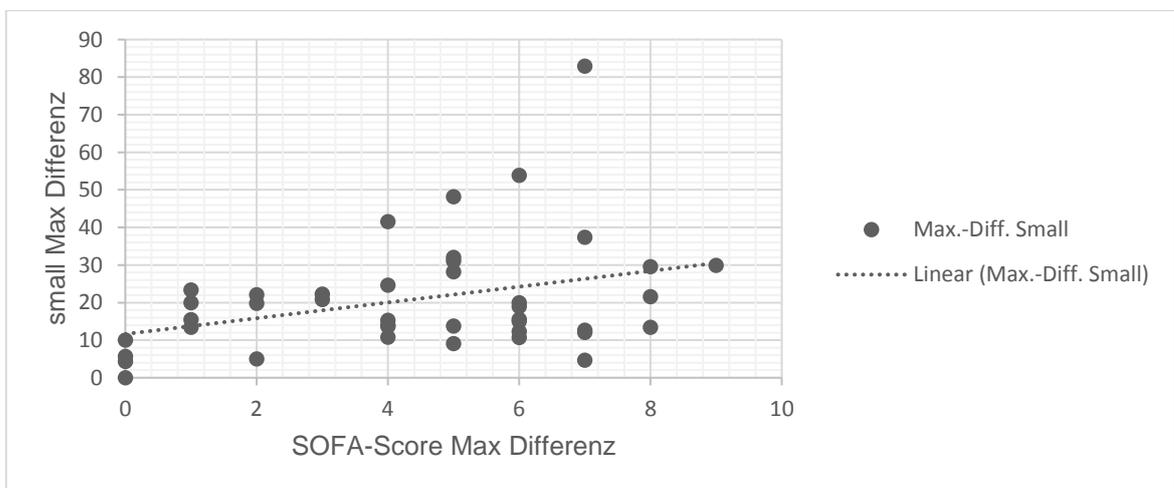


Abbildung 33 Maximale Differenzen von SOFA-Score und Anteil der kleinsten Gefäße; $r_s=0,29$, $p=0,07$

4.2.4 Zusammenfassende Beschreibung der verschiedenen intensivmedizinischen Scores (APACHE-II, SAPS-II, SOFA) und der Parameter der Mikrozirkulation (MFI, PVD, Anteil der kleinsten Gefäße (Microscan Analysis Software (Small)))

In Tabelle 12 sind die oben beschriebenen Korrelationskoeffizienten mit ihrer Signifikanz noch einmal zur Veranschaulichung zusammengefasst. Am deutlichsten zeigt sich der vermutete negative Zusammenhang zwischen der Mikrozirkulation und den Scores, wenn man den APACHE-II-Score mit dem MFI in Bezug setzt. Hier stellt sich eine signifikante mittlere negative lineare Korrelation zwischen den maximalen Werten des APACHE-II-Scores und den minimalen Werten des MFI ($r_s=-0,56$; $p < 0,01$) dar. Auch bei den initialen Beobachtungen ist noch ein signifikanter schwacher linearer Zusammenhang ersichtlich ($r_s=-0,39$, $p < 0,01$). Die maximalen Differenzen aus dem APACHE-II-Score und dem MFI verbindet eine signifikante mittlere positive lineare Korrelation ($r_s=0,65$, $p < 0,01$). Bei der Betrachtung des SAPS-II mit dem MFI findet sich diese linea-

re negative Korrelation nicht. Im Vergleich von dem MFI und dem SOFA-Score ist die bereits für den APACHE-II-Score beschriebene negative lineare Korrelation für die maximalen Werte des SOFA-Scores und die minimalen Werte des MFI in schwacher Ausprägung signifikant zu sehen ($r_s = -0,36$; $p = 0,02$). Im Vergleich der maximalen Differenzen aus SOFA-Score und MFI ist analog zum APACHE-II-Score ein hier schwächerer signifikanter positiver linearer Zusammenhang vorhanden ($r_s = 0,44$; $p < 0,01$).

In der Betrachtung der PVD und den verschiedenen Scores zeigt sich eine signifikante schwache negative Korrelation nur, wenn man die maximalen Werte des APACHE-II-Scores mit den minimalen Werten der PVD in Zusammenhang setzt ($r_s = -0,4$; $p < 0,01$).

Hingegen fällt bei der Beobachtung des Anteils kleinster Gefäße nach Microscan Analysis Software (Small) und den Scores ein gegenläufiges Verhalten auf. Hier zeigen sich sowohl beim Vergleich mit den initialen Werten des APACHE-II-Scores als auch des SAPS-II signifikante schwache bis mittlere positive lineare Korrelationen (r_s (APACHE-II-Score initial und Small initial) = $0,44$; $p < 0,01$; r_s (SAPS2-Score initial und Small initial) = $0,51$; $p < 0,01$). Auch beim Gegenüberstellen der maximalen Differenzen gibt es signifikante schwache positive Zusammenhänge für den APACHE-II-Score und den SAPS-II mit dem Anteil kleinster Gefäße (r_s (maximale Differenz APACHE-II-Score und maximale Differenz Anteil kleinster Gefäße (Small)) = $0,45$; $p < 0,01$); r_s (maximale Differenz SAPS-II und maximale Differenz Anteil kleinster Gefäße (Small)) = $0,45$; $p < 0,01$). Beim SOFA-Score konnten keine solchen signifikanten Korrelationen gezeigt werden.

Tabelle 12 Korrelationskoeffizienten nach Spearman der verschiedenen Scores, Parameter der Mikrozirkulation

	r_s	p-Wert
APACHE-II-Score und Parameter der Mikrozirkulation		
APACHE-II-Score initial und MFI initial	-0,39	< 0,01
maximaler APACHE-II-Score und minimaler MFI	-0,56	< 0,01
maximale Differenz APACHE-II-Score und maximale Differenz MFI	0,65	< 0,01
APACHE-II-Score initial und PVD initial	-0,095	0,55
maximaler APACHE-II-Score und minimale PVD	-0,4	< 0,01
maximale Differenz APACHE-II-Score und maximale Differenz PVD	0,36	0,06
APACHE-II-Score initial und Anteil kleinster Gefäße (Small) initial	0,44	< 0,01
maximaler APACHE-II-Score und minimaler Anteil kleinster Gefäße (Small)	0,19	0,23
max. Differenzen APACHE-II-Score und Anteil kleinster Gefäße (Small)	0,45	< 0,01
SAPS-II und Parameter der Mikrozirkulation		
SAPS-II initial und MFI initial	-0,29	0,07
maximaler SAPS-II und minimaler MFI	-0,26	0,1
maximale Differenz SAPS-II und maximale Differenz MFI	0,37	0,02
SAPS-II initial und PVD initial	0,005	0,98
maximaler SAPS-II und minimale PVD	-0,24	0,14
maximale Differenz SAPS-II und maximale Differenz PVD	0,28	0,08
SAPS-II initial und Anteil kleinster Gefäße (Small) initial	0,51	< 0,01
maximaler SAPS-II und minimaler Anteil kleinster Gefäße (Small)	-0,13	0,43
maximale Differenzen SAPS-II und Anteil kleinster Gefäße (Small)	0,45	< 0,01
SOFA-Score und Parameter der Mikrozirkulation		
SOFA-Score initial und MFI initial	-0,29	0,07
maximaler SOFA-Score und minimaler MFI	-0,36	0,02
maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz MFI	0,44	< 0,01
SOFA-Score initial und PVD initial	-0,1	0,52
maximaler SOFA-Score und minimale PVD	-0,19	0,23
maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz PVD	0,23	0,15
SOFA-Score initial und Anteil kleinster Gefäße (Small) initial	0,21	0,19
maximaler SOFA-Score und minimaler Anteil kleinster Gefäße (Small)	0,07	0,67
maximale Differenzen SOFA-Score und Anteil kleinster Gefäße (Small)	0,29	0,07

4.3 60-Tage-Mortalität

4.3.1 Vergleich verschiedener Parameter der Patienten, die 60 Tage überlebt haben oder innerhalb dieses Zeitraumes verstorben sind anhand der an Tag 0 und Tag 2 erhobenen Befunde

Für jeden der 42 Studienpatienten wurde das Überleben, beziehungsweise Versterben, innerhalb von 60 Tagen (entsprechend des Studienprotokolls) nach Studieneinschluss ermittelt. Dies geschah, um die Wertigkeit der Scores mit der der Mikrozirkulation in Bezug auf die Letalitätsprognose zu vergleichen. Es wurde untersucht ob sich in den zwei Gruppen (innerhalb der 60 Tage verstorben oder 60 Tage überlebt) bereits an Tag 0 (d0) und an Tag 2 (d2) signifikante Unterschiede (bestimmt mittels Student's T-Test) zeigen lassen bei klinischen und laborchemischen Parametern beziehungsweise bei Scores und Parametern der Mikrozirkulation. Fehlende Werte an Studientag 3 wurden durch die Methode „Last observation carried forward“ (siehe Material und Methoden) aufgefüllt. Insgesamt sind 25 der eingeschlossenen 42 Studienpatienten innerhalb von 60 Tagen verstorben, was eine Gesamtlealität von 59,5% ergibt.

In Tabelle 13 sind allgemeine Patientendaten und bedeutsame Nebendiagnosen der zwei Vergleichsgruppen (60 Tage überlebt oder innerhalb der 60 Tage verstorben) gegenübergestellt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede im Patientenalter oder dem Körpergewicht. In beiden Gruppen sind prozentual ungefähr gleich viel Männer und Frauen. Unter den bedeutsamen Nebendiagnosen besteht bei vorbestehenden pulmonalen Erkrankungen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (92% bei den innerhalb von 60 Tagen Verstorbenen entgegen 53% bei den Überlebenden, $p < 0,01$). Auch bei denjenigen Patienten bei denen eine kardiopulmonale Reanimation erfolgt ist, scheinen davon tendenziell mehr in der Gruppe der Verstorbenen zu sein (36% im Vergleich zu 11,76% bei den Überlebenden). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,06$). Bei den anderen bedeutsamen Nebendiagnosen (bestehende Immunsuppression, Vorliegen oder Entstehen einer Pneumonie, kardiogener Schock, aktueller Herzinfarkt und Nierenversagen) bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 13 Patientendaten und bedeutsame Diagnosen bei 60-Tage-überlebenden und verstorbenen Patienten

MIGESIM Studienpopulation <i>n</i>	Alle Patienten <i>n</i> =42		Innerhalb von 60 Tagen verstorben <i>n</i> =25		60-Tage-überlebt <i>n</i> =17		<i>p</i> -Wert
	<i>Mean</i>	\pm <i>SD</i>	<i>Mean</i>	\pm <i>SD</i>	<i>Mean</i>	\pm <i>SD</i>	
Alter [Jahre]	67,7	11,8	66,9	11,8	68,9	12	
Größe [cm]	171,6	9,2	174,1	8,5	167,3	9,1	
Gewicht [kg]	79,4	17,2	78,8	14,4	80,3	21,2	
KOF [m ²]	1,9	0,2	1,9	0,2	1,9	0,3	
<i>Geschlecht</i>							
Weiblich	31% (13)		28% (7)		35% (6)		
Männlich	69% (29)		72% (18)		65% (11)		
<i>bedeutsame Diagnosen</i>							
bestehende Immunsuppression	38,10% (16)		32% (8)		47,06% (8)		0,34
vorbestehende pulmonale Erkrankung	76,19% (32)		92% (23)		52,94% (9)		<0,01
Vorliegen/Entstehen einer Pneumonie	57,14% (24)		56% (14)		58,82% (10)		0,86
Kardiogener Schock	11,90% (5)		12% (3)		11,76% (2)		0,98
aktueller Herzinfarkt	16,67% (7)		16% (4)		17,65% (3)		0,89
Nierenversagen	40,48% (17)		40% (10)		41,18% (7)		0,94
Z.n. CPR	26,19% (11)		36% (9)		11,76% (2)		0,06

In der intensivmedizinischen Therapie fällt auf, dass bei signifikant mehr Patienten in der Gruppe der Verstorbenen eine maschinelle Beatmung nötig war (92% bei den Verstorbenen, gegenüber 58,82%, bei denen die 60 Tage überlebt haben, $p=0,02$). Katecholamine haben tendenziell auch mehr Patienten in der Gruppe der Verstorbenen erhalten, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Von den 11 Patienten, die Pentaglobin bekommen haben, überlebten sieben Patienten die 60 Tage, aber auch hier besteht keine Signifikanz. Aus Tabelle 14 sind die Aspekte der Intensivtherapie aufgeteilt - auf die zwei Gruppen - im Detail ersichtlich.

Tabelle 14 Aspekte der Intensivtherapie bei 60-Tage-überlebenden und verstorbenen Patienten im Vergleich

MIGESIM Studienpopulation <i>n</i>	Alle Patienten		Innerhalb von 60 Tagen verstorben		60-Tage-überlebt		<i>p</i> - Wert
	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	
	n=42		n=25		n=17		
<i>medikamentöse Therapie</i>							
Pentaglobin	26,19%	11	16,00%	4	41,18%	7	0,09
Xigris	7,14%	3	4,00%	1	11,76%	2	0,40
Dobutamin	33,33%	14	40,00%	10	23,53%	4	0,27
Noradrenalin	78,57%	33	88,00%	22	64,71%	11	0,10
<i>invasive Therapie</i>							
Beatmung	78,57%	33	92,00%	23	58,82%	10	0,02
Dialyse	19,05%	8	16,00%	4	23,53%	4	0,57

Betrachtet man die Scores am initialen Studientag der Verstorbenen und der Patienten, die 60 Tage überlebt haben, fällt auf, dass sowohl der APACHE-II-Score als auch der SAPS-II in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höher ist (APACHE-II-Score an d0: $31,12 \pm 7,07$ bei den Verstorbenen, $23,47 \pm 8,31$ bei den Überlebenden, $p < 0,01$; SAPS-II an d0: $64,21 \pm 14,12$ bei den Verstorbenen; $47,94 \pm 21,53$ bei den Überlebenden, $p=0,01$). Auch der SOFA-Score und der DIC-Score sind tendenziell höher bei den Patienten die 60 Tage nicht überlebt haben. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

In der Gruppe der Verstorbenen fällt bei den klinischen Parametern eine signifikant höhere Herzfrequenz auf (Herzfrequenz/Minute von $100 \pm 20,87$ in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zu $86,18 \pm 20,70$ bei denen die 60 Tage überlebt haben, $p=0,04$). An Laborparametern zeigt sich bei den Patienten, die 60 Tage nicht überlebt haben, ein nicht signifikant erhöhtes Laktat. Die Gruppe der Verstorbenen hat einen signifikant niedrigeren pH-Wert in der arteriellen Blutgasanalyse als die Patienten, welche 60 Tage überlebt haben und zusätzlich im Mittelwert bereits eine Azidose (pH-Wert der Verstorbenen an d0 = $7,350 \pm 0,115$; pH-Wert der Patienten

die 60 Tage überlebt haben = $7,418 \pm 0,081$; $p=0,03$). Außerdem fällt ein erhöhtes PCT am Aufnahmetag bei den Patienten auf, die verstorben sind. Diese Beobachtung ist jedoch nicht signifikant. Die anderen Laborwerte (CRP, Leukozyten, Harnstoff, BNP) zeigen am initialen Studientag keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 15 Vergleich der Patientengruppen 60 Tage Überlebende / 60 Tage Verstorbene an Tag d0

MIGESIM Studienpopulation <i>n</i>	Alle Patienten		Innerhalb von 60 Tagen verstorben		60-Tage-überlebt		<i>p</i> -Wert
	Mittelwert	$\pm SD$	Mittelwert	$\pm SD$	Mittelwert	$\pm SD$	
	n=42		n=25		n=17		
Scores d0							
Apache-II-Score	28,02	8,38	31,12	7,07	23,47	8,31	<0,01
SOFA-Score	11,00	4,36	12,08	4,14	9,38	4,32	0,06
SAPS-II	57,70	18,90	64,21	14,12	47,94	21,53	0,01
DIC-Score	1,34	1,51	1,57	1,69	1,00	1,13	0,23
Klinische Parameter d0							
Mittlerer arterieller Druck [mmHg]	79,67	15,79	80,16	15,98	78,94	15,96	0,81
Herzfrequenz [min-1]	94,40	21,65	100,00	20,87	86,18	20,70	0,04
Daten der BGA							
Laktat	2,64	2,53	3,18	3,04	1,84	1,12	0,06
pH	7,378	0,107	7,350	0,115	7,418	0,081	0,03
paCO2	5,50	1,57	5,80	1,73	5,06	1,21	0,11
Laborparameter							
PCT	28,82	54,01	39,96	66,48	12,44	16,56	0,06
CRP	229,29	109,59	231,14	117,97	226,58	98,83	0,89
Leukozyten	14,19	9,07	14,86	10,76	13,21	5,76	0,53
HST	12,04	7,90	13,16	8,88	10,39	5,97	0,24
BNP	1506,59	2025,49	1714,41	2258,44	1237,65	1688,38	0,46
Microzirkulationsparameter nach Microvision Analysis Software d0							
Small (%)	86,30	8,41	87,06	8,52	85,19	8,36	0,49
Medium (%)	12,48	6,97	11,74	6,92	13,56	7,12	0,42
Large (%)	1,21	1,89	1,18	2,08	1,26	1,61	0,88
L/A ratio	0,0120	0,0028	0,0118	0,0031	0,0123	0,0022	0,52
Microzirkulation nach De Backer d0							
MFI	2,06	0,86	1,98	0,86	2,17	0,88	0,50
PVD	23,66	7,79	23,52	7,89	23,86	7,86	0,89
PVD<20um	21,84	7,66	21,78	8,21	21,92	6,97	0,96
PVD>20um	1,82	1,93	1,74	1,74	1,94	2,23	0,75

Im Vergleich der Mikrozirkulationsparameter der beiden Gruppen fallen keine signifikanten Unterschiede am initialen Studientag auf. Tendenziell ist der MFI bei den Patienten die Tag 60 überlebt haben, rechnerisch etwas höher. Die vollständige Auflistung der klinischen und laborchemischen Parameter sowie Daten zur Mikrozirkulation am initialen Studientag (d0) sind in Tabelle 15 zu finden.

Am dritten Studientag (d2) zeigt sich bei der Betrachtung der verstorbenen Patienten und derer, die 60 Tage überlebten, in allen klinischen Scores ein signifikant höherer Wert bei denen, die nicht überlebt haben (siehe Tabelle 16). Außerdem fallen bei den Verstorbenen ein signifikant erhöhtes Laktat und ein erniedrigter pH-Wert, sowie ein höheres paCO_2 auf (siehe Tabelle 16). Auch am dritten Studientag ist das PCT bei denen, die 60 Tage überlebt haben, signifikant niedriger. In der Mikrozirkulation existieren bei den untersuchten Patienten keine signifikanten Unterschiede. Aber wie bereits am initialen Studientag gibt es beim MFI die Tendenz, dass er bei den Patienten, die überlebt haben, höher ist (MFI 60-Tage überlebt = $2,06 \pm 0,78$; MFI innerhalb der 60 Tage verstorben = $1,61 \pm 1,17$; $p = 0,15$). Einen genauen Überblick über die beschriebenen Unterschiede am dritten Studientag (d2) gibt Tabelle 16.

Tabelle 16 Vergleich der Patientengruppen 60 Tage Überlebende / 60 Tage Verstorbene an Tag d2

MIGESIM Studienpopulation <i>n</i>	Alle Patienten <i>Mittelwert ± SD</i> n=42		Innerhalb von 60 Tagen verstorben <i>Mittelwert ± SD</i> n=25		60-Tage überlebt <i>Mittelwert ± SD</i> n=17		Student's T-Test <i>p-Wert</i>
	Scores d2						
Apache-II-Score	27,43	8,66	31,08	7,26	22,06	7,94	<0,01
SOFA-Score	10,15	4,83	11,58	5,03	8,00	3,67	0,01
SAPS-II	55,83	17,78	61,88	14,47	46,75	19,01	0,01
DIC-Score	1,39	1,51	1,91	1,64	0,60	0,83	<0,01
Klinische Parameter d2							
MAP [mmHg]	79,26	16,78	78,12	18,24	80,94	14,65	0,59
Herzfrequenz [min ⁻¹]	94,21	22,56	98,60	21,15	87,76	23,72	0,14
Daten der BGA d2							
Laktat	1,88	1,62	2,35	1,91	1,19	0,55	0,01
pH	7,363	0,115	7,324	0,123	7,421	0,074	<0,01
paCO ₂	5,95	1,58	6,33	1,67	5,40	1,28	0,05
Laborparameter d2							
PCT	22,55	55,49	34,39	69,34	5,14	5,44	0,05
CRP	193,35	100,57	206,77	101,23	173,61	99,22	0,30
Leukozyten	13,10	8,99	14,60	10,31	10,89	6,11	0,16
HST	12,70	8,39	13,94	9,63	10,89	5,85	0,22
BNP	1900,9	2470	1913,1	2471	1885,2	2544	0,97
Microzirkulation Microvision Analysis Software d2							
Small (%)	82,05	10,86	81,64	12,33	82,66	8,43	0,75
Medium (%)	15,79	8,79	15,92	10,05	15,59	6,73	0,90
Large (%)	2,32	2,71	2,47	2,99	2,09	2,28	0,65
L/A ratio	0,0119	0,0030	0,0119	0,0035	0,0120	0,0019	0,87
Microzirkulation De Backer d2							
MFI	1,79	1,05	1,61	1,17	2,06	0,78	0,15
PVD	21,90	5,14	22,44	5,43	21,12	4,72	0,41
PVD<20um	19,63	5,33	20,26	5,09	18,69	5,71	0,37
PVD>20um	2,28	2,44	2,18	2,38	2,42	2,60	0,76

4.3.2 Betrachtung der Mikrozirkulation - Vergleich des MFI bei Patienten, die 60 Tage überlebt haben und derer die innerhalb der 7 Studientage verstorben sind

Es konnte bei den gemessenen Mikrozirkulationsparametern in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Studientagen d0 und d2 kein signifikanter Unterschied gesehen werden, wenn man die Patienten,

die innerhalb von 60 Tagen nach Studieneinschluss verstorben sind, mit denen vergleicht, die überlebt haben. Allerdings ließ sich beim MFI ein tendenziell höherer Wert bei den Überlebenden zeigen, was auf eine tendenziell bessere Mikrozirkulation in diesem Patientenkollektiv hindeutet. Daher wurde zur Beurteilung der Korrelation zwischen Letalität und der Mikrozirkulation, der Verlauf des MFI zwischen Verstorbenen und Überlebenden über die sieben Studientage dargestellt. Um vollständige Datensätze vom initialen Studientag (d0) bis zum Tag 7 (d6) zu haben, wurden die Datensätze mittels LOCF (last observation carried forward), wie in Material und Methoden beschrieben, vervollständigt. Es zeigt sich an keinem der sieben Beobachtungstage ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die innerhalb der 60 Tage verstorben sind und denen, die 60 Tage überlebt haben. Bis auf den letzten Tag (d6) ist der MFI jedoch tendenziell höher (was einer besseren Mikrozirkulation entspricht) in der Gruppe der Überlebenden. Am Studientag 4 (d3), wird dies besonders deutlich (MFI (no survivors 60-day) = 1,44; MFI (60-day-survived) = 2,08). Am letzten Studientag sind die Microvaskular-Flow-Indexe allerdings bei den beiden nach Letalität unterschiedenen Patientengruppen fast gleich. Die detaillierten Verläufe sind aus Tabelle 17 und Abbildung 34 ersichtlich.

Tabelle 17 MFI-Verlauf über 7 Tage, Vergleich 60-Tage überlebt vs Verstorben

MFI-Verlauf über die 7 Studientage (Ergänzung fehlender Daten mit LOCF)							
Alle Patienten (n = 42)							
	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6
MFI (Mittelwert)	2,06	2,22	1,79	1,70	1,75	1,54	1,27
Standardabweichung	0,86	0,95	1,05	1,14	1,15	1,13	1,24
Innerhalb von 60 Tagen verstorben (n = 25)							
MFI (Mittelwert)	1,98	2,12	1,61	1,44	1,59	1,30	1,29
Standardabweichung	0,86	1,02	1,17	1,18	1,16	1,08	1,25
60-Tage überlebt (n = 17)							
MFI (Mittelwert)	2,17	2,37	2,06	2,08	1,98	1,89	1,22
Standardabweichung	0,86	0,80	0,76	0,97	1,09	1,12	1,22
p-Wert	0,50	0,38	0,15	0,07	0,29	0,11	0,86

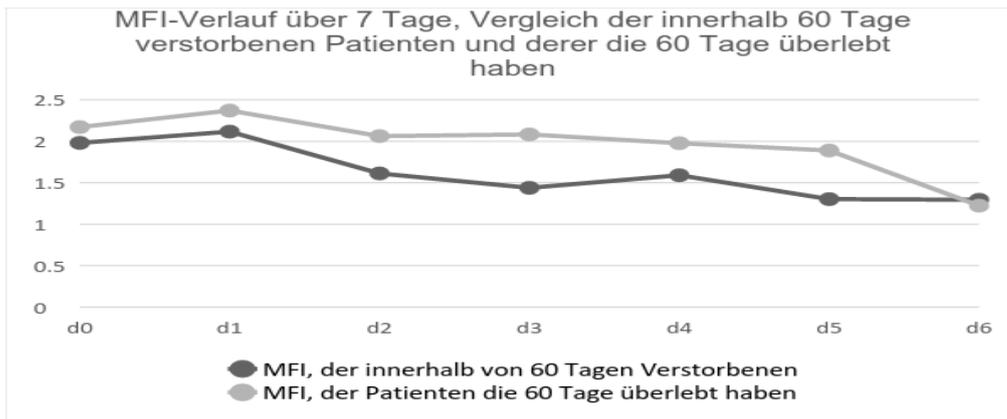


Abbildung 34: MFI-Mittelwerte über 7 d (Vergleich 60-Tage überlebt und verstorben), LOCF für fehlende Werte

Tabelle 18 und Abbildung 35 zeigen im Vergleich noch einmal den MFI, wenn man die fehlenden Werte, die durch Verlegung auf eine andere Station oder Versterben der Patienten oder aus anderen Gründen entstanden sind, nicht mittels LOCF ersetzt. Dadurch konnte der MFI an Tag 7 (d6) nur noch bei 15, der 42 eingeschlossenen Studienpatienten, gemessen werden. Auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede des MFI, wenn man die Patienten entsprechend ihrer 60-Tage-Letalität vergleicht. Allerdings ist der MFI tendenziell in der Gruppe, die 60 Tage überlebt hat, höher, was tendenziell auf eine bessere Mikrozirkulation bei diesen Patienten schließen lässt. Am deutlichsten wird dieser Unterschied an den letzten beiden Tagen (d5 und d6). Die Interpretation dieser Ergebnisse erfolgt in der Diskussion.

Tabelle 18 MFI-Verlauf über 7 Tage; Vergleich 60-Tage überlebt vs Verstorben; ohne LOCF

MFI-Verlauf über die 7 Studientage (ohne LOCF)							
alle Patienten (n=42)							
	d0	d1	d2	d3	d4	d5	d6
MFI (Mittelwert)	2,06	2,45	2,04	1,90	2,26	1,85	2,04
Standardabweichung	0,86	0,68	0,85	1,09	0,84	0,98	1,06
Anzahl n	42	36	33	30	24	23	15
Innerhalb von 60 Tagen verstorben (n=25)							
MFI (Mittelwert)	1,98	2,40	2,04	1,77	2,10	1,60	1,84
Standardabweichung	0,86	0,77	0,89	1,08	0,91	0,84	1,19
Anzahl n	25	20	18	17	14	12	10
60-Tage überlebt							
MFI-Mittelwert	2,17	2,52	2,05	2,06	2,50	2,14	2,44
Standardabweichung	0,86	0,55	0,79	1,07	0,67	1,04	0,56
Anzahl n	17	16	15	13	10	11	5
p-Wert	0,50	0,60	0,96	0,48	0,25	0,21	0,23

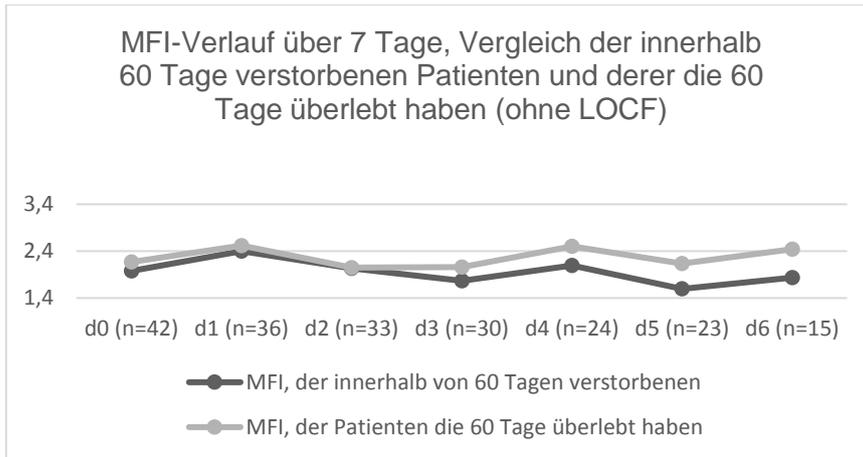


Abbildung 35: MFI-Mittelwerte über 7 Tage; Vergleich 60 Tage überlebt und verstorben, ohne LOCF

4.4 Binäre logistische Regressionen

4.4.1 Binäre logistische Regression der initialen Scores mit dem 60 Tage-Überleben

Es wurde eine binäre logistische Regression mit SPSS durchgeführt. Als abhängige Variable wurde das 60-Tage-Überleben gewählt, wobei „0“ für Nein definiert wurde und „1“ für ja, wobei das Überleben als Referenzkategorie galt. Als Kovariaten wurden der APACHE-II-Score, der SAPS-II und der SOFA-Score am initialen Patiententag hinzugenommen und dadurch insgesamt 40 Patienten in die Datenanalyse einbezogen. Es wurden alle als Kovariaten aufgeführten Variablen gleichzeitig in die Analyse eingebracht.

Die Kovariaten sind sinnvoll und erklären einen signifikanten Anteil der Mortalität ($p=0,037$). Anhand der Klassifizierungstabelle (Tabelle 19) kann man sehen, dass die Modellvorhersage bei insgesamt 26 (65%) der Patienten richtig war. Von insgesamt 24 verstorbenen Patienten wurden 19 (79%) richtigerweise als solche erkannt. Während 5 Patienten „falsch negativ“ eingeschätzt wurden (sie hätten anhand der intensivmedizinischen Scores überleben müssen, sind aber verstorben). Von den eingeschlossenen 16 Patienten, welche die 60 Tage überlebt haben, wurden anhand der Scores insgesamt 7 Patienten (44%) „richtig negativ“ eingeschätzt. Bei 9 Patienten erfolgte eine „falsch positive“ Zuordnung (sie hätten anhand der intensivmedizinischen Scores versterben müssen, haben aber die 60 Tage überlebt).

Tabelle 19 Klassifizierungstabelle mit APACHE-II-Score, SAPS II, SOFA-Score)

		Vorhergesagt			Prozentsatz der Richtigen
		60-Tage-Überlebender			
Beobachtet		Nein	Ja		
Schritt 1	60-Tage-Überlebender	Nein	19	5	79,2
		Ja	9	7	43,8
Gesamtprozentsatz					65,0

Allerdings konnte kein signifikanter Einfluss für einen der untersuchten Parameter (APACHE-II-Score, SAPS-II oder SOFA-Score), mithilfe des logistischen Modells zur Vorhersage des Überlebens, nachgewiesen werden (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20 Ergebnis der binären logistischen Regression APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score d0

	Regressionskoeffizient B	Sig.	Exp(B)	95% CI für Exp(B)	
				Untere	Obere
APACHE-II-Score d0	-,09	,340	,91	,76	1,10
SAPS-II	-,03	,324	,97	,90	1,03
SOFA-Score d0	,07	,618	1,07	,82	1,39
Konstante	3,23	,035	25,34		

Die berechneten Regressionskoeffizienten können wie folgt interpretiert werden. Steigt der APACHE-II-Score um einen Punkt, sinkt die relative Wahrscheinlichkeit eines Patienten zu überleben um 9 Prozent (Regressionskoeffizient B = -0,09; Exp (B) = 0,91). Für den SAPS-II gilt entsprechend, die Wahrscheinlichkeit zu überleben sinkt um 3 Prozent (Regressionskoeffizient B = -0,03; Exp (B) = 0,97), mit jedem Anstieg des Scores um einen Punkt. Dies würde zumindest tendenziell den theoretischen Überlegungen entsprechen, dass ein höherer Punktwert bei den intensivmedizinischen Scores mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu Versterben einhergeht. Nur beim SOFA-Score widerspricht die berechnete binäre logistische Regression, dieser Überlegung (der Regressionskoeffizient ist positiv). Aus Tabelle 20 ist allerdings auch ersichtlich, dass die untersuchten Parameter nicht signifikant sind, da Ihre 95% Konfidenzintervalle alle 1 mit einschließen.

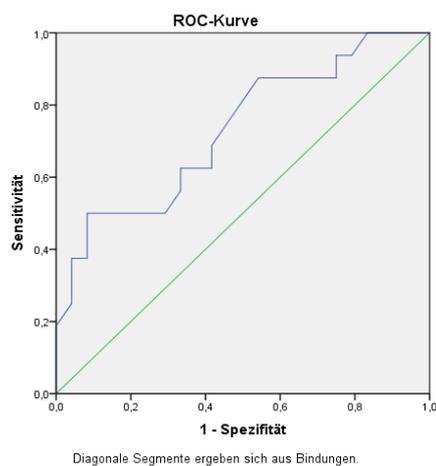


Abbildung 37: ROC-Kurve 60-Tage-Letalität und initialer APACHE II Score(d0), AUC=0,73;

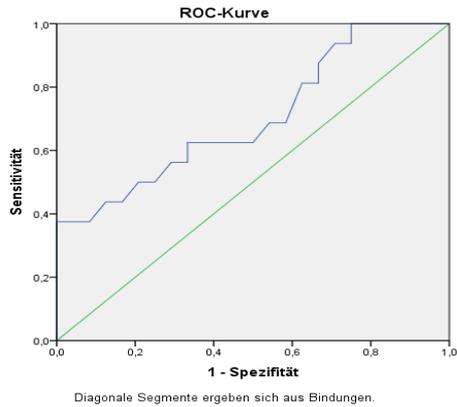


Abbildung 36: ROC-Kurve: 60-Tage-Letalität und initialer SAPS II (d0), AUC = 0,7

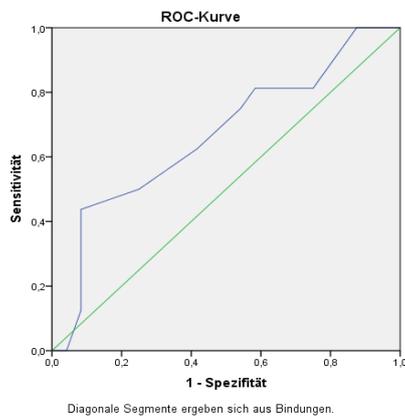


Abbildung 38: ROC-Kurve: 60-Tage-Letalität und initialer SOFA-Score (d0), AUC = 0,67

Um die Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen intensivmedizinischen Scores zu beurteilen, wurden zusätzlich mittels SPSS ROC-Kurven für den APACHE-II-Score, den SAPS-II und den SOFA-Score bestimmt. Für den initialen APACHE-II-Score ergibt sich folgende ROC-Kurve, die in Abbildung 36 dargestellt ist. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,73 (95% KI 0,57-0,89), wobei ein Wert von 0,5 einem nutzlosen Test und ein Wert von 1 einem idealen Test entsprechen würde. Die Fläche unter der Kurve beim SAPS-II (Abbildung 37) beträgt 0,70 (95% KI 0,54-0,87); beim SOFA-Score 0,67 (95% KI 0,49-0,84) (Abbildung 38).

4.4.2 Binäre logistische Regression der maximalen Scores mit dem 60-Tage-Überleben

Analog zur binären logistischen Regression für die initialen Scores wurde sie auch für die maximalen Scores bestimmt. Hier erklären die Kovariaten nicht signifikant einen Anteil der Mortalität

($p=0,55$). Die aufgeklärte Varianz würde zwischen 17,3% und 23,4% liegen. Anhand der Klassifizierungstabelle ist ersichtlich, dass insgesamt 67,5% (27 von 40 Patienten) anhand der maximalen Scores korrekt in „richtig positiv“ und „richtig negativ“ eingeschätzt werden würden. Vier der untersuchten Patienten wären „falsch negativ“ und neun „falsch positiv“ beurteilt worden.

Tabelle 21 Klassifizierungstabelle der maximalen Scores und des 60-TageÜberlebens

Klassifizierungstabelle^a					
	Beobachtet		Vorhergesagt		
			60 day survivor		Prozentsatz der Richtigen
			Nein	Ja	
Schritt 1	60 day survivor	Nein	20	4	83,3
		Ja	9	7	43,8
	Gesamtprozentsatz				

Bei der binären logistischen Regression der maximalen Scores und des 60-Tage-Überlebens konnten ebenfalls keine signifikanten Vorhersageparameter identifiziert werden (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22 Ergebnis binäre logistische Regression für den maximalen APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score

	Regressionskoeffizient B	Sig.	Exp(B)	95% CI für Exp(B)	
				Untere	Obere
APACHE-II-Score max	-,07	,440	,93	,79	1,11
SAPS-II max	-,01	,813	,99	,93	1,06
SOFA-Score max	-,06	,609	,94	,74	1,19
Konstante	2,97	,049	19,48		

Allerdings entsprechen hier alle berechneten Regressionskoeffizienten dem erwartbaren Ergebnis, dass ein Anstieg der intensivmedizinischen Scores mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit zu Überleben einhergehen würde. So würde die relative Wahrscheinlichkeit zu Überleben, beim Apache-II-Score um 7 %, beim SAPS-II um 1 % und beim SOFA-Score um 6 % sinken, mit jedem Anstieg um einen Punkt der jeweiligen Scores.

Bei der binären logistischen Regression der maximalen Differenz der Scores und des 60-Tage-Überlebens konnten auch keine signifikanten Vorhersageparameter identifiziert werden. Dasselbe gilt bei der binären logistischen Regression der Parameter der Mikrozirkulation (unabhängig davon ob die Parameter nach der semiquantitativen Methode nach De Backer verwendet werden oder die nach MAS-Software erhaltenen Werte). Beispielhaft für die Mikrozirkulation soll hier - analog zu den initialen intensivmedizinischen Scores - die ROC-Kurve für den MFI an d0 und dessen Korrelation mit der 60-Tage-Letalität dargestellt werden (Abbildung 39).

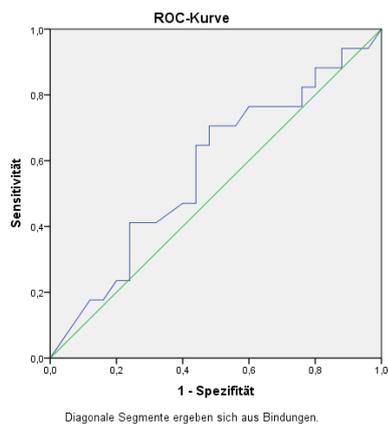


Abbildung 39: ROC-Kurve: Korrelation der 60-Tage-Letalität mit dem initialen MFI (d0), AUC = 0,57

5 Diskussion

Die schwere Sepsis und der septische Schock gehören zu den häufigen Krankheitsbildern auf deutschen Intensivstationen (Engel, Brunkhorst et al. 2007) Im klinischen Alltag bestimmen Parameter, wie der mittlere arterielle Blutdruck, die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung oder der Laktatspiegel im Serum die Therapie (Dellinger, Levy et al. 2013)

Häufig kann es im Rahmen einer Sepsis zu der Entwicklung eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) kommen. Bei einem Großteil der verstorbenen Patienten auf Intensivstationen liegt ein MODS vor (Tran, Groeneveld et al. 1990). Zur Beurteilung der Krankheitsschwere gehören die in dieser Arbeit verwendeten Scores, der APACHEII-Score, der SAPSII und r SOFA-Score. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob es eine Korrelation gibt zwischen der durch SDF-Gefäßmikroskopie objektivierten Störung der Mikrozirkulation und der Krankheitsschwere, gemessen mit den oben genannten intensivmedizinischen Scores.

5.1 Beurteilung der Ergebnisse

5.1.1 Korrelation zwischen den intensivmedizinischen Scores und der Mikrozirkulation

Es wurden bei jedem der 42 eingeschlossenen Patienten an jedem der sieben Studientage die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut mittels SDF-Gefäßmikroskopie gemessen (siehe Material und Methoden) sowie der APACHE-II-Score, der SAPS-II und der Sofa-Score ermittelt, wobei die für die Scores benötigten klinischen Werte zum Messzeitpunkt erhoben wurden. Die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut wurde bewusst nicht sublingual, sondern im Vestibulum oris des Oberkiefers der Patienten zwischen Eckzahn und Molaren gemessen. So sollten mögliche Druckartefakte bei intubierten Patienten vermieden werden, da dort eine Messung unter der Zunge wahrscheinlich nur mit erhöhtem Druck möglich gewesen wäre. Die Werte wurden jeweils aus 5 verschiedenen Bildsequenzen gemittelt, wie es auch bei der Arbeitsgruppe um De Backer schon gemacht wurde (De Backer, Creteur et al. 2004)

Es wurden mittels Streu-Punkt-Diagrammen und der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman die oben genannten Scores mit den mittels semiquantitativer Methode ermittelten MFI (Microvascular Flow Index) und der PVD (Perfused Vessel Density), sowie dem mittels Software ermittelten Anteil der kleinsten Gefäße verglichen. Dies erfolgte sowohl für die initialen Daten, als auch im Vergleich des maximalen Scores und der minimalen gemessenen Mikrozirkulation, und zusätzlich mit den jeweiligen maximalen Differenzen aus dem jeweiligen intensivmedi-

zinischen Score und Parameter der Mikrozirkulation. Zu erwarten wäre ein negativer Zusammenhang zwischen den intensivmedizinischen Scores, welche die Krankheitsschwere beschreiben (hier geht ein höherer Wert mit einer erhöhten Mortalität einher) und den Parametern der Mikrozirkulation (je niedriger der Wert, desto schlechter die gemessene Mikrozirkulation).

In Tabelle 12 im Kapitel 4.2.4 wurden die ermittelten Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit ihrer Signifikanz zusammenfassend dargestellt. Der vermutete negative Zusammenhang zwischen den intensivmedizinischen Scores und der gemessenen Mikrozirkulation war am deutlichsten im Vergleich des APACHE-II-Scores mit dem MFI zu sehen. Es zeigten sich signifikante mittlere negative lineare Korrelationen zwischen den maximalen Werten des APACHE-II-Scores und den minimalen Werten des MFI ($r_s = -0,56$; $p < 0,01$) und ein signifikanter schwacher linearer Zusammenhang bei der Betrachtung der initialen Werte ($r_s = -0,39$, $p < 0,01$). Eine signifikante mittlere positive Korrelation zeigte der Vergleich der maximalen Differenzen ($r_s = 0,65$, $p < 0,01$). Das bedeutet, dass eine stärkere Veränderung des APACHE-II-Scores über den Beobachtungszeitraum auch mit einer stärkeren Veränderung der gemessenen Mikrozirkulation einhergeht. Dieser signifikante positive lineare Zusammenhang, wenn man die maximalen Differenzen betrachtet, ist in schwächerer Ausprägung aber auch signifikant zu sehen, wenn man den SAPS-II ($r_s = 0,37$; $p = 0,02$) und den SOFA-Score mit dem MFI vergleicht ($r_s = 0,44$; $p < 0,01$). Die bereits für den APACHE-II-Score und den MFI beschriebene signifikante lineare negative Korrelation war noch zu sehen, wenn man die maximalen Werte des SOFA-Scores und die minimalen Werte des MFI miteinander korrelierte ($r_s = -0,36$; $p = 0,02$). Betrachtet man jedoch die initialen Werte des MFI und des SAPS-II und des SOFA-Scores, findet man zwar den Trend eines schwachen linearen Zusammenhanges, dieser ist aber nicht signifikant. Insgesamt scheint bei den untersuchten Parametern der MFI am besten geeignet zu sein um eine negative Korrelation mit den erhobenen intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere (APACHE-II-Score, SAPS-II, SOFA-Score) nachzuweisen, wobei dabei besonders der APACHE-II-Score und der MFI diesen negativen linearen Zusammenhang zeigen.

Beim Vergleich der Perfused Vessel Density (PVD) und den drei intensivmedizinischen Scores konnte eine signifikante schwache negative Korrelation nur gesehen werden, wenn man die maximalen Werte des APACHE-II-Scores mit den minimalen Werten der PVD korreliert ($r_s = -0,4$; $p < 0,01$). Einer Veröffentlichung von De Backer und seinem Team aus dem Jahre 2013 zufolge, in welcher die sublinguale Mikrozirkulation der Mundschleimhaut mittels OPS und SDF bei 252 Patienten mit schwerer Sepsis gemessen und mit deren Outcome verglichen wurde, waren dort die PVD der kleinen Gefäße und der SOFA-Score unabhängige Prädiktoren für das Outcome (De Backer, Donadello et al. 2013). Man hätte also erwarten können, dass die drei von uns bestimmten intensivmedizinischen Scores zur Beschreibung der Krankheitsschwere, und insbesondere der

SOFA-Score, negativ mit der PVD korrelieren im Sinne, dass ein Patient mit einem höheren Score-Wert auch eine schlechtere PVD zeigt. Um die Vergleichbarkeit zu den Ergebnissen von De Backer zu gewährleisten, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Spearman und ihre Signifikanz auch für die PVD der kleinen Gefäße (kleiner 20 μm) und der drei intensivmedizinischen Scores berechnet. Bei der Gegenüberstellung des initialen APACHE-II-Scores, SAPS-II und SOFA-Scores mit der PVD der kleinen Gefäße zeigte sich keine signifikante Korrelation. Jedoch kann beim Vergleich des maximalen APACHE-II-Scores und des maximalen SAPS-II mit den minimalen Werten der PVD der kleinen Gefäße ein signifikanter schwacher negativer linearer Zusammenhang gesehen werden. Die Korrelation der maximalen Differenzen der drei intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere mit der maximalen Differenz der PVD der kleinen Gefäße zeigt bei allen einen signifikanten schwachen positiven linearen Zusammenhang. Es gilt also, je mehr sich im Beobachtungszeitraum die Krankheitsschwere der Patienten, gemessen am SAPS-II, APACHE-II-Score oder SOFA-Score, geändert hat, umso mehr veränderte sich auch die gemessene PVD der kleinen Gefäße. Betrachtet man also die PVD der kleinen Gefäße, scheint es einen Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung (welche mit dem APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score dargestellt werden kann (siehe Kapitel 1 Einleitung)) zu geben, wobei der SAPS-II und der APACHE-II-Score eher eine signifikante Korrelation zeigen als der SOFA-Score. Außerdem ist die PVD der kleinen Gefäße zur Darstellung dieses Zusammenhanges besser geeignet als die alleinige PVD.

Tabelle 23 Korrelationskoeffizient n. Spearman: PVD (<20µm) und APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score

	Korrelationskoeffizient nach Spearman rs	p-Wert
APACHE-II-Score und PVD < 20 µm		
APACHE-II-Score initial und PVD < 20µm initial	-0,06	0,68
maximaler APACHE-II-Score und minimale PVD < 20 µm	-0,38	0,01
maximale Differenz APACHE-II-Score und maximale Differenz PVD < 20 µm	0,45	<0,01
SAPS-II und PVD < 20 µm		
SAPS-II initial und PVD < 20 µm initial	0,05	0,78
maximaler SAPS-II und minimale PVD < 20 µm	-0,34	0,03
maximale Differenz SAPS-II und maximale Differenz PVD < 20 µm	0,43	<0,01
SOFA-Score und PVD < 20 µm		
SOFA-Score initial und PVD < 20µm initial	-0,12	0,45
maximaler SOFA-Score und minimale PVD < 20 µm	-0,18	0,25
maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz PVD < 20 µm	0,34	0,03

Auffällig ist die Tatsache, dass bei der Betrachtung der kleinsten Gefäße, ausgewertet mit der Microscan Analysis Software, sich ein gegenläufiger Zusammenhang zeigt. Hier bestehen signifikante mittlere positive Korrelationen mit den initialen Werten des APACHE-II-Scores als auch des SAPS-II (r_s (APACHE-II-Score initial und Small initial) = 0,44; $p < 0,01$; r_s (SAPS2-Score initial und Small initial) = 0,51; $p < 0,01$). Das würde bedeuten, dass die kränkeren Patienten demnach eine bessere Mikrozirkulation hatten, gemessen an dem so ausgewerteten Anteil der kleinsten Gefäße. Diese Beobachtung widerspricht den Studienergebnissen von der Studiengruppe um De Backer (De Backer, Donadello et al. 2013). Allerdings erfolgte die Auswertung da auch nicht mittels der Microscan Analysis Software.

5.1.2 Betrachtung der 60-Tage-Mortalität

Bei der Betrachtung der Patienten die 60 Tage überlebt haben oder verstorben sind, stand die daraus folgende Wertigkeit der Scores und der Parameter der Mikrozirkulation, in ihrer Güte die Letalität vorherzusagen, im Vordergrund. Es wurde daher untersucht, ob bereits bei Studienein-

schluss oder im Verlauf am Beispiel des dritten Studientages (d2) signifikante Unterschiede bestanden, wenn man die Patienten, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind mit denen vergleicht, die überlebt haben. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 13 bis 16 dargestellt (siehe Ergebnisse). Bei den in dieser Arbeit betrachteten intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere fallen sowohl am initialen als auch am dritten Studientag (d2) signifikant höhere (und damit schlechtere) Werte bei den Patienten auf, die 60 Tage nicht überlebt haben. Ausnahme ist der SOFA-Score an Tag 0. Da zeigen sich auch höhere Werte bei den Verstorbenen, diese sind jedoch nicht signifikant ($p=0,06$). Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass sowohl der APACHE-II-Score, als auch der SAPS-II oder der SOFA-Score genutzt werden können, um die Mortalität vorherzusagen. Insbesondere der APACHE-II-Score ist unter den physiologischen Scoringssystemen hierfür bei kritisch kranken Patienten etablierter Standard (Hargrove and Nguyen 2005). Ein APACHE-II-Score über 20 ist in Studien zur Definition eines MODS anerkannt (Werdan, Pilz et al. 2007). In der eben zitierten Studie (Werdan et al., 2007) konnte zusätzlich gezeigt werden, dass das serielle Monitoring mit dem APACHE-II-Score von Tag 0 auf Tag 4 prognoserelevant ist. Betrachtet man die Verläufe des APACHE-II-Scores bei unseren Patienten über die sieben Beobachtungstage, sieht man dass bereits initial die Patienten, welche überlebt haben einen signifikant niedrigeren APACHE-II-Score haben, als jene die nicht überlebt haben (APACHE-II-Score (60-Tage-überlebt)=23,47; APACHE-II-Score (innerhalb 60 Tagen verstorben)=31,12; $p=0,004$). Zusätzlich fällt der APACHE-II-Score im Verlauf um 2 Punkte ab, im Vergleich zu einem Abfall von 0,56 Punkten in der Gruppe der Verstorbenen (siehe Abbildung 40).

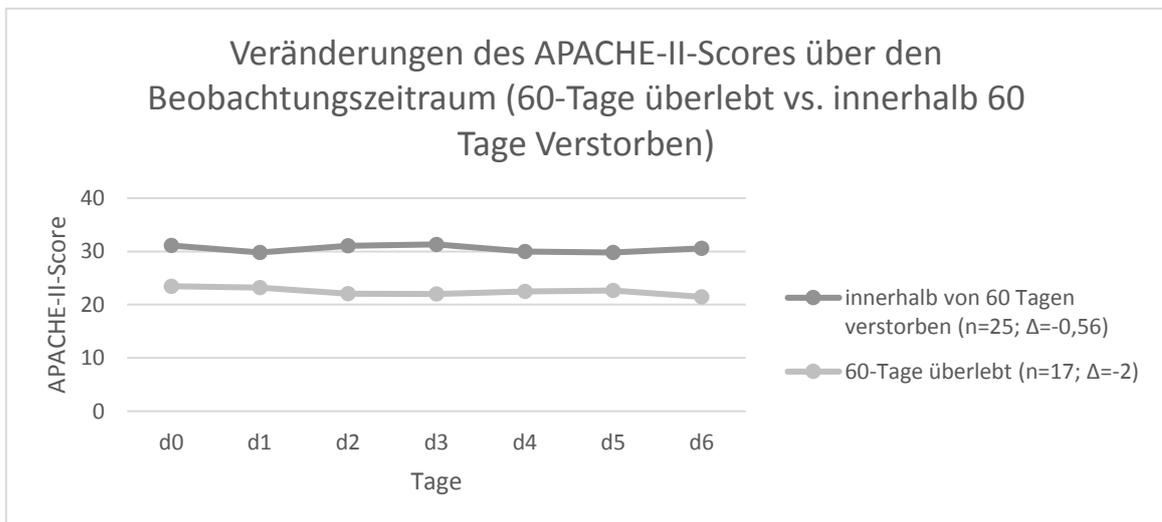


Abbildung 40: Prognostische Relevanz von Veränderungen des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 6; LOCF

In einer Studie aus dem Jahr 1995, in welcher bei 306 Patienten die aufgrund einer respiratorischen Erkrankung eine intensivmedizinische Therapie benötigten, der APACHE-II-Score und der SAPS-II erhoben und bezüglich der Vorhersage der Mortalität verglichen wurden, war der

APACHE-II-Score besser geeignet, um diese vorherzusagen (Del Bufalo, Morelli et al. 1995). Auch der SOFA-Score zeigte in Studien eine gute prognostische Fähigkeit die Letalität abzuschätzen, insbesondere wenn man ihn mit dem APACHE-II-Score oder dem SAPS-II kombiniert (Minne, Abu-Hanna et al. 2008). Bei der Betrachtung der Mikrozirkulation und dem Versterben oder Überleben der Patienten innerhalb von 60 Tagen ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Am ehesten zeigt der MFI eine Tendenz zu schlechteren Werten, bei den Verstorbenen (siehe Tabelle 14 bis 17 und Abbildung 35 und 36). Diese sind aber über den gemessenen Zeitraum nie signifikant. Die Arbeitsgruppe um Vellinga aus den Niederlanden hat in einer 2015 veröffentlichten multizentrischen Observationsstudie die Mikrozirkulationsstörungen (gemessen sublingual mittels SDF) bei Patienten auf der Intensivstation untersucht (Vellinga, Boerma et al. 2015). Dabei wurden insgesamt 501 Patienten von 36 unterschiedlichen Intensivstationen, ohne Rücksicht auf die Aufnahmediagnose, eingeschlossen. Insgesamt war das untersuchte Patientengut, wenn man die intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere betrachtet, weniger schwer erkrankt als die von uns untersuchten Patienten. Der durchschnittliche APACHE-II-Score war 15, der SOFA-Score 5 und die Krankenhausmortalität betrug 28,4 Prozent. 17 Prozent der untersuchten Patienten zeigten einen abnormalen MFI. Dieser war ein additiver Risikofaktor für die Krankenhausmortalität bei Patienten mit Tachykardie, bei nicht tachykarden Patienten zeigte sich dieses Phänomen jedoch nicht. Als unabhängige Prädiktoren konnte das Team um Vellinga Tachykardien > 90 /Minute, niedrigen Blutdruck, den Einsatz von Vasopressoren und ein Laktat größer als 1,5 mmol/l ausmachen. Bei den von uns untersuchten Patienten zeigte sich am initialen Studientag in der Gruppe der Verstorbenen ebenfalls eher eine Tachykardie (durchschnittliche Herzfrequenz 100) im Vergleich zur Gruppe der Überlebenden (hier betrug die durchschnittliche Herzfrequenz 86,18). Dieser Unterschied war signifikant. Auch am dritten Studientag (d2) waren die Patienten in der Gruppe derer, die 60 Tage nicht überlebt haben, noch tendenziell tachykarder, es war aber nicht mehr signifikant. In einer anderen Arbeit von Hoke et al, konnte der negative Zusammenhang von Tachykardie und Mortalität ebenfalls gezeigt werden (Hoke, Muller-Werdan, Lautenschlager, Werdan, & Ebel, 2012). Außerdem kamen in unserer Arbeit in der Gruppe der Patienten welche die 60 Tage überlebt haben, tendenziell weniger Vasopressoren (Noradrenalin und Dobutamin) zum Einsatz und sie mussten signifikant weniger beatmet werden (58,82 % der Patienten, die überlebt haben, im Vergleich zu 92 % der Patienten die verstorben sind, siehe Tabelle 14). Das Laktat war bei den Patienten, welche die 60 Tage überlebt haben, höher. Dieser Unterschied ist am dritten Studientag auch signifikant (siehe Tabelle 14 und 15). Außerdem zeigen die verstorbenen Patienten an beiden dargestellten Tagen einen signifikant niedrigeren pH-Wert in der arteriellen Blutgasanalyse. Besonders am dritten Studientag zeigt sich bei denen, die 60 Tage nicht überlebt haben, das Bild einer Laktatazidose. Zusätzlich ist das PCT höher in der Gruppe der Verstorbenen. Erhöhte PCT-Werte waren bereits in anderen Studien mit

dem Risiko zu Versterben bei Patienten mit Sepsis assoziiert, wie auch in einer aktuellen Metaanalyse gezeigt werden konnte (Liu, Su et al. 2015)

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass sich, wenn man die späte Mortalität der von uns untersuchten Patienten (gemessen an dem 60-Tage-Überleben oder -Versterben) betrachtet Unterschiede vor allem in den intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere (APACHE-II-Score; SAPS-II und SOFA-Score), sowie in klinischen Parametern, Laborwerten und in der benötigten Intensivtherapie zeigen lassen. Ein Zusammenhang von Versterben und gestörter Mikrozirkulation kann in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant nachgewiesen werden und zeigt sich nur tendenziell wenn man den MFI betrachtet.

5.1.3 Binäre logistische Regression und ROC-Kurven

Mittels binärer logistischer Regression und dem Erstellen von ROC-Kurven wurde die Qualität der von uns erhobenen intensivmedizinischen Scores um das Risiko innerhalb der 60 Tage zu versterben, zusätzlich untersucht (siehe Ergebnisse, Kapitel 4.4). Hierbei konnte gezeigt werden, dass am ehesten der APACHE-II-Score und der SAPS-II am initialen Studientag geeignet sind, um die Mortalität vorherzusagen. Am besten geeignet war tendenziell der APACHE-II-Score mit einer Fläche unter der Kurve von 0,73, gefolgt vom SAPS-II (Fläche unter der Kurve von 0,70) und dem SOFA Score (Fläche unter der Kurve 0,67). Dies ist in den Abbildungen 36 bis 38 im Ergebnisteil dargestellt. Dies entspricht auch den Ergebnissen der bereits in 5.2.2 zitierten Studien. Bei den von uns bestimmten maximalen intensivmedizinischen Scores und den Parametern der Mikrozirkulation zeigte sich dies jedoch nicht. Beim MFI am initialen Studientag beträgt die Fläche unter der Kurve zum Beispiel nur 0,57. Sie sind demnach in unserer Untersuchung keine geeigneten Verfahren um die 60-Tage-Mortalität vorherzusagen.

5.2 Beurteilung der Hypothesen

1) Hypothese: *“Es besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung/das Ausmaß der Organdysfunktionen, gemessen mit den Scores und den gemessenen Parametern der Mikrozirkulation.“*

Diese These kann bestätigt werden, wobei die Korrelation nicht sehr ausgeprägt ist. Besonders deutlich wird der erwartete negative lineare Zusammenhang in der Betrachtung des APACHE-II-Score und des MFI.

2) Hypothese: *„Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, denen aufgrund der intensivmedizinischen Scores eine größere Krankheitsschwere vorhergesagt wird, haben eine stärker eingeschränkte Mikrozirkulation“*

Diese These kann von einigen der Parameter bestätigt werden. Insbesondere wenn man den MFI oder die PVD der kleinen Gefäße betrachtet, kann im Vergleich mit dem APACHE-II-Score und dem SAPS-II sowie dem SOFA-Score eine stärker ausgeprägte Mikrozirkulationsstörung gesehen werden. Diese Beobachtung ist jedoch nur bei einigen der Mikrozirkulationsparameter signifikant. Wenn man jedoch die Mikrozirkulation anhand der kleinsten Gefäße - ausgewertet mit der MAS-Software betrachtet - haben die Patienten, denen aufgrund der intensivmedizinischen Scores eine größerer Krankheitsschwere prognostiziert wird, eine höhere Dichte perfundierter Kapillaren. Dies widerspricht aktuellen Studienergebnissen anderer Autoren.

3) Hypothese: *„Patienten, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, zeigen eine stärker eingeschränkte Mikrozirkulation.“*

Diese These kann nicht durch signifikante Ergebnisse bestätigt werden. Betrachtet man jedoch den MFI, können tendenziell ausgeprägtere Störungen der Mikrozirkulation bei den Patienten gesehen werden, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind.

4) Hypothese: *„Patienten, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, zeigen höhere Prognosescore-Werte.“*

Diese These kann in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bestätigt werden.

5) Hypothese: *„Die durch semiquantitative Methoden bestimmten Parameter der Mikrozirkulation („Microvascular Flow Index“ (MFI) und „Perfused Vessel Density“ (PVD)) werden valide Ergebnisse in Bezug auf die genannten Korrelationen zeigen, als Parameter, die mittels des Software-Programms des Geräte-Herstellers ermittelt wurden (Anteil der kleinsten Gefäße „Small“ nach Analyse mit der Vicrovision Analysis Software)“.*

Diese These kann nicht vollständig geklärt werden. Sie scheint sich insofern zu bestätigen, als dass insbesondere der MFI zumindest tendenziell im Verlauf schlechtere Werte bei den Patienten die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, aufweist und damit dem erwartbaren Ergebnis entspricht. Außerdem zeigen sowohl der MFI als auch die PVD der kleinen Gefäße teilweise signifikante negative lineare Korrelationen, wenn man sie mit dem APACHE-II-Score, dem SAPS-II und dem SOFA-Score vergleicht. Der Vergleich der intensivmedizinischen Scores und des Anteils der kleinen Gefäße - gemessen mit der MAS-Software - zeigt Ergebnisse, welche der aktuellen Literatur widersprechen.

5.3 Methodenkritik

Verschiedene Punkte müssen in der vorgestellten Arbeit kritisch betrachtet werden. Zum einen wurden die intensivmedizinischen Scores nicht mit den schlechtesten Werten innerhalb von 24 Stunden berechnet, sondern mit den klinischen Werten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut bestanden. Dies wurde gemacht, um eine genauere Abbildung des Zustandes des Patienten zu dem Zeitpunkt zu erhalten an dem auch die Messung war. Es entspricht aber nicht dem Standard in der Literatur, zur Berechnung der jeweiligen Scores.

Außerdem wurden zur statistischen Auswertung fehlende Werte teilweise mittels LOCF (Last observation carried forward) ergänzt, ein etabliertes und akzeptiertes Verfahren (Streiner, 2014). Das heißt der letzte von dem Patienten vorliegende Wert wurde als „Schätzwert“ für die Auswertung verwendet. Dies ermöglicht mit relativ wenig Aufwand einen vollständigen Datensatz zur weiteren Bearbeitung zu erhalten. Allerdings sind diese „Schätzwerte“ verzerrt und nicht konsistent. Sie bilden nicht unbedingt die Wirklichkeit wieder. Dementsprechend sind auch die durch die Auswertung erhaltenen Ergebnisse verzerrt (Streiner 2002, Streiner 2014). Aufgrund der hohen Letalität des Krankheitsbildes während des Untersuchungszeitraumes wäre die Alternative ein erheblicher Verlust an Patientenverläufen gewesen.

Eine weitere Schwäche besteht sicherlich auch in der bekanntermaßen untersucherabhängigen Variabilität der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut. Es wurden zwar genaue Vorgaben gemacht, wie und wo die Untersuchung zu erfolgen hatte, aber trotzdem können die Videosequenzen von unterschiedlichen Untersuchern variieren, und auch die Messungen in anderen Arbeiten können von unseren abweichen. Dies kann auch dadurch mit bedingt sein, dass wir aus praktischen Gründen nicht die in anderen Studien verwendete sublinguale Messung angewendet haben, sondern die Messung der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut bei uns im Vestibulum oris erfolgte (siehe Material und Methoden). Die darstellbaren Gefäße der Mikrozirkulation variieren alleine schon dadurch, wieviel Druck der jeweilige Untersucher mit dem Gerät auf den zu untersuchenden Bereich der Mundschleimhaut ausführt. Interessant wird daher die Entwicklung und Anwendung eines neuen Devices von Braedius Scientific sein, welches keinen direkten Kontakt mit dem Gewebe braucht und daher die Beeinträchtigung der Messung durch Druckartefakte umgehen könnte (De Backer, Donadello et al. 2012).

Bereits mehrfach erwähnt wurde die durch unterschiedliche Untersucher verzerrte Auswertung der Videosequenzen mittels Microvision Analysis Software, welche in ähnlicher Weise auch bereits in einem Paper von De Backer und seinem Team beschrieben worden ist (De Backer, Hollenberg et al. 2007).

Des Weiteren bleibt zu klären inwiefern die gemessene Mikrozirkulation der Mundschleimhaut tatsächlich derer an den Endorganen entspricht (wie Herz, Lunge oder Niere), welche im Rahmen des Multiorgandysfunktionssyndroms von Interesse sind. Dies wurde beispielhaft 2007 von Boerma und seinem Team untersucht, die die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut (sublingual gemessen) mit der intestinalen Mikrozirkulation bei Patienten mit Sepsis aufgrund eines abdominalen Fokus verglichen (Boerma, van der Voort, Spronk, & Ince, 2007). In der akuten Krankheitsphase am ersten Studientag zeigten sich hier unterschiedliche Microvaskular Flow Indexes an den beiden Messorten. Die Vergleichbarkeit der sublingualen mit der intestinalen Mikrozirkulation konnte in folgender tierexperimenteller Studie jedoch gezeigt werden (Verdant et al., 2009). Zusätzlich sollte noch bedacht werden, dass die Beeinflussung der Mikrozirkulation durch andere Faktoren außer der bei uns im Vordergrund stehenden Sepsis in der vorliegenden Arbeit dahingehend nicht differenziert genug betrachtet werden kann. Hierzu zählt zum Beispiel die nötige Therapie mit Katecholaminen, die sicherlich zusätzlich die Mikrozirkulation negativ beeinflussen kann (De Backer, Donadello et al. 2012).

5.4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden 42 Patienten der internistischen Intensivstation (Klinik und Poliklinik Innere Medizin III, Universitätsklinikums Kröllwitz, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) mit schwerer Sepsis/septischem Schock (Definition: S2-Sepsisleitlinien, Brunkhorst FM, Bone HG et al. 2006) im Zeitraum August 2008 bis September 2009 in einer prospektiven Kohortenstudie beobachtet. Bei den Patienten wurde an sieben aufeinanderfolgenden Tagen die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut mittels Sidestream-Darkfield-Imaging im Vestibulum oris (zwischen zweiten und dritten Molaren) gemessen. Zusätzlich erfolgte an jedem Tag die Erhebung diverser klinischer und laborchemischer Parameter sowie die Bestimmung intensivmedizinischer Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere (APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score). Außerdem wurde der DIC-Score zur Beurteilung der disseminierten intravasalen Gerinnung erfasst. Ein Teil der Patienten (12) erhielt Kohortenstudien-unabhängig als adjunktive Therapie ivIgGMA (Pentaglobin). Im weiteren Verlauf wurde bis Tag 60 das Überleben oder Versterben der Patienten erfasst. Die Datenerhebung entstand als Gemeinschaftsarbeit von C. Seidelmann, S. Siebelist und der Verfasserin der vorliegenden Dissertationsarbeit (S. Franz), wobei in der Auswertung jede der Untersucherinnen unterschiedliche Aspekte der Mikrozirkulationsstörung bei Sepsis beleuchtete. Frau Seidelmann beschäftigte sich mit Immunglobulin Therapie und Sepsis, während Frau Siebelist die Zusammenhänge zwischen Mikrozirkulation und disseminierter intravasaler Gerinnung bei Sepsis anhand des DIC-Scores darstellt. Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit steht der Vergleich der intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere (APACHE-II-Score; SAPS-II und SOFA-Score) mit der Mikrozirkulation und ihrer Aussagekraft bezüglich des Schweregrades und der Prognose bei schwerer Sepsis oder septischem Schock (gemessen an der 60-Tage-Mortalität).

Die Analyse der mittels SDF gewonnenen Filmsequenzen der Mundschleimhaut-Mikrozirkulation erfolgte mit Microvision Analysis Software (MAS) und semiquantitativ mit der Methode nach De Backer. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Microsoft Excel und SPSS 22 durchgeführt. Fehlende Studiendaten von Patienten (Verlegung oder Versterben der Patienten) wurden mithilfe der Last-Observation-Carried-Forward-Methode ergänzt, um einen vollständigen Datensatz zu erhalten. Es wurden Streu-Punkt-Diagramme erstellt und der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet, um Intensivmedizin Scores (APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA Score) sowie die Mikrozirkulation zu korrelieren. Die verwendeten Parameter der Mikrozirkulation waren der Microvascular Flow Index (MFI), die Perfused Vessel Density (PVD) und der mittels MAS-Software bestimmte Anteil kleiner Gefäße. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung mit binärer logistischer Regression und Erstellung von ROC-Kurven mit SPSS, um die Güte der drei Scores und der Mikrozirkulation bezüglich der späten Mortalität zu untersuchen.

Es zeigte sich teilweise eine schwache negative Korrelation zwischen der Mikrozirkulation und den intensivmedizinischen Scores zur Krankheitsschwerebeurteilung. Je höher der Scorewert (tendenziell kränkere Patienten) umso kleiner - und damit schlechter - der gemessene Wert der Mikrozirkulation. Dieser Zusammenhang zeigte sich am deutlichsten und mit signifikanten Korrelationen bei Vergleich des APACHE II-Score mit dem MFI. Auffällig war, dass bei Vergleich der Scores (APACHE-II-Score, SOFA-Score und SAPS II) mit dem Anteil der kleinen Gefäße - gemessen mittels MAS-Software - sich teilweise signifikante positive lineare Zusammenhänge zeigten. Dies ist eventuell der untersucherabhängigen Auswertung mit Softwareprogramm und dadurch verzerrten Ergebnissen geschuldet.

Bei der Betrachtung der späten Mortalität - gemessen am 60-Tage-Versterben der Patienten - zeigen sich bereits am initialen Studientag signifikant höhere und damit ungünstigere Werte beim APACHE-II-Score und SAPS-II bei den Verstorbenen. Auch der SOFA-Score ist bei den Patienten, die 60 Tage nicht überlebt haben, höher – jedoch nicht signifikant. Außerdem zeigen innerhalb von 60 Tagen verstorbene Patienten, bereits in den ersten Studientagen höhere Herzfrequenzen, ein erhöhtes Laktat, niedrigerer pH-Wert in der arteriellen Blutgasanalyse, tendenziell vermehrte Katecholamintherapie (Noradrenalin und Dobutamin) sowie Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung - wie auch aus der Literatur bekannt. Eine eingeschränktere Mikrozirkulation kann bei diesen Patienten nicht signifikant nachgewiesen werden. Es zeigen sich nur tendenziell eingeschränkte Werte bei den Verstorbenen, insbesondere bei der Betrachtung des MFI.

Mit binärer logistischer Regression und der Erstellung von ROC-Kurven konnte gezeigt werden, dass alle drei Intensivscores des Studientags 1 geeignet sind, die späte Mortalität vorherzusagen. Am besten geeignet war der APACHE-II-Score (Fläche unter der Kurve von 0,729), gefolgt vom SAPS-II (Fläche unter der Kurve von 0,704) und dem SOFA Score (Fläche unter der Kurve 0,667). Bei den von uns bestimmten Parametern der Mikrozirkulation konnte dies nicht gezeigt werden (MFI: Fläche unter der Kurve 0,574; PVD: Fläche unter der Kurve 0,524).

Die SDF-Gefäßmikroskopie ist ein anerkanntes Verfahren, um innerhalb klinischer Studien bettseitig die Mikrozirkulation zu messen. Um dieses Verfahren jedoch im klinischen Alltag sinnvoll anzuwenden benötigt es eine weitere Validierung der messbaren Parameter und der verschiedenen Auswertemethoden. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Mikrozirkulation mit dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen an den drei dargestellten intensivmedizinischen Scores, korreliert. In der vorliegenden Arbeit galt dies insbesondere für die Korrelation des MFI mit dem APACHE-II-Score.

6 Literaturverzeichnis

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.

Afessa, B., et al. (2002). "Prognostic factors, clinical course, and hospital outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure." *Crit Care Med* 30(7): 1610-1615.

Agha, A., et al. (2002). "[Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients]." *Chirurg* 73(5): 439-442.

Angstwurm, M. W., et al. (2006). "New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores." *Crit Care Med* 34(2): 314-320; quiz 328.

Boerma, E. C., et al. (2005). "Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study." *Crit Care* 9(6): R601-606.

Boerma, E. C., et al. (2007). "Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis." *Crit Care Med* 35(4): 1055-1060.

Boisrame-Helms, J., et al. (2013). "Endothelial dysfunction in sepsis." *Curr Vasc Pharmacol* 11(2): 150-160.

Bone, R. C. (1996). "Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS." *Crit Care Med* 24(7): 1125-1128.

Brunkhorst FM, Bone HG, et al. (2005): Diagnose und Therapie der Sepsis. S-2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) *Intensivmedizin* 2006(43):369-384

Cavaillon, J. M., et al. (2003). "Cytokine cascade in sepsis." *Scand J Infect Dis* 35(9): 535-544.

Chan, J. K., et al. (2012). "Alarmins: awaiting a clinical response." *J Clin Invest* 122(8): 2711-2719.

Choi, C. M. and R. G. Bennett (2003). "Laser Dopplers to determine cutaneous blood flow." *Dermatol Surg* 29(3): 272-280.

Chu, V. H., et al. (2004). "Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis." *Circulation* 109(14): 1745-1749.

Cinel, I. and S. M. Opal (2009). "Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer." *Crit Care Med* 37(1): 291-304.

Cohen, J. (2002). "The immunopathogenesis of sepsis." *Nature* 420(6917): 885-891.

De Backer, D., et al. (2002). "Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis." *Am J Respir Crit Care Med* 166(1): 98-104.

De Backer, D., et al. (2004). "Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock." *Am Heart J* 147(1): 91-99.

De Backer, D., et al. (2006). "The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects." *Crit Care Med* 34(2): 403-408.

De Backer, D., et al. (2007). "How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference." *Crit Care* 11(5): R101.

De Backer, D., et al. (2010). "Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches." *Intensive Care Med* 36(11): 1813-1825.

De Backer, D., et al. (2012). "Monitoring the microcirculation." *J Clin Monit Comput* 26(5): 361-366.

De Backer, D., et al. (2013). "Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome." *Crit Care Med* 41(3): 791-799.

De Backer, D., et al. (2014). "Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock." *Virulence* 5(1): 73-79.

Del Bufalo, C., et al. (1995). "Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II." *Respir Care* 40(10): 1042-1047.

Dellinger, R. P., et al. (2013). "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012." *Crit Care Med* 41(2): 580-637.

Doerschug, K. C., et al. (2007). "Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293(2): H1065-1071.

Dunser, M. W., et al. (2013). "Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach." *Crit Care* 17(5): 326.

Edul, V. S., et al. (2012). "Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock." *Crit Care Med* 40(5): 1443-1448.

Engel, C., et al. (2007). "Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study." *Intensive Care Med* 33(4): 606-618.

Ferreira, F. L., et al. (2001). "Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients." *JAMA* 286(14): 1754-1758.

Fourrier, F. (2012). "Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way?" *Crit Care Med* 40(9): 2704-2708.

Girardis, M., et al. (2003). "Muscle perfusion and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy in septic-shock and non-septic-shock patients." *Intensive Care Med* 29(7): 1173-1176.

Goedhart, P. T., et al. (2007). "Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation." *Opt Express* 15(23): 15101-15114.

Goldman, D., et al. (2006). "Effect of decreased O₂ supply on skeletal muscle oxygenation and O₂ consumption during sepsis: role of heterogeneous capillary spacing and blood flow." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(6): H2277-2285.

Groner, W., et al. (1999). "Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation." *Nat Med* 5(10): 1209-1212.

Guarda, I. F., et al. (2015). "Effects of ethyl pyruvate on leukocyte-endothelial interactions in the mesenteric microcirculation during early sepsis treatment." *Clinics (Sao Paulo)* 70(7): 508-514.

Gurleyik, G., et al. (2004). "[The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis]." *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 10(2): 83-88.

Hargrove, J. and H. B. Nguyen (2005). "Bench-to-bedside review: outcome predictions for critically ill patients in the emergency department." *Crit Care* 9(4): 376-383.

Hernandez, G., et al. (2013). "Microcirculation in sepsis: new perspectives." *Curr Vasc Pharmacol* 11(2): 161-169.

Hoke, R. S., et al. (2012). "Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study." *Clin Res Cardiol* 101(2): 139-147.

Knaus, W. A., et al. (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." *Crit Care Med* 13(10): 818-829.

Le Gall, J. R., et al. (1993). "A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study." *JAMA* 270(24): 2957-2963.

Le Gall, J. R., et al. (1996). "The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group." *JAMA* 276(10): 802-810.

Legrand, M., et al. (2011). "The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats." *Intensive Care Med* 37(9): 1534-1542.

Levy, M. M., et al. (2003). "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference." *Crit Care Med* 31(4): 1250-1256.

Levi, M. (2007). "Disseminated intravascular coagulation." *Crit Care Med* 35(9): 2191-2195.

Levi, M. and T. van der Poll (2010). "Inflammation and coagulation." *Crit Care Med* 38(2 Suppl): S26-34.

Liu, D., et al. (2015). "Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLoS One* 10(6): e0129450.

MacKenzie, I. M. (2001). "The haemodynamics of human septic shock." *Anaesthesia* 56(2): 130-144.

- Marshall, J. C., et al. (1995). "Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome." *Crit Care Med* 23(10): 1638-1652.
- Marshall, J. C. (2001). "Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome." *Crit Care Med* 29(7 Suppl): S99-106.
- Martin, G. S., et al. (2003). "The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000." *N Engl J Med* 348(16): 1546-1554.
- McCormack, D. G., et al. (2000). "Pulmonary microvascular changes during sepsis: evaluation using intravital videomicroscopy." *Microvasc Res* 60(2): 131-140.
- Metnitz, P. G., et al. (1999). "Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study. Simplified Acute Physiology Score." *Intensive Care Med* 25(2): 192-197.
- Minne, L., et al. (2008). "Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review." *Crit Care* 12(6): R161.
- Morelli, A., et al. (2010). "Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study." *Crit Care* 14(6): R232.
- Morisaki, H., et al. (1994). "Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep." *J Appl Physiol* (1985) 77(3): 1507-1518.
- Muller-Werdan, U., et al. (2006). "Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy?" *Exp Clin Cardiol* 11(3): 226-236.
- Nakagawa, N. K., et al. (2007). "In vivo observation of mesenteric leukocyte-endothelial interactions after cecal ligation/puncture and surgical sepsis source control." *Clinics (Sao Paulo)* 62(3): 321-326.
- Neviere, R., et al. (1996). "The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients." *Am J Respir Crit Care Med* 154(6 Pt 1): 1684-1688.
- Ospina-Tascon, G., et al. (2010). "Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis." *Intensive Care Med* 36(6): 949-955.
- Powell, R. J., et al. (1993). "Decreased red blood cell deformability and impaired oxygen utilization during human sepsis." *Am Surg* 59(1): 65-68.
- K. Reinhart* , F.M. Brunkhorst*, et al.(2010): 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
- Salomao, R., et al. (2012). "Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis." *Shock* 38(3): 227-242.
- Shapiro, N. I., et al. (2011). "The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis." *Crit Care* 15(5): R223.

- Skarda, D. E., et al. (2007). "Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis." *Shock* 27(4): 348-353.
- Slaaf, D. W., et al. (1987). "A versatile incident illuminator for intravital microscopy." *Int J Microcirc Clin Exp* 6(4): 391-397.
- Streiner, D. L. (2002). "The case of the missing data: methods of dealing with dropouts and other research vagaries." *Can J Psychiatry* 47(1): 68-75.
- Streiner, D. L. (2014). "Statistics commentary series: commentary #3--last observation carried forward." *J Clin Psychopharmacol* 34(4): 423-425.
- Takeuchi, O. and S. Akira (2010). "Pattern recognition receptors and inflammation." *Cell* 140(6): 805-820.
- Taylor, B. S. and D. A. Geller (2000). "Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene." *Shock* 13(6): 413-424.
- Taylor, F. B., Jr., et al. (2001). "Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation." *Thromb Haemost* 86(5): 1327-1330.
- ten Cate, H., et al. (2001). "Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation." *Crit Care Med* 29(7 Suppl): S95-97; discussion S97-98.
- Tran, D. D., et al. (1990). "Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit." *Crit Care Med* 18(5): 474-479.
- Trzeciak, S. and E. P. Rivers (2005). "Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis." *Crit Care* 9 Suppl 4: S20-26.
- Trzeciak, S., et al. (2008). "Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis." *Intensive Care Med* 34(12): 2210-2217.
- Uhle, Lichtenstern, et al. (2015). "Sepsis und Multiorganversagen – Pathophysiologie der Sepsis" *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015; 50(2): 114-122
- Vellinga, N. A., et al. (2015). "International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients." *Crit Care Med* 43(1): 48-56.
- Verdant, C. L., et al. (2009). "Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis." *Crit Care Med* 37(11): 2875-2881.
- Vieillard-Baron, A. (2011). "Septic cardiomyopathy." *Ann Intensive Care* 1(1): 6.
- Vincent, J. L., et al. (1996). "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." *Intensive Care Med* 22(7): 707-710.
- Vincent, J. L. and D. De Backer (2009). "Microcirculatory alterations in the critically ill." *Hosp Pract* (1995) 37(1): 107-112.

- Ward, N. S., et al. (2008). "The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients." *Clin Chest Med* 29(4): 617-625, viii.
- Werdan, K., et al. (2007). "Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study." *Crit Care Med* 35(12): 2693-2701.
- Zeerleder, S., et al. (2005). "Disseminated intravascular coagulation in sepsis." *Chest* 128(4): 2864-2875.
- Zhang, Q., et al. (2010). "Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury." *Nature* 464(7285): 104-107.

7 Thesen

1) Hypothese: *“Es besteht eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung/das Ausmaß der Organdysfunktionen, gemessen mit den Scores und den gemessenen Parametern der Mikrozirkulation.“*

Diese These kann bestätigt werden, wobei die Korrelation nicht sehr ausgeprägt ist. Besonders deutlich wird der erwartete negative lineare Zusammenhang in der Betrachtung des APACHE-II-Score und des MFI.

2) Hypothese: *„Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock, denen aufgrund der intensivmedizinischen Scores eine größere Krankheitsschwere vorhergesagt wird, haben eine stärker eingeschränkte Mikrozirkulation“*

Diese These kann von einigen der Parameter bestätigt werden. Insbesondere wenn man den MFI oder die PVD der kleinen Gefäße betrachtet, kann im Vergleich mit dem APACHE-II-Score und dem SAPS-II sowie dem SOFA-Score eine stärker ausgeprägte Mikrozirkulationsstörung gesehen werden. Diese Beobachtung ist jedoch nur bei einigen der Mikrozirkulationsparameter signifikant. Wenn man jedoch die Mikrozirkulation anhand der kleinsten Gefäße - ausgewertet mit der MAS-Software betrachtet - haben die Patienten, denen aufgrund der intensivmedizinischen Scores eine größerer Krankheitsschwere prognostiziert wird, eine höhere Dichte perfundierter Kapillaren. Dies widerspricht aktuellen Studienergebnissen anderer Autoren.

3) Hypothese: *„Patienten, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, zeigen eine stärker eingeschränkte Mikrozirkulation.“*

Diese These kann nicht durch signifikante Ergebnisse bestätigt werden. Betrachtet man jedoch den MFI, können tendenziell ausgeprägtere Störungen der Mikrozirkulation bei den Patienten gesehen werden, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind.

4) Hypothese: *„Patienten, die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, zeigen höhere Prognosescore-Werte.“*

Diese These kann in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bestätigt werden.

5) Hypothese: *„Die durch semiquantitative Methoden bestimmten Parameter der Mikrozirkulation („Microvascular Flow Index“ (MFI) und „Perfused Vessel Density“ (PVD)) wer-*

den validere Ergebnisse in Bezug auf die genannten Korrelationen zeigen, als Parameter, die mittels des Software-Programms des Geräte-Herstellers ermittelt wurden (Anteil der kleinsten Gefäße „Small“ nach Analyse mit der Vicrovision Analysis Software)“.

Diese These kann nicht vollständig geklärt werden. Sie scheint sich insofern zu bestätigen, als dass insbesondere der MFI zumindest tendenziell im Verlauf schlechtere Werte bei den Patienten die innerhalb von 60 Tagen verstorben sind, aufweist und damit dem erwartbaren Ergebnis entspricht. Außerdem zeigen sowohl der MFI als auch die PVD der kleinen Gefäße teilweise signifikante negative lineare Korrelationen, wenn man sie mit dem APACHE-II-Score, dem SAPS2-Score und dem SOFA-Score vergleicht. Der Vergleich der intensivmedizinischen Scores und des Anteils der kleinen Gefäße - gemessen mit der MAS-Software - zeigt Ergebnisse, welche der aktuellen Literatur widersprechen.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablauf Datenerhebung der Patienten.....	11
Abbildung 2: Microscan Analysis Software: Erstellung Weg-Zeit-Diagramm.....	12
Abbildung 3: Abschließende Auswertung der Videosequenzen durch Microscan-Analysis-Software..	13
Abbildung 4: Auswertung nach De Backer zur Abschätzung der PVD.....	14
Abbildung 5: Ermitteln des MFI, Bsp. Patient 1.....	14
Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten.....	19
Abbildung 7: initialer APACHE-II-Score und initialer MFI, $rs=-0,39$; $p < 0,01$	27
Abbildung 8 Streu-Punkt-Diagramm: maximaler APACHE-II-Score und minimaler MFI, $rs=-0,56$; $p < 0,01$	28
Abbildung 9 Maximale Differenzen von APACHE-II-Score und MFI; $rs=0,65$; $p < 0,01$	28
Abbildung 10 initialer APACHE-II-Score und initiale PVD, $rs=-0,095$; $p=0,55$	29
Abbildung 11 maximaler APACHE-II-Score und minimale PVD; $rs=-0,4$; $p < 0,01$	30
Abbildung 12 Maximale Differenzen von APACHE-II-Score und PVD; $rs=0,36$; $p=0,06$	30
Abbildung 13 APACHE-II-Score und Anteil der kleinsten Gefäße (d0); $rs=0,44$; $p < 0,01$	31
Abbildung 14 Streu-Punkt-Diagramm: max. APACHE-II-Score, min. Anteil der kleinsten Gefäße; $rs=0,19$; $p=0,23$	31
Abbildung 15 Max. Differenzen APACHE-II-Score und Anteil der kleinsten Gefäße; $rs=0,45$; $p < 0,01$	32
Abbildung 16 initialer SAPS-II-Score und initialer MFI; $rs=-0,29$; $p=0,07$	33
Abbildung 17 maximaler SAPS-II-Score und minimaler MFI; $rs=-0,26$; $p=0,1$	34
Abbildung 18 maximale Differenzen von SAPS-II-Score und MFI; $rs=0,37$; $p=0,02$	34
Abbildung 19 initialer SAPS-II-Score und initiale PVD; $rs=0,005$; $p=0,98$	35
Abbildung 20 maximaler SAPS-II-Score und minimale PVD; $rs=-0,24$; $p=0,14$	35
Abbildung 21 maximale Differenz von SAPS-II-Score und PVD; $rs=0,28$; $p=0,08$	36
Abbildung 22 Initiale Werte von SAPS-II-Score und Anteil der kleinsten Gefäße, $rs=0,51$, $p < 0,01$...	36
Abbildung 23 Maximaler SAPS-II-Score und minimaler Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $rs=-0,13$; $p=0,14$	37
Abbildung 24 maximale Differenzen SAPS-II-Score und Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $rs=0,45$, $p < 0,01$	37
Abbildung 25 initialer SOFA-Score und initialer MFI; $rs=-0,29$; $p=0,07$	38
Abbildung 26 maximaler SOFA-Score und minimaler MFI; $rs=-0,36$, $p=0,02$	38

Abbildung 27 maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz MFI; $r_s=0,44$, $p < 0,01$	38
Abbildung 28 initialer SOFA-Score und initiale PVD; $r_s=-0,1$; $p=0,52$	39
Abbildung 29 maximaler SOFA-Score und minimale PVD; $r_s=-0,19$; $p=0,23$	39
Abbildung 30 maximale Differenz SOFA-Score und maximale Differenz PVD; $r_s=0,23$, $p=0,15$	40
Abbildung 31 initialer SOFA-Score und initialer Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $r_s=0,21$, $p=0,19$	40
Abbildung 32 maximaler SOFA-Score und minimaler Anteil der kleinsten Gefäße (Small); $r_s=0,07$, $p=0,67$	41
Abbildung 33 Maximale Differenzen von SOFA-Score und Anteil der kleinsten Gefäße; $r_s=0,29$, $p=0,07$	41
Abbildung 34: MFI-Mittelwerte über 7 d (Vergleich 60-Tage überlebt und verstorben), LOCF für fehlende Werte	51
Abbildung 35: MFI-Mittelwerte über 7 Tage; Vergleich 60 Tage überlebt und verstorben, ohne LOCF	52
Abbildung 36: ROC-Kurve: 60-Tage-Letalität und initialer SAPS II (d0), $AUC = 0,7$	55
Abbildung 37: ROC-Kurve 60-Tage-Letalität und initialer APACHE II Score(d0), $AUC=0,73$;	55
Abbildung 38: ROC-Kurve: 60-Tage-Letalität und initialer SOFA-Score (d0), $AUC = 0,67$	55
Abbildung 39: ROC-Kurve: Korrelation der 60-Tage-Letalität mit dem initialen MFI (d0), $AUC = 0,57$	57
Abbildung 40: Prognostische Relevanz von Veränderungen des APACHE-II-Scores von Tag 0 auf Tag 6; LOCF	62

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Diagnosekriterien Sepsis nach ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz (Reinhart, Brunkhorst et al, 2010)	2
Tabelle 2 Übersicht der wesentlichen erhobenen Scores und Parameter.....	15
Tabelle 3 Charakterisierung der Patienten: frühe Mortalität, Verlegung, 60-Tage- Mortalität.....	18
Tabelle 4 Patientencharakterisierung: Auszug demografischer Daten	20
Tabelle 5 Patientencharakterisierung: wichtige Laborparameter am Aufnahmetag	21
Tabelle 6 Patientencharakterisierung: Scores am Aufnahmetag (d0)	22
Tabelle 7 Patientencharakterisierung: Klinische Parameter und Parameter der Mikrozirkulation.....	22
Tabelle 8 Patientencharakterisierung: antimikrobielle Therapie am Aufnahmetag und im Verlauf ...	23
Tabelle 9 Patientencharakterisierung: wichtige Aspekte der Intensivtherapie, spezielle Pharmakotherapie.....	25
Tabelle 10 Übersicht der Katecholamintherapie	25
Tabelle 11 Daten der Mikrozirkulation, der intensivmedizinischen Scores an Tag 0 (d0)	26
Tabelle 12 Korrelationskoeffizienten nach Spearman der verschiedenen Scores, Parameter der Mikrozirkulation.....	43
Tabelle 13 Patientendaten und bedeutsame Diagnosen bei 60-Tage-überlebenden und verstorbenen Patienten.....	45
Tabelle 14 Aspekte der Intensivtherapie bei 60-Tage-überlebenden und verstorbenen Patienten im Vergleich.....	46
Tabelle 15 Vergleich der Patientengruppen 60 Tage Überlebende / 60 Tage Verstorbene an Tag d0	47
Tabelle 16 Vergleich der Patientengruppen 60 Tage Überlebende / 60 Tage Verstorbene an Tag d2	49
Tabelle 17 MFI-Verlauf über 7 Tage, Vergleich 60-Tage überlebt vs Verstorben.....	50
Tabelle 18 MFI-Verlauf über 7 Tage; Vergleich 60-Tage überlebt vs Verstorben; ohne LOCF	51
Tabelle 19 Klassifizierungstabelle mit APACHE-II-Score, SAPS II, SOFA-Score)	53
Tabelle 20 Ergebnis der binären logistischen Regression APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score d0	54
Tabelle 21 Klassifizierungstabelle der maximalen Scores und des 60-TageÜberlebens.....	56
Tabelle 22 Ergebnis binäre logistische Regression für den maximalen APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score	56
Tabelle 23 Korrelationskoeffizient n. Spearman: PVD (<20µm) und APACHE-II-Score, SAPS-II und SOFA-Score	61

10 Lebenslauf

Name: Sabine Franz
Geburtsdatum: 16.03.1987
Geburtsort: Radebeul, Deutschland
Staatsbürgerschaft: deutsch
Familienstatus: ledig

Schulbildung:

1993-1997 21. Grundschule (am Zoo) in Dresden
1997-2005 Vitzthum-Gymnasium in Dresden (Abschluss Abitur)

Universitäten:

2005 Aufnahme des Medizinstudiums an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2007 erfolgreich bestandener Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2011 erfolgreich bestandener Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Laufbahn:

01.03.12-30.6.15 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Sana Klinikum Lichtenberg
05.01.15-30.01.15 Rotation als Assistenzärztin Unfallkrankenhaus Berlin Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
30.09.15-30.06.16 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain

Seit 01.07.2016 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Caritasklinikum Saarbrücken

Praktisches Jahr:

16.08.-05.12.2010 Innere Medizin im Rahmen des Praktischen Jahres am Berufsgenossenschaftlichen Klinikum Bergmannstrost Halle (Saale)

06.12.-27.03.2011 Anästhesiologie im Rahmen des Praktischen Jahres am Reinhardt-Nieter-Krankenhaus Wilhelmshaven

28.03.-17.07.2011 Chirurgie im Rahmen des Praktischen Jahres in der Herz- und Gefäßchirurgie am Inselspital Bern



Saarbrücken, Oktober 2016

Sabine Franz

11 Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Frühere Promotionsversuche

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche habe.



Saarbrücken, Oktober 2016

Sabine Franz

12 Danksagung

Mein ausgesprochener Dank gilt:

- Dem Kliniksdirektor Prof. Dr. med. Karl Werdan, der durch immerwieder neue Impulse und konstruktive Kritik diese Arbeit entscheidend mit geprägt hat,
- Meinem Betreuer Dr. Roland Wimmer, der die Arbeit initiiert hat und mir besonders beim klinischen Teil der Arbeit stets zur Seite stand,
- Frau Dr. Unverzagt vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik für die Beratung in statistischen Fragen,
- Meinen Mitdoktorantinnen (Christiane Seidelmann, Stefanie Siebelist und Mandy Uschner), ohne deren Engagement und Zusammenarbeit der klinische Teil nicht möglich gewesen wäre,
- Den ärztlichen und pflegerischen Kollegen der kardiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle für die Hilfe, die Blutentnahmen und die zahlreichen Auskünfte
- Meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern die mich motiviert und unterstützt haben,
- Dr. Thomas Ihmann für die Unterstützung, unglaubliche Geduld und Ermutigung.