

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und klinischem Verlauf bei internistischen Intensivpatienten in der Frühphase des Multiorgandysfunktionssyndroms

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

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

von Nina Maria Reich
geboren am 23.12.1987 in Weingarten

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Henning Ebelt

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. Henning Ebelt, Erfurt
2. Prof. Dr. med. Dr. Markus Ferrari, Wiesbaden
3. M.D. PhD Rainer Schulz, Gießen
4. Prof. Dr. med. Christian Schulze

19.01.2016

13.11.2017

Referat

Hintergrund: Durch Videokapillarmikroskopie ist es möglich, die Mikrozirkulation direkt am Patientenbett zu untersuchen. Eine Einschränkung der Mikrozirkulation könnte laut aktueller Literatur für die Prognose des Patienten entscheidend sein. Die vorliegende Studie untersucht den Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und klinischem Verlauf bei internistischen Intensivpatienten in der Frühphase des Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS).

Methoden: Die MODIFY-Studie ist eine monozentrische, randomisierte Interventionsstudie, die eine Herzfrequenzsenkung durch Ivabradin bei Patienten in der Frühphase eines MODS untersucht. Die vorliegende Arbeit ist eine Teilauswertung dieser Studie. Die videokapillarmikroskopische Untersuchung der Mikrozirkulation erfolgt mittels Sidestream-Darkfield-Technik unmittelbar nach Studieneinschluss sowie 96 Stunden später. Klinische und paraklinische Parameter werden erhoben, nach 28 sowie 180 Tagen wird der Überlebensstatus sowie das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens (dANV) erfasst.

Ergebnisse: Von 51 der 70 MODIFY-Patienten liegen Mikrozirkulationsmessungen vor. Direkt nach Studieneinschluss haben Überlebende eine bessere Mikrozirkulation als Versterbende, septische Patienten haben eine stärker eingeschränkte Mikrozirkulation als Patienten mit koronarem MODS. Nach 96 Stunden zeigen alle Patientengruppen im Mittel eine verbesserte Mikrozirkulation. Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergibt keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Makro- und Mikrohämodynamik. Mit steigenden Mikrozirkulationswerten sinkt tendenziell die 28-Tage-Mortalität. Bei Patienten mit einem dANV findet sich eine niedrigere Dichte und ein niedrigerer Anteil der perfundierten Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ gegenüber Patienten ohne dANV (jeweils $p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Patienten mit septischem MODS zeigen eine stärkere Einschränkung der Mikrozirkulation als Patienten mit koronarem MODS. In der vorliegenden Studie ist die Messung der Mikrozirkulation mittels SDF-Technik nicht geeignet, das Überleben von Patienten in der Frühphase eines MODS vorherzusagen. Die Perfusion der Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ korreliert mit dem Auftreten eines dANV.

Reich, Nina Maria: Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und klinischem Verlauf bei internistischen Intensivpatienten in der Frühphase des Multiorgandysfunktionssyndroms.
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ACP	Afterload-Related Cardiac Performance
dANV	akutes dialysepflichtiges Nierenversagen
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APS	Acute Physiology Score
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BE	Base Exzess
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrome
cmOCT	Correlation Mapping Optical Coherence Tomography
CRP	C-Reaktives Protein
d0	Tag 0 (d.h. direkt nach Diagnosestellung und Studieneinschluss)
d4	Tag 4 (d.h. 96 Stunden nach Studieneinschluss)
DIC	Dissiminated Intravascular Coagulation
DIVI	Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft
exp(B)	Regressionskoeffizient B
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzeitvolumen
INR	International Normalized Ratio
i.v.	intravenös
MAO	Monoaminoxidase
MAP	Mean Arterial Pressure, arterieller Mitteldruck
MARS	mixed antagonistic response syndrome
MFI	Microvascular Flow Index

MODIFY	Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin bei Patienten mit Multiorgandysfunktion
MODIFY-MZ	Untergruppe der MODIFY-Patienten, von denen Mikrozirkulationswerte vorliegen
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
n	Anzahl der Patienten
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
OPS	Orthogonal Polarized Spectral Imaging
paCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PAPmean	mittlerer pulmonalarterieller Druck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PCT	Procalcitonin
PCWP	Lungenkapillaren-Verschlussdruck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PPV	Potential of Perfused Vessles, Anteil der perfundierten Gefäße
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PVD	Perfused Vessel Density, Dichte der perfundierten Gefäße
RRsys	systolischer Blutdruck
RRT	Renal Replacement Therapy
SA-Block	sinuatrialer Block
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SDF	Sidestream Darkfield Technik
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
TT	Thrombinzeit
ZVD	zentralvenöser Druck

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Präambel	1
1.2	Das Krankheitsbild Multiorgan-dysfunktionssyndrom (MODS)	1
1.2.1	Definition des MODS.....	1
1.2.2	Epidemiologie.....	2
1.2.3	Pathophysiologie des MODS	2
1.2.4	Klinische Diagnose des MODS.....	3
1.3	Das Krankheitsbild der Sepsis	4
1.3.1	Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock.....	4
1.3.2	Epidemiologie.....	5
1.3.3	Pathophysiologie der Sepsis.....	6
1.3.4	Klinische Diagnose der Sepsis	8
1.4	Die Standardtherapie der Sepsis.....	9
1.5	Die MODI _F Y-Studie.....	9
1.6	Ivabradin und die Bedeutung der Herzfrequenz für internistische Intensivpatienten.....	10
1.7	Mikrozirkulation bei Patienten mit Multiorgan-dysfunktionssyndrom und Sepsis	11
1.7.1	Physiologische Grundlagen zur Mikrozirkulation.....	11
1.7.2	Anatomie und Physiologie der oralen Mikrozirkulation	12
1.7.3	Die Rolle des mikrozirkulatorischen Endothels in der Pathophysiologie des Multiorgan-dysfunktionssyndroms und der Sepsis.....	12
1.7.4	Mikrozirkulation bei Sepsis und Multiorgan-dysfunktionssyndrom	13
1.8	Grundlagen der Videokapillarmikroskopie	16
2	Zielstellung	18
3	Material und Methoden.....	19
3.1	MODI _F Y-Studie.....	19
3.1.1	Primäre und sekundäre Ziele der MODI _F Y-Studie.....	19
3.1.2	Einschlusskriterien	20
3.1.3	Ausschlusskriterien	20
3.1.4	Randomisierung, Behandlungsplan und Nachbeobachtung.....	21
3.1.5	Klinische Untersuchungen und Stuserhebungen.....	22
3.2	Auswahl der Patienten für die vorliegende Arbeit	23
3.3	Die Analyse der Mikrozirkulation.....	23

3.3.1 Die Mikrozirkulationsmessung.....	23
3.3.2 Quantifizierung der Mikrozirkulation.....	24
3.4 Statistik.....	26
4 Ergebnisse	28
4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	28
4.2 Charakterisierung der Mikrozirkulation.....	31
4.3 Korrelation zwischen Mikro- und Makrozirkulation	34
4.4 Prognostische Bedeutung der Mikrozirkulation in Bezug auf das 28-Tage-Überleben	39
4.4.1 Vergleich der Ausgangsparameter zwischen überlebenden und versterbenden Patienten.....	39
4.4.2 Charakterisierung der Mikrozirkulation bei überlebenden und versterbenden Patienten.....	41
4.4.3 Eine binär-logistische Regressionsanalyse für das 28-Tage-Überleben.....	43
4.5 Prognostische Bedeutung der Mikrozirkulation in Bezug auf das Auftreten eines neues dialysepflichtigen Nierenversagens	44
4.5.1 Vergleich der Ausgangsparameter bei Patienten mit bzw. ohne neu aufgetretenes akutes dialysepflichtiges Nierenversagen.....	44
4.5.2 Charakterisierung der Mikrozirkulation bei Patienten mit bzw. ohne Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens	46
4.5.3 Binär-logistische Regressionsanalyse bzgl. Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens.....	48
5 Diskussion.....	50
5.1 Evaluation der Methodik.....	50
5.2 Das untersuchte Patientenkollektiv	52
5.3 Die Mikrozirkulation bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgandysfunktions-Syndroms.....	53
5.4 Korrelation zwischen Makro- und Mikrozirkulation	56
5.5 Mikrozirkulation bei Überlebenden und Versterbenden bzw. bei Patienten mit und ohne akutes dialysepflichtiges Nierenversagen.....	57
5.6 Prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulation hinsichtlich 28-Tage-Überleben sowie Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens	61
5.7 Limitationen der Studie.....	64
6. Zusammenfassung	65
7. Literaturverzeichnis.....	68
8. Thesen.....	80

Lebenslauf	81
Selbstständigkeitserklärung	83
Danksagung	84

1 Einleitung

1.1 Präambel

Seit Ende der 1990er Jahre ist es möglich, neben routinemäßig bestimmten Parametern der Makrozirkulation wie Herzzeitvolumen und peripherem vaskulären Widerstand auch die Mikrozirkulation von Patienten mit Hilfe von polarisiertem Licht direkt am Patientenbett zu untersuchen. Die Einschränkung der Mikrozirkulation wird heute als wichtiger pathogenetischer Faktor bei kritisch kranken Patienten mit Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS), insbesondere als Folge einer Sepsis verstanden^{1,2}. Das MODS seinerseits ist ein weltweit häufiges Krankheitsbild auf internistischen Intensivstationen, die Letalität ist trotz sich stets weiterentwickelnder Forschung weiterhin hoch^{3,4}. Die Zahl der sich mit der Mikrozirkulation des Menschen beschäftigten Studien steigt aktuell kontinuierlich an, woraus die Bedeutung der Mikrozirkulation für das heutige Verständnis von Krankheiten erkennbar wird⁵. Die vorliegende Studie soll klären, inwieweit bei internistischen Intensivpatienten in der Frühphase des Multiorgan dysfunktionssyndroms aus der Messung der Mikrozirkulation eine Aussage über den klinischen Verlauf der Patienten abgeleitet werden kann.

1.2 Das Krankheitsbild Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS)

1.2.1 Definition des MODS

Tilney et al. beschrieben und definierten 1973 erstmals das Multiorganversagen als eine Kombination mehrerer schwerer Organläsionen, die in der Summe das Überleben erschweren⁶. In der folgenden Zeit wurde das Multiorganversagen als Folge eines septischen Geschehens betrachtet⁷, erst 1992 wurde der Begriff „Multiorgan dysfunktionssyndrom“ durch die ACCP-SCCM-Consensus-Konferenz eingeführt und als Krankheitsbild unabhängig vom mikrobiellen Fokus betrachtet⁷.

Das Multiorgan dysfunktionssyndrom (Multi Organ Dysfunction Syndrome, MODS) ist ein Krankheitsbild, welches durch die Beeinträchtigung von zwei oder mehr vitalen Organsystemen gekennzeichnet ist, welche gleichzeitig oder in rascher Abfolge auftreten und dazu führen, dass die Homöostase des Körpers nicht ohne medizinische Interventionen aufrechtzuerhalten ist^{3,4,7}. Oft gehen dem manifesten MODS Zeichen einer diskreten Organ dysfunktion voraus.

Die häufigsten Ursachen des MODS sind die bakterielle Sepsis und der kardiogene bzw. hämorrhagische Schock. Des Weiteren können Ursachen wie Verbrennungen, Traumata oder die akute

Pankreatitis ein MODS verursachen^{3,4}. Im Prinzip kann jedes Organsystem von einer Beeinträchtigung betroffen sein. Weitere Beispiele sind die akute respiratorische Insuffizienz, das akute Nieren- und Leberversagen, akute gastrointestinale Läsionen einschließlich Stressblutungen, eine akute Cholezystitis, eine disseminierte intravasale Gerinnung und die akute Störung des Bewusstseins bzw. ein metabolisches Koma³.

1.2.2 Epidemiologie

Es gibt in Deutschland keine aktuellen, ausreichend validierten Daten zur Inzidenz des MODS bei internistischen Intensivpatienten. Sauaia et al. konnten für posttraumatische Patienten über einen Zeitraum von 2003 bis 2010 zeigen, dass die Inzidenz des MODS von 17% zu Beginn der Studie auf 9,8% am Ende der Studie abfiel. Die Mortalität blieb mit 33-36% stabil, wobei die meisten Todesfälle innerhalb von zwei Tagen nach Diagnosestellung eintrafen⁸. Fröhlich et al. konnten über einen Zeitraum von zehn Jahren (2002 - 2011) 31154 Patienten aus dem Trauma-register DGU untersuchen und stellten dabei eine MODS-Inzidenz von 32,7% fest⁹.

Das MODS ist prinzipiell reversibel, trägt aber deutlich zur Letalität auf Intensivstationen bei. Tran et al. konnten zeigen, dass ein MODS bei 80% der verstorbenen Intensivpatienten diagnostiziert werden kann¹⁰. Die Letalität des MODS, die in der Literatur mit 30-100% angegeben wird, ist im Wesentlichen abhängig vom Alter und den Vorerkrankungen des Patienten, weiterhin von der Anzahl der betroffenen Organe¹¹⁻¹⁴.

1.2.3 Pathophysiologie des MODS

Beim MODS handelt es sich um ein Zusammenspiel verschiedener Organschädigungen, die sich in der Summe gegenseitig verstärken und den Ablauf der Erkrankung beschleunigen³. Am Anfang des MODS steht meist eine Gewebhypoxie, die dazu führt, dass das Endothel und andere Zellen Oxidanzien freisetzen. Neben einer direkten Schädigung von intrazellulärer DNA oder Enzymen bewirken diese eine Freisetzung verschiedener Mediatoren, können zugleich andere Zellen wie beispielsweise Erythrozyten direkt schädigen und aktivieren zirkulierendes Komplement¹⁵. Letzteres führt zur Ausbildung von Mikrothromben, welche die Gewebsoxygenierung weiter verschlechtern. Die freigesetzten Mediatoren, die physiologischerweise dazu dienen, Pathogene zu eliminieren, führen zu einer Aktivierung des Immunsystems. Die Milieuveränderungen veranlassen die umgebenden Zellen dazu, spezifische Rezeptoren zu exprimieren, sodass die Mediatoren körpereigene Zellen schädigen. Durch die Schäden, die auch Enzyme verschiedener Stoffwechselwege betreffen können, ist es den Zellen nicht mehr möglich, die ihnen zur Energiegewinnung angebotenen Substrate wie Glukose richtig zu verwerten. Dadurch kann das

entsprechende Organ, wenn ausreichend viele Zellen geschädigt sind, seine physiologische Funktion nicht mehr erfüllen.^{15,16}

1.2.4 Klinische Diagnose des MODS

Da das MODS durch die Funktionsstörung mehrerer Organsysteme gekennzeichnet ist, ist es nur schwer möglich, einheitliche Diagnosekriterien zu finden. Jedoch lassen sich aus dem Wissen um die Kriterien des Organversagens diagnostische Kriterien für das MODS ableiten. Tabelle 1 zeigt diagnostische Anhaltspunkte, die diesbezüglich Anwendung finden können³.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des Multiorganversagens (nach Werdan et al.³)

Betroffenes Organ	Diagnostische Kriterien
Akutes Lungenversagen	Hypoxämie (p_aO_2 unter Altersnorm bei Atmung von Raumluft), pathologischer radiologischer Befund im Thoraxbild, Respiratortherapie erforderlich
Herzversagen, Kreislaufchock	Arterielle Hypotension trotz Volumensubstitution, Katecholamine erforderlich
Akutes Nierenversagen	Anstieg Serumkreatinin > 3 mg/dl, Kreatininclearance < 15 ml/min * 1,73 m ² trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt, Nierenersatzverfahren notwendig
Akutes Leberversagen	Anstieg Serumbilirubin > 2 mg/dl, Erhöhung Transaminasen > 2-faches der Norm
Gastrointestinale Stressblutung	Endoskopische Erosionen oder Ulcera, Bluttransfusion erforderlich
Disseminierte intravasale Gerinnung	Abfall Thrombozytenzahl (Thrombopenie oder rascher Abfall um 150.000/mm ³), Abfall der Fibrinogenkonzentration (Hypofibrinogenämie oder rascher Abfall um 150 mg/dl), pathologische plasmatische Gerinnungstests, mindestens 2 (Quick-Wert, PTT, TT, Faktoren II, V, X)

Abkürzungen: p_aO_2 : Sauerstoffpartialdruck, PTT: partielle Thromboplastinzeit, TT: Thrombinzeit

Die Sepsis Definition Conference von 2001 zeigte, dass ein MODS am besten durch einen validierten Score charakterisiert werden kann¹⁷. Dabei zeigt sich der APACHE II-Score als besonders geeignet. In der entsprechenden Literatur wird ein APACHE II-Score ≥ 20 als Definitionskriterium für ein MODS akzeptiert^{12,18,19}.

Der APACHE II-Score ist ein weit verbreitetes und gut validiertes System zur Erfassung des Schweregrades einer Erkrankung³. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen: einem altersbezogenen Score, einem Score, der den chronischen Krankheitszustand beurteilt und dem akuten physiologischen Score (APS). Letzterer setzt sich aus 12 physiologischen Parametern zusammen, bei denen jeweils das Ausmaß der Abweichung vom Normalwert bewertet wird. Dazu zählen Körpertemperatur, mittlerer arterieller Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, arteriove-

nöse Sauerstoffdifferenz, arterieller pH-Wert, Serumnatrium, -kalium und -kreatinin, Hämatokrit und Leukozyten Glasgow Coma Scale³. Maximal kann ein Wert von 71 erreicht werden²⁰. Je höher der Wert ist, desto schwerer ist die Erkrankung und desto schlechter ist die Prognose³.

Mehrere Autoren konnten den Stellenwert des APACHE II-Score als Maß für den Schweregrad von Erkrankungen von Intensivpatienten belegen^{3,19}. Für Intensivpatienten mit einer Sepsis wurde er durch eine Konsensuskonferenz als Marker für den Schweregrad bei Sepsis empfohlen²¹. Mit einem Computerprogramm lässt sich der APACHE II-Score schnell und einfach am Patientenbett erfassen.

Ein weiterer wichtiger Score ist der SAPS II-Score. Er enthält 17 Elemente, 12 davon physiologische Parameter. Des Weiteren wird das Alter und der Aufnahmemodus (nicht-elektiv chirurgisch, elektiv chirurgisch und internistisch) erfasst und es gibt drei Variablen zur Grundkrankheit³. Insgesamt kann eine Punktschnee von 163 erreicht werden²².

1998 stuften Froon AH et al. den SAPS II-Score als gleichwertigen Marker für den Schweregrad einer beatmungsassoziierten Pneumonie gegenüber systemischen inflammatorischen Mediatoren ein²³. 2006 konnten Marran AR et al. eine Überlegenheit des SAPS II-Score und des APACHE II-Scores gegenüber dem SOFA-Score hinsichtlich Schweregrad- und Prognosebeurteilung bei nosokomialen Pseudomonas aeruginosa-Infektionen nachweisen²⁴.

1997 haben Schuster HP et al. gezeigt, dass der SAPS II-Score genauso für kardiale wie nichtkardiale Patienten auf den Intensivstationen als prognostisches Instrument genutzt werden kann²⁵.

1.3 Das Krankheitsbild der Sepsis

1.3.1 Definition von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock

1991 veröffentlichte eine amerikanische Konsensuskonferenz bestehend aus Vertretern der American Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine eine Definition von SIRS und Sepsis^{3,26}. 2001 wurde diese Definition durch I. Matot und C. Sprung als Vertreter des Internationalen Sepsis Forums bestätigt²⁷.

Demnach handelt es sich beim Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) um eine allgemeine entzündliche Abwehrreaktion auf unterschiedliche Aggressionen³. Es ist charakterisiert durch zwei oder mehr der folgenden Symptome: Körpertemperatur über 38 °C oder unter 36 °C, Herzfrequenz über 90/min, Atemfrequenz über 20/min oder p_aCO₂ kleiner als 32 mmHg, mehr als 12.000 Leukozyten pro mm³ oder weniger als 4.000/mm³ oder mehr als 10% stabförmige (d.h. unreife) Granulozyten.

Eine Sepsis liegt vor, wenn sich ein SIRS auf der Grundlage einer Infektion entwickelt. Als schwere Sepsis bezeichnet man eine Sepsis, die mit Zeichen der Organdysfunktion oder Minderperfusion assoziiert ist³.

Von einem septischen Schock spricht man bei Sepsis-induzierter Hypotonie mit einem systolischen Blutdruck unter 90 mmHg oder einer Reduktion um mehr als 40 mmHg des Ausgangswertes bei Fehlen anderer Hypotonieursachen und trotz adäquater Volumensubstitution³. Auch diejenigen Sepsis-Patienten, bei denen ein adäquater Blutdruck nur durch die Gabe vasoaktiver Substanzen sichergestellt werden kann, werden dem septischen Schock zugeordnet.

1.3.2 Epidemiologie

In Deutschland existieren bisher keine exakten epidemiologischen Daten zur Sepsis. Aufgrund der Tatsache, dass in vielen Untersuchungen nur Septikämien erfasst werden und so septische Erkrankungen mit negativer Blutkultur vernachlässigt werden, sind die vorhandenen Zahlen wahrscheinlich Unterschätzungen³. Das Internationale Sepsis Forum veröffentlichte im Jahr 2010 eine Studie zur Inzidenz der schweren Sepsis auf Intensivstationen und ermittelte eine Inzidenz von 20%²⁸.

1995 ermittelten Rangel-Frausto et al. bei einer prospektiven Kohortenstudie auf drei Intensivstationen mit insgesamt 3708 Patienten eine mittlere Inzidenzdichte der Sepsis von 734 pro 100.000 Patiententage²⁹. Des Weiteren beschrieben sie einen Mortalitätsgradienten zwischen SIRS (7%), Sepsis (16%), schwerer Sepsis (20%) und septischem Schock (46%)²⁹. Pittet et al. ermittelten 1995 eine 28-Tage-Mortalität für SIRS-Patienten von 6% und für Patienten mit Sepsis und schwerer Sepsis von 35%³⁰. 2010 beschrieben Carvalho RH et al. eine Sepsis-Mortalität von 61% auf einer portugiesischen Intensivstation³¹. Engel C et al. führten 2007 eine prospektive Studie auf 454 deutschen Intensivstationen zur Epidemiologie der Sepsis durch. Demnach beträgt die Prävalenz bei 3.877 Patienten 12,4% für Sepsis und 11% für schwere Sepsis/septischen Schock. Für die Mortalität konnten auf Intensivstationen 48,4% und auf Normalstationen 55,2% ermittelt werden³².

In den letzten Jahren ist die Inzidenz der Sepsis insgesamt angestiegen^{2,33}, wodurch die Bedeutung dieser Erkrankung unterstrichen wird.

1.3.3 Pathophysiologie der Sepsis

Grundlage einer Sepsis ist eine massive systemische Freisetzung von endogenen und exogenen Mediatoren als Folge einer fehlenden Kontrolle einer Infektion durch lokale Abwehrmechanismen^{34–36}. Pro- (z.B. TNF α) und antiinflammatorische (z.B. IL-10, TGF β) Mediatoren sind gleichermaßen beteiligt. Die Aktivierung des Immunsystems erfolgt in pleiotropen Kaskaden. Initial überwiegt die proinflammatorische Reaktion, der Organismus reagiert mit einer sogenannten hypodynamen Phase: Zytokine induzieren eine erhöhte Gefäßpermeabilität, indem es zu molekularen Veränderungen an den glatten Muskelzellen kommt. Es kommt zu einer Vasodilatation, die glatten Muskelzellen kontrahieren sich, sodass ein Kapillarleck entsteht³⁷. Dies führt durch den Austritt von intravasaler Flüssigkeit in das Interstitium zu einem Abfall von Blutdruck und Herzzeitvolumen. Weiterhin bedingt das interstitielle Ödem eine Einschränkung der Kapillarpermeabilität, sodass der Sauerstoffverbrauch des Gewebes eingeschränkt ist³⁸.

Auf die hypodynamie Phase folgt eine hyperdynamie Phase. Der Organismus reagiert auf den Sauerstoffmangel mit einem Hypermetabolismus. Es entsteht eine periphere Glukoseresistenz mit konsekutiv erhöhten Blutglukosespiegeln, die Lipolyse wird gesteigert, Proteine werden abgebaut. Es kommt meist zu einem gesteigerten Herzminutenvolumen bei allerdings stark reduziertem peripheren Gefäßwiderstand³⁸. Werdan et al. konnten zeigen, dass die Afterload-orientierte kardiale Leistung (Afterload-related cardiac performance, ACP) geeignet ist, das Maß der Einschränkung kardialer Funktionen im septischen MODS zu quantifizieren³⁹.

Kumar hebt in seiner Arbeit die Bedeutung des mikrobiellen Fokus hervor⁴⁰. Demnach ist er Ausgangsherd für alle nachfolgenden pathophysiologischen Veränderungen, die sich am Gewebe manifestieren⁴⁰. Er macht die proinflammatorischen Zytokine für die eingeschränkte Oxygenierung des Gewebes und das zunehmende Kreislauf- und Organversagen mit zunehmendem Sepsis-Schweregrad verantwortlich.

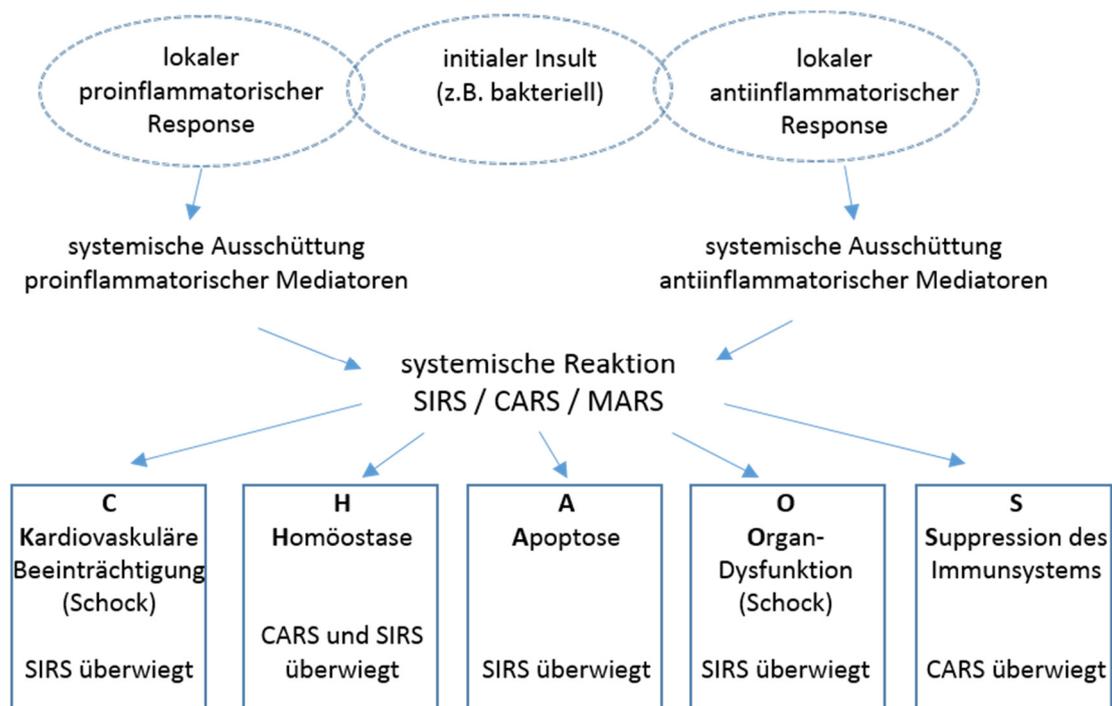
Taneja et al. konnten zeigen, dass in der Sepsis die Überlebenszeit von neutrophilen Granulozyten verlängert ist und die Apoptose der Zellen unterdrückt wird. Dies ist wiederum schädigend für den Wirt, da in körpereigenen Zellen eine Apoptose induziert wird⁴¹.

In einer Sepsis ist das Verhältnis von pro- und antikoagulatorischen Faktoren zu Gunsten der prokoagulatorischen Faktoren verschoben. Proinflammatorische Zytokine induzieren die Expression vom Tissue Factor, senken Antithrombin und Fibrinolyse und inhibieren Protein C⁴², was in der Summe die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) begünstigt. Das Auftreten einer DIC ist ein eigenständiger Risikofaktor für die Mortalität in der Sepsis^{43–45}.

Persistiert der inflammatorische Stimulus, kann es in der Folge zu einem Überwiegen der antiinflammatorischen Mediatoren kommen, insbesondere von IL 10 (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome)^{35,36,38}. Besteht die Dominanz antiinflammatorischer Marker bei noch aktiver Infektion fort, kann sich eine Deaktivierung von Monozyten/Makrophagen, dendritischen Zellen und Lymphozyten entwickeln. Dieser Zustand wird Immunparalyse genannt^{46,47}. Die Zahl der Lymphozyten fällt ab. Borissoff et al. zeigten, dass eine vermehrte Apoptose von Lymphozyten eine mögliche Ursache dafür ist, dass septische Patienten eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber nosokomialen Infektionen zeigen⁴⁸.

Lösliche proinflammatorische Mediatoren werden für die frühen Sepsis-Todesfälle verantwortlich gemacht, wohingegen eine Suppression des Immunsystems in den späteren Phasen der Sepsis (CARS) für die im Verlauf später auftretenden Todesfälle ursächlich ist⁴⁹.

Die Sepsisstadien nach Bone geben einen Überblick über die verschiedenen Komponenten der septischen Reaktion (s. Abb. 1).



Abkürzungen: CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome, MARS: mixed antagonistic response syndrome, SIRS: systemic inflammatory response syndrome

Abbildung 1: Sepsisstadien nach Bone nach Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS.³⁸

1.3.4 Klinische Diagnose der Sepsis

Da die Sepsis ein komplexes Krankheitsgeschehen darstellt, gibt es keinen Parameter, der allein zur Diagnostik einer Sepsis ausreicht⁵⁰. Zudem lassen sich bei nur 30% der Sepsispatienten positive Blutkulturen nachweisen⁵¹.

Nach den Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)⁵⁰ gehören zur Diagnose einer Sepsis der Nachweis oder der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion sowie das Vorliegen eines SIRS nach den oben genannten Kriterien. Für die Diagnose „schwere Sepsis“ muss zusätzlich mindestens ein Zeichen der akuten Organdysfunktion oder Minderperfusion vorliegen. Dazu gehören eine akute Enzephalopathie mit eingeschränkter Vigilanz, Unruhe, Desorientiertheit und Delirium, des Weiteren eine relative oder absolute Thrombozytopenie mit Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Werte unter $100.000/\text{mm}^3$, wobei eine akute Blutung und eine immunologische Ursache ausgeschlossen sein muss⁵⁰. Weiterhin zählt dazu eine renale Dysfunktion mit einer Diurese von unter $0,5 \text{ ml/kg/h}$ für mindestens zwei Stunden bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf über das Doppelte des Referenzwertes⁵⁰. Auch eine metabolische Azidose mit einem $\text{BE} \leq -5 \text{ mmol/l}$ und/oder einer Laktatkonzentration, die 1,5fach über dem gängigen Referenzwert liegt sowie eine arterielle Hypoxämie ($p_a\text{O}_2$ unter 75 mmHg unter Raumluft oder ein $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient unter 250 mmHg unter Sauerstoffgabe, wobei eine Herz- oder Lungenerkrankung als Ursache ausgeschlossen sein muss) zählen als diagnostische Kriterien⁵⁰. Beim septischen Schock besteht zusätzlich ein systolischer arterieller Blutdruck unter 90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck von unter 65 mmHg oder es sind Vasopressoren erforderlich, um den Blutdruck oberhalb dieser Werte zu stabilisieren⁵⁰. Auch hier darf die Hypotonie nicht durch andere Ursachen erklärbar sein.

Ein wichtiger Laborparameter bei der Diagnosestellung der Sepsis ist das Procalcitonin-Spiegel (PCT), eine Vorstufe des Calcitonins. Bei gesunden Patienten sind die PCT-Spiegel im Blut meist unter $0,1 \text{ ng/ml}$. Bei schweren Infektionen wird das Peptid auch extrathyreoidal gebildet und erreicht Werte über 100 ng/ml ^{3,52}. Verschiedene Studien konnten den diagnostischen Wert der PCT-Bestimmung validieren⁵³⁻⁵⁶. Nach aktueller Leitlinie ist bei Werten $< 0,5 \text{ ng/ml}$ im Serum das Vorliegen einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks unwahrscheinlich, ab einem Schwellenwert von 2 ng/ml wird eine schwere Sepsis hochwahrscheinlich⁵⁷.

1.4 Die Standardtherapie der Sepsis

Die Standardtherapie der Sepsis besteht sowohl aus kausalen als auch aus supportiven und adjunktiven Elementen⁵⁷.

Die **kausale** Therapie besteht im Wesentlichen aus der Fokussanierung. Es konnte gezeigt werden, dass der Zeitpunkt des Beginns der antimikrobiellen Therapie maßgeblich die klinische Prognose des Patienten bestimmt. Ein frühes antimikrobielles Eingreifen kann die Letalität von Patienten mit schwerer Sepsis/ sept. Schock nachhaltig senken⁵⁸⁻⁶².

Zur Fokussanierung sollten alle in Frage kommenden Maßnahmen ergriffen werden, inklusive chirurgischer und interventioneller Schritte (zum Beispiel die Entfernung von Kathetern oder septischen Organherden). Für die antimikrobielle Therapie wird empfohlen, sie nach Abnahme der Blutkulturen so früh wie möglich zu beginnen⁶³. Alle 48-72 Stunden sollte das Therapieregime reevaluiert und gegebenenfalls angepasst werden.

Die **supportive** Therapie legt einen Schwerpunkt auf die hämodynamische Stabilisierung des Patienten, um die Sauerstoffversorgung des Gewebes optimal zu gestalten^{64,65}. An erster Stelle steht die Volumentherapie; reicht eine Volumentherapie nicht aus, schließt sich als nächster Schritt eine Behandlung mit Inotropika und Vasopressoren an. Als erste Wahl werden diesbezüglich Dobutamin und/oder Noradrenalin empfohlen^{66,67}.

Das Auftreten eines akuten Nierenversagens in der Sepsis ist ein eigenständiger Risikofaktor für die Letalität der Patienten⁶⁸. Daher sollte auf eine ausreichende Diurese bzw. bei drohendem Nierenversagen rechtzeitig auf eine Nierenersatztherapie geachtet werden. Eine optimale hämodynamische Stabilisierung des Patienten ist dabei die wichtigste Voraussetzung für eine gute Nierenfunktion.

Die **adjunktive** Therapie beinhaltet Maßnahmen, die zusätzlich und zusammen mit der kausalen und supportiven Therapie getroffen werden, um den klinischen Verlauf von Sepsis-Patienten günstig zu beeinflussen; dies betrifft z.B. die Gabe von Immunglobulinen, Selen u.a. (siehe aktuelle Leitlinie⁵⁷).

1.5 Die MODIFY-Studie

Die vorliegende Arbeit ist eine Auswertung von Daten, die im Rahmen der Studie „Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin bei Patienten mit Multiorgandysfunktion (MODIFY)“ erhoben wurden. Die MODIFY-Studie ist eine prospektive, randomisierte, nicht-verblindete monozentrische

Therapiestudie, bei der der Einsatz von Ivabradin zusätzlich zur Standardtherapie bei internistischen Intensivpatienten mit tachykardem Sinusrhythmus in der Frühphase eines MODS untersucht wurde⁶⁹. Primäres Ziel der MOD_{I_f}-Studie war es, bei kritisch kranken Patienten mit einer Sinustachykardien von >90/min in der Frühphase des MODS innerhalb von 96 Stunden mittels des I_f-Kanal-Modulators Ivabradin die Herzfrequenz um mindestens 10 Schläge/Minute zu senken. Als sekundäre Ziele sollte untersucht werden, inwiefern Unterschiede zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe hinsichtlich Morbidität und Mortalität, hämodynamischen Parametern und dem Verlauf des MODS existieren.

Hintergrund der MOD_{I_f}-Studie ist die Beobachtung, dass bei Patienten mit Multiorganversagen eine pathologisch erhöhte Herzfrequenz mit einer schlechten klinischen Prognose einhergeht^{70,71}. Betablocker als etablierte Herzfrequenzsenker sind im MODS jedoch meist kontraindiziert, zum Beispiel aufgrund von akuter Herzinsuffizienz oder Katecholaminbedarf. Ivabradin hingegen hemmt selektiv den kardialen Schrittmacherkanal und senkt damit die Herzfrequenz, ohne Einfluss auf Inotropie etc. zu nehmen.

Die MOD_{I_f}-Studie wurde von Mai 2010 bis April 2012 auf der Internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle (Saale) durchgeführt. Insgesamt wurden 70 Patienten eingeschlossen, wovon 36 Patienten zusätzlich zu der Standard-Intensiv-Behandlung mit Ivabradin behandelt wurden (Behandlungsgruppe) und 34 Patienten keine über die Standardtherapie hinausgehende Therapie erhielten (Kontrollgruppe). Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 180 Tagen nachbeobachtet, um die 6-Monats-Letalität bestimmen zu können. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Abschnitt 3.1.2 und 3.1.3 wiedergegeben.

Die MOD_{I_f}-Studie ist die erste interventionelle Studie, die Ivabradin zur Herzfrequenzmodulation bei Patienten mit MODS eingesetzt hat⁶⁹.

1.6 Ivabradin und die Bedeutung der Herzfrequenz für internistische Intensivpatienten

Ivabradin inhibiert selektiv den kardialen Schrittmacherstrom I_f, der durch Ionenkanäle der hyperpolarisationsaktivierten, zyklisch-nukleotidkontrollierten (HCN-) Kanalfamilie fließt⁷²⁻⁷⁴. HCN-Kanäle sind verantwortlich für einen spontanen Kaliumstrom im Sinusknoten und sind damit Teil der spontanen diastolischen Depolarisation⁷⁵. Damit korreliert I_f eng mit der Herzfrequenz. Ivabradin blockiert die entsprechenden Kanäle selektiv und führt damit zu einer Herzfrequenzsenkung, sofern ein Sinusrhythmus vorliegt⁷⁶. Durch Ivabradin wird die Dauer der Diastole

verlängert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt^{77,78}. Im Gegensatz zu Betarezeptorenblockern oder Calciumkanalblockern vom Verapamil-Typ kommt es durch Ivabradin nicht zu einer Senkung der Inotropie, welches einen Vorteil bei Patienten bietet, bei denen sich eine Senkung der Herzkraft negativ auf den Verlauf auswirken würde^{78,79}. Ivabradin darf bei den meisten Patienten angewandt werden, bei denen Betarezeptorenblocker, die das Standardmedikament bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen, kontraindiziert sind⁸⁰. In Deutschland ist Ivabradin zur Behandlung einer chronischen stabilen Angina pectoris zugelassen, wenn Betablocker kontraindiziert sind. Weiterhin gilt die Indikation für Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, unabhängig von den subjektiven Beschwerden und dem NYHA-Stadium.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine erhöhte Herzfrequenz mit einer schlechteren Prognose der Patienten bzw. mit einer erhöhten Mortalität korreliert⁸¹⁻⁸³. Aus den Daten der Beautiful-Studie ist bekannt, dass Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit und einer Herzfrequenz > 70/min eine schlechtere Prognose haben als solche Patienten mit einer niedrigeren Herzfrequenz. Ein ähnlicher Zusammenhang ist auch für Patienten mit MODS beschrieben worden^{70,71}.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für diesen Zusammenhang. Einerseits kann man den durch die erhöhte Herzfrequenz gesteigerten Sauerstoffbedarf des Myokards oder den durch die verkürzte Diastolendauer reduzierten koronaren Blutfluss verantwortlich machen, andererseits kann man die erhöhte Herzfrequenz auch als ein Symptom von unbekanntem Krankheiten oder Komplikationen deuten⁸¹.

Ob eine Senkung der Herzfrequenz bei kritisch kranken Patienten durch Ivabradin zu einer Verbesserung der Prognose führt, ist die zentrale Fragestellung der MODIFY-Studie.

1.7 Mikrozirkulation bei Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom und Sepsis

1.7.1 Physiologische Grundlagen zur Mikrozirkulation

Als Mikrozirkulation bezeichnet man Arteriolen, Kapillaren und kleine Venolen, worunter somit alle Gefäße mit einem Durchmesser $\leq 20 \mu\text{m}$ zählen. Die Gesamtlänge der Kapillaren beträgt schätzungsweise bis zu 100.000 km, die Gesamtoberfläche wird auf 6000 m² geschätzt. Mit einem Innendurchmesser von 5-10 μm entspricht dieser ungefähr dem Durchmesser von Erythrozyten (7-8 μm)⁸².

In der Mikrozirkulation findet der überwiegende Teil des Stoffaustauschs statt. Die Austauschfläche ist hier besonders groß und die Flussgeschwindigkeit klein. So können Moleküle wie die Atemgase passiv durch das Endothel diffundieren, größere Moleküle wie Kohlenhydrate oder Aminosäuren werden durch aktive Transporte in das Interstitium transportiert. Wasser und wasserlösliche Stoffe gelangen durch sogenannte Porensysteme durch die Endothelbarriere. Die Mikrozirkulation übernimmt somit essentielle Aufgaben bei der Versorgung des Gewebes mit Energie. Durch die geringe Flussgeschwindigkeit wird bei Gewebsschäden das Übertreten von Zellen des Immunsystems (Leukozyten etc.) vom Blut in das Interstitium erleichtert und so spielt die Mikrozirkulation eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr⁸².

Das Endothel ist hoch sensibel für verschiedenste Mediatoren (Interleukine, Leukotriene, Histamin etc.), spezifische Rezeptoren ermöglichen eine gezielte Reaktion der Mikrozirkulation auf entsprechende Veränderungen (s. Abschnitt 1.7.3).

1.7.2 Anatomie und Physiologie der oralen Mikrozirkulation

Scardina et al. geben einen guten Überblick über die Anatomie der Mikrozirkulation in verschiedenen Bezirken des Mundes⁸³. Im Folgenden wird auf diese Publikation Bezug genommen. In der vorliegenden Studie wurde die Mikrozirkulation im Vestibulum oris auf Höhe des ersten Prämolaren gemessen. Der Bereich, der abgebildet wurde, bewegt sich also im Bereich der periodontalen und der buccalen Mukosa. In der buccalen Mukosa liegen die Kapillaren in der Regel parallel zur Oberfläche. Es ist möglich, Bezirke darzustellen, in denen die Kapillaren sowohl parallel als auch senkrecht zur Oberfläche stehen.

Bei der periodontalen Mukosa unterscheidet man zwei Bereiche, den gingivalen Rand und die interdental Papille. Es ist der Bereich der oralen Mukosa, der aufgrund des einfachen Zugangs am häufigsten für klinische Studien verwendet wird. Am gingivalen Rand stehen die Kapillaren senkrecht zur Oberfläche. Man kann die Spitze der Kapillarschlaufe betrachten, die sich im Bild kommaförmig darstellen. Im Gegensatz dazu verlaufen die Kapillaren der interdentalen Papille parallel zur Oberfläche.

1.7.3 Die Rolle des mikrozirkulatorischen Endothels in der Pathophysiologie des Multiorganfunktionssyndroms und der Sepsis

Die Integrität der Mikrozirkulation ist entscheidend für eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes verantwortlich. Hier diffundiert der Sauerstoff von den Erythrozyten durch das En-

dothel zu den dahinter liegenden Zellen⁸⁴. Die Kapillaren verfügen über eine Vielzahl von Mechanismen, die eine gewisse Adaptation an Veränderungen erlauben. So reagiert das Endothel auf Scherkräfte, den intravasalen Druck und auf metabolische Stimuli, die eine Vasokonstriktion oder –dilatation zur Folge haben können⁸⁵. Des Weiteren übernimmt das Endothel eine wichtige Funktion bei der Reparatur kleiner Defekte über eine Induktion der Blutgerinnung und auch bei der Fibrinolyse⁸⁶.

Das Endothel der Mikrozirkulation spielt eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von gewebsschädigenden Einflüssen, indem es die Invasion von Leukozyten ermöglicht, wichtige inflammatorische Mediatoren freisetzt und einen lokalen Thrombus induziert, um die Verbreitung von Pathogenen zu verhindern. Aufgrund einer Endotheldysfunktion breiten sich diese Prozesse bei einer Sepsis schnell im gesamten Organismus aus⁸⁶. Die Adhäsion zwischen den Endothelzellen nimmt ab, die Gefäßpermeabilität steigt und es entsteht ein interstitielles Ödem.

Sowohl Reidy et al. als auch Leclerc et al. konnten zeigen, dass die Injektion von Lipopolysaccharid als Sepsis-Induktor ein subendotheliales Ödem hervorruft und zu einer Ablösung des Endothels von der Basalmembran führt^{87,88}. Es kommt zur Apoptose der Endothelzellen⁸⁹, die Kapillarpermeabilität steigt⁹⁰. Durch inflammatorische Mediatoren werden zeitgleich vom Endothel vermehrt proadhäsive und prokoagulatorische Faktoren exprimiert^{91,92}.

Weiterhin verändert sich der Gefäßtonus durch die Beeinflussung der Produktion von Stickstoffmonoxid (NO). In der frühen Sepsis ist die Bildung von NO reduziert. Der starke oxidative Stress, der im Verlauf einer Sepsis auf die Endothelzellen wirkt, senkt die Produktion von NO, wirkt direkt auf den Gefäßtonus und induziert die Expression von proadhäsiven und prokoagulatorischen Molekülen⁸⁶. Pang et al. konnten außerdem zeigen, dass der oxidative Stress einer Sepsis zur Proliferation von endothelialen Stammzellen führt und damit ein Remodeling der Kapillaren begünstigt wird⁹³. Studien konnten jedoch auch zeigen, dass in der späten Sepsis die Produktion von NO rapide ansteigt, was zu einem weiteren vasodilatierenden Effekt führt.

1.7.4 Mikrozirkulation bei Sepsis und Multiorganfunktionssyndrom

Schon früh konnte gezeigt werden, dass bei kritisch kranken Patienten, insbesondere bei einer Sepsis oder einem Schock, die Hämodynamik eine wichtige Rolle für Verlauf und Prognose der Patienten darstellt^{94,95}.

Seit längerem ist auch bekannt, dass die Mikrozirkulation im MODS und bei einer Sepsis alteriert ist. Ein Versagen der Mikrozirkulation kann zum Multiorganversagen führen und geht mit einer schlechten Prognose einher^{1,96–98}.

Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass die Parameter der Makrozirkulation (z.B. das Herzzeitvolumen) nicht zwingend mit denen der Mikrozirkulation korrelieren müssen und dass die Mikrozirkulation häufig besser mit der klinischen Prognose der Patienten korreliert als die Makrozirkulation⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Lange konnte die Mikrozirkulation nur über eine lichtmikroskopische Betrachtung des Nagelfalzes untersucht werden. Groner et al. konnten 1999 erstmals mit dem Orthogonal Polarized Spectral Imaging (OPS)-System eine Arbeit über die Mikrozirkulation veröffentlichen¹⁰¹. Die OPS-Technik und seine Weiterentwicklungen erlauben heute die Untersuchung der Mikrozirkulation an inneren Organen und (leichter zugänglich) an der Mundschleimhaut (vgl. Abschnitt 3.8.). Seit der Einführung des OPS-Systems wächst die Zahl der Publikationen zum Thema der humanen Mikrozirkulation stetig⁵.

Es gibt mehrere Studien, die zeigen konnten, dass bei Patienten mit Multiorganversagen bzw. im Schock die Mikrozirkulation eingeschränkt ist¹⁰²⁻¹⁰⁴. Buwalda et al. konnten nachweisen, dass in einer Sepsis Shunts zwischen dem arteriellen und dem venösen System geöffnet werden, die in der Folge eine Minderdurchblutung der Mikrozirkulation bei einer normalen Sauerstoffsättigung in den großen Gefäßen bedingen¹⁰⁵. De Backer et al. konnten zeigen, dass in einer Sepsis die Mikrozirkulation bei versterbenden Patienten stärker eingeschränkt ist als bei überlebenden Patienten. Des Weiteren wurde beschrieben, dass die Mikrozirkulation bei Patienten mit einer Sepsis sowohl im Vergleich zu gesunden Freiwilligen, Patienten vor einem kardiochirurgischen Eingriff und Intensiv-Kontrollpatienten eingeschränkt ist⁹⁸.

Vellinga et al. konnten zeigen, dass ein hoher zentralvenöser Druck bei septischen Patienten zu einer Beeinträchtigung der sublingualen Mikrozirkulation (mikrozirkulatorischer Flussindex (MFI) und Anteil der perfundierten Gefäße (PPV)) führt¹⁰⁶. Grenzwert war dabei ein zentralvenöser Druck von 12 mmHg, alle untersuchten Patienten befanden sich in einer Sepsis.

Es gab viele Versuche, mit einer medikamentösen Verbesserung der Mikrozirkulation eine Verbesserung der Prognose von internistischen Intensivpatienten herbeizuführen. Einige Präparate erbrachten trotz vielversprechenden präklinischen Ergebnissen enttäuschende Ergebnisse am Patienten^{107,108}.

Pottecher et al. haben in einer kleinen Studie an 25 Patienten nachweisen können, dass Maßnahmen zur Steigerung der Vorlast (Hochlagerung der Beine, Infusion von physiologischer Kochsalzlösung) sowohl eine Verbesserung der Makrozirkulation (Herzzeitvolumen und mittlerer ar-

terieller Druck) als auch eine Verbesserung der Mikrozirkulation bewirken. Dabei sah man weniger einen Zusammenhang mit dem Anteil der perfundierten Gefäße, wohl aber eine deutliche Korrelation zwischen mittlerem arteriellen Druck bzw. Herzzeitvolumen und dem mikrozirkulatorischen Fluss (MFI)⁹⁹.

Ospina-Tascon et al. haben gezeigt, dass durch Vorlasterhöhung (Infusion) bei Patienten, bei denen eine Sepsis innerhalb 24 Stunden diagnostiziert wurde, die Mikrozirkulation verbessert werden konnte. Dies traf nicht für Patienten zu, deren Sepsis erst nach über 24 Stunden diagnostiziert wurde. Es trat keine strenge Korrelation zwischen Makro- und Mikrozirkulationsparametern auf, Patienten mit einem abfallenden Laktat-Spiegel jedoch boten einen Anstieg im Anteil der perfundierten kleinen Gefäße¹⁰⁹.

Dubin et al. beobachteten einen größeren Anstieg der Gefäße mit einem mittleren Durchmesser (20-50 µm) bei Infusion von Kolloiden im Vergleich zur Infusion von Kristalloiden. Allerdings konnte hier kein Einfluss auf die eigentliche Mikrozirkulation (<20 µm) belegt werden¹¹⁰.

Ein weiterer Ansatz, die Mikrozirkulation zu verbessern, ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten unter der Annahme, dass sich dadurch die Gewebsoxygenierung durch Vermehrung der Sauerstoff bindenden Strukturen verbessert. Sakr et al. konnten jedoch keine Verbesserung der Gefäßdichte oder des Anteils an perfundierten Gefäßen nach Transfusion beobachten⁹⁹. Dieser Ansatz blieb somit bislang erfolglos. Sadaka et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis in einer ähnlichen Studie¹¹¹.

Jhanji et al. untersuchten die Mikrozirkulation mit Sidestream Darkfield- (SDF-) Technik bei septischen Patienten vor und nach Katecholamintherapie und konnten keinen Effekt auf mikrozirkulatorischen Fluss oder Gefäßdichten nachweisen, wohingegen makrozirkulatorische Parameter wie der mittlere arterielle Druck anstiegen¹¹². Gleiches ergab eine Studie von Dubin et al.¹¹³. Maier et al. konnten sogar eine Abnahme des MFI in den kleinen Gefäßen < 20 µm unter Phylephrintherapie zeigen¹¹⁴.

Eine kleine Pilotstudie an 8 Patienten belegte einen deutlichen Anstieg des mikrozirkulatorischen Flusses nach Gabe von NO-Donatoren¹¹⁵. Eine daraufhin größer angelegte Studie mit 40 Patienten konnte diesen Effekt jedoch nicht bestätigen¹¹⁶.

Es gibt viele weitere Studien, die beispielsweise den Einfluss von Magnesium¹¹⁷ oder Hydrocortison¹¹³ untersuchten, diese ergaben enttäuschende Ergebnisse. Lediglich für den Calcium-Sensitizer Levosimendan konnte ein positiver Einfluss auf den mikrozirkulatorischen Fluss und den Anteil der perfundierten Gefäße bei septischen Patienten nachgewiesen werden¹²³.

1.8 Grundlagen der Videokapillarmikroskopie

Die Mikrozirkulation wurde in der vorliegenden Studie mit der Methode des Sidestream Darkfield Technologie (SDF) untersucht, welche eine Weiterentwicklung des Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS) darstellt ¹¹⁸.

Bis zur Entwicklung des OPS gab es zur Untersuchung der Mikrozirkulation entweder nur invasive Methoden oder solche, die die Injektion eines Fluoreszenzfarbstoffes voraussetzten, um die Mikrozirkulation zu untersuchen. 1999 hatten Groner et al. erstmals die OPS-Technik beschrieben, die ursprünglich zur nichtinvasiven Blutbildbestimmung entwickelt worden ist ^{101,119}.

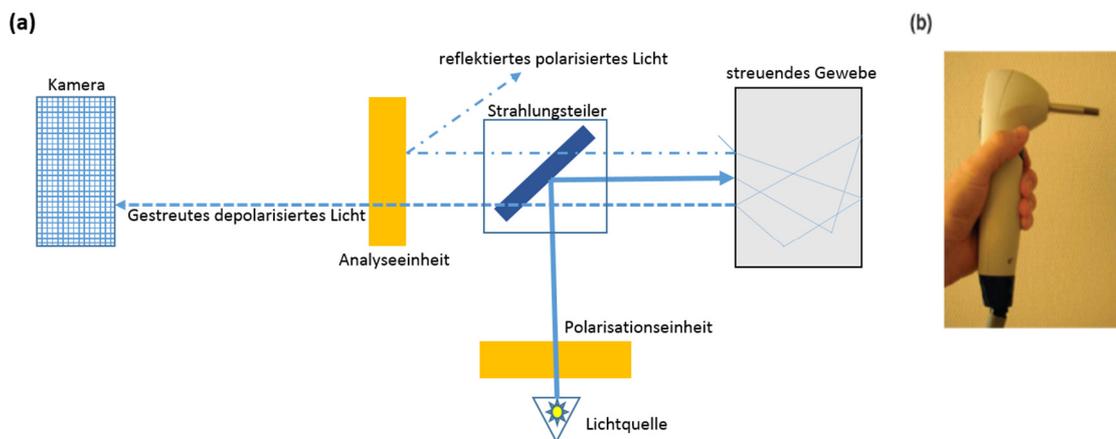


Abbildung 2: a) OPS-Technik nach Spronk PE et al. Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation⁵ und b) tragbares Videokapillarmikroskop.

Das OPS ist eine Methode, die die Mikrozirkulation intravital nichtinvasiv beobachtet. Bei dieser Technik wird linear polarisiertes Licht mit einer Wellenlänge von 548 nm durch eine Reihe von Linsen ausgesendet, was dem Absorptionsmaximum von Oxy- und Desoxyhämoglobin gleichermaßen entspricht. Abbildung 2a stellt den Aufbau einer solchen Kamera schematisch dar, 2b zeigt das in der vorliegenden Studie verwendete Modell der Handkamera. Durch diese Absorption entsteht ein Kontrast, der die Erythrozyten dunkel erscheinen lässt. Licht, welches nicht auf Hämoglobin trifft und damit tiefer in das Gewebe eindringt, wird durch Streuung depolarisiert und erreicht durch ein Gitter, welches für noch polarisiertes, an der Oberfläche reflektiertes Licht undurchlässig ist, die analysierende Kamera. Somit wird die Umgebung der Erythrozyten hell dargestellt. Entsprechend stellt die Technik nicht die Gefäßwände, sondern die in den Gefäßen enthaltenen Erythrozyten dar ¹²⁰.

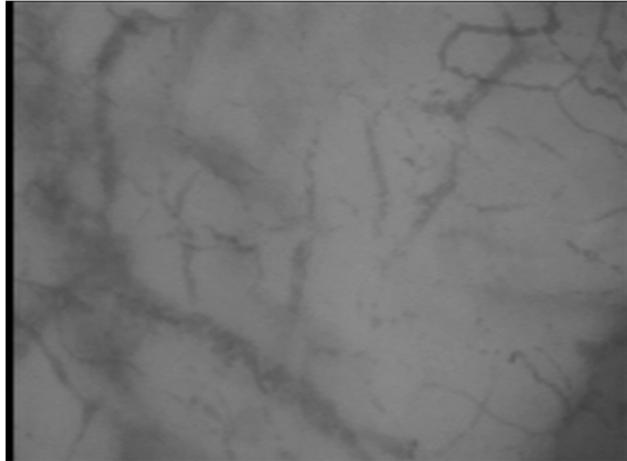


Abbildung 3: beispielhafte Darstellung der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut

Die SDF-Technik ist eine Weiterentwicklung der OPS-Technik, bei der ringförmig um die Kamera angeordnete Leuchtdioden Licht mit einer Wellenlänge von 540 ± 50 nm aussenden. Somit wird das ausgesendete von dem aufgefangenen Licht optisch getrennt, was Auflösung und Bildklarheit gegenüber OPS verbessert. Eine Linse fängt das vom Gewebe emittierte Licht ein und projiziert es auf die Kamera, die die sich bewegenden Erythrozyten aufzeichnet. Auf diese Weise können Filmsequenzen aufgenommen werden, die einen Überblick über dynamische Parameter wie den Blutfluss ermöglichen^{118,120}. Die Eindringtiefe der Technik in das Gewebe beträgt 200-500 μm ¹⁰¹. Abbildung 3 zeigt, wie in der vorliegenden Studie die Mikrozirkulation dargestellt werden konnte.

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass die OPS-Technik gleichwertig gegenüber konventioneller Kapillarmikroskopie zu bewerten ist¹²¹. Langer et al. konnten 2001 zeigen, dass sich die Mikrozirkulation der Leber hinsichtlich Gefäßdurchmesser, Fluss und Gefäßdichte mit beiden Techniken gleichwertig darstellen lässt¹²². Dobschuetz et al. zeigten 2003 ähnliche Ergebnisse für das Pankreas¹²⁰.

Als wichtigste Einschränkung dieser Technik können Druckartefakte auftreten. Durch das Videokapillarmikroskop werden die Gefäße im Sichtfeld zusammengedrückt und damit der Fluss verändert. Des Weiteren wird die Qualität der Filmsequenz durch Lateralbewegungen des Gewebes während der Messung beeinflusst¹¹⁸.

Für beide Systeme existieren handliche Kameras, mit denen eine mobile Erfassung der Mikrozirkulation am Patientenbett möglich ist.

2 Zielstellung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgan dysfunktionssyndroms aus der Bestimmung der Mikrozirkulation prognostische Informationen ableiten lassen und durch welche Faktoren die Mikrozirkulation in diesem Patientenkollektiv beeinflusst wird.

Im Einzelnen sollte folgendes untersucht werden:

1. Die Anwendbarkeit der SDF-Kapillarmikroskopie am Patientenbett in der internistischen Intensivmedizin soll evaluiert werden.
2. Die Mikrozirkulation soll mit der Makrozirkulation bei internistischen Intensivpatienten in der Frühphase des Multiorgan dysfunktionssyndroms korreliert werden.
3. Der mögliche Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen Patienten mit koronarem und mit septischem MODS soll dokumentiert werden.
4. Den Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und dem 28-Tage-Überleben sowie dem Auftreten eines dialysepflichtigen Nierenversagens bei internistischen Intensivpatienten soll in der Frühphase des Multiorgan dysfunktionssyndroms dargestellt werden.

3 Material und Methoden

3.1 MODIFY-Studie

Die vorliegende Arbeit stellt eine Auswertung von Daten dar, die im Rahmen der Studie: „Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin bei Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom (MODIFY)“ erhoben wurden. Bei der MODIFY-Studie handelt es sich um eine zweiarmige, randomisierte, offene, prospektive, monozentrische Phase II Studie. Die Studie wurde auf der Internistischen Intensivstation der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin, Geriatrie, Sportmedizin) des Departments für Innere Medizin des Universitätsklinikums Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt.

3.1.1 Primäre und sekundäre Ziele der MODIFY-Studie

Als primäres Ziel der MODIFY-Studie wurde eine Senkung der Herzfrequenz 96 Stunden nach Behandlungsbeginn um mindestens 10 Schläge/min festgelegt. Folgende sekundäre Ziele wurden definiert:

- Senkung der Morbidität (Abfall von APACHE II- und SOFA-Score)
- Änderung von Herzindex und Cardiac Power Index
- Änderung der Katecholamindosierungen anhand des Vasopressor-Scores
- Senkung der Herzfrequenz 24 und 48 Stunden nach Beginn der Studienmedikation
- unerwünschte Ereignisse (Safety)
- Vergleich der 28- und 6-Monats-Letalität
- Subgruppenvergleich bezüglich Herzfrequenzsenkung, Letalitäts- und Morbiditätssenkung sowie Safety bei koronarem und nicht-koronarem MODS
- Verbesserung der Mikrozirkulation anhand der gingivalen Kapillardichte
- Verbesserung der endothelialen Dysfunktion gemessen am RH-PAT-Index (reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry index)
- Subgruppenvergleich bezüglich Herzfrequenzsenkung, Morbiditäts- und Letalitätssenkung sowie Safety bei unterschiedlichen Altersgruppen (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre)
- Verbesserung der autonomen Dysfunktion gemessen an Parametern der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität
- Erhebung pharmakokinetischer Daten der Prüfsubstanz bei Patienten mit MODS

3.1.2 Einschlusskriterien

Insgesamt werden 70 Patienten in die Studie aufgenommen. Eingeschlossen werden Männer und Frauen mit einem Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) mit einem APACHE II-Score ≥ 20 infolge koronarer und nicht-koronarer, d.h. septischer Genese. Die Diagnose MODS darf maximal 24 Stunden zurück liegen, weiterhin muss eine studienunabhängige Indikation zum invasiven hämodynamischen Monitoring gegeben sein. Gefordert ist weiterhin ein Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz von ≥ 90 /min und es müssen Kontraindikationen gegen eine Betarezeptorblockade bestehen:

- AV-Block II. u. III. Grades, SA-Block, Sinusknotensyndrom
- Manifeste Herzinsuffizienz
- Chronisch herzinsuffiziente Patienten mit instabiler, dekompensierter Herzinsuffizienz (Lungenödem, Hypoperfusion od. Hypotension)
- kontinuierlicher oder intermittierender Behandlung mit positiv inotrop wirksamen β -Sympathomimetika (z.B. Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin und andere), einem Ruhepuls vor der Behandl. < 68 /min, wiederholt erniedrigtem Blutdruck unter 100 mmHg;
- Kardiogener Schock;
- Bradykardie (< 50 /min);
- Ausgeprägte Hypotonie;
- Obstruktive Bronchialerkrankungen, Asthma bronchiale
- Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen
- Metabolische Acidose
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern (Ausnahme: MAO-B-Hemmer)
- Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff oder gegen andere β -Rezeptorenblocker oder verwandte Derivate
- i.v. Applikation anderer Antiarrhythmika (wie Disopyramid, Verapamil, Diltiazem)

Voraussetzung ist außerdem das Vorliegen einer unterzeichneten Einwilligungserklärung oder ein ermittelter mutmaßlicher positiver Patientenwille zur Studienbehandlung entsprechend dem mit der Ethik-Kommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg abgestimmten Vorgehen.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben, Schwangere und Patientinnen in der Stillzeit sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Weiterhin ausgeschlossen sind Patienten mit anamnestisch bekannter vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min, Patienten mit maligner Hyperthermie und Verbrennungspatienten. Patienten mit akuter Abstoßungsreaktion nach Organtransplantation und Patienten mit transfusionspflichtiger Blutung sind ebenso ausgeschlossen wie reanimierte Patienten mit vermuteter hypoxischer Hirnschädigung und Patienten, die an anderen Studien teilnehmen oder innerhalb der letzten 3 Monate teilgenommen haben.

Es darf keine andere Schockform neben der septischen oder kardiogenen Form oder ein hochgradiges Klappenvitium vorliegen. Eine Überempfindlichkeit gegen Ivabradin schließt die Teilnahme des Patienten an der Studie aus, ebenso eine schwere Leberinsuffizienz, ein Sick-Sinus-Syndrom oder ein SA-Block. Schrittmacher-abhängige Patienten oder solche mit einem AV-Block 3. Grades sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Außerdem sind Patienten ausgeschlossen, bei denen starke Cytochrom P450 3A4-Hemmer angewendet werden wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Fachinformation).

3.1.4 Randomisierung, Behandlungsplan und Nachbeobachtung

Zu Beginn des Studienprotokolls wird die mittlere Herzfrequenz über einen Zeitraum von 6 Stunden aufgezeichnet, um einen Ausgangswert zu Beginn zu erhalten. Nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung des Patienten wird er durch die Studienkoordination entweder der Behandlungs- oder der Placebogruppe per Randomisierung zugeordnet. Dabei ist das Ziel, mit einer Behandlung möglichst früh, spätestens jedoch 24 Stunden nach Diagnosestellung zu beginnen.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung folgt eine Unterteilung in präspezifizierte Patientengruppen, um spätere Subgruppenanalysen vornehmen zu können. Dabei unterscheidet man einerseits Patienten < 70 Jahre und Patienten ≥ 70 Jahre am Tag der Randomisierung sowie andererseits Patienten mit koronarem oder septischem MODS. Alle Patienten erhalten eine den aktuellen Leitlinien folgende medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung.

Patienten der Behandlungsgruppe erhalten zusätzlich zweimal täglich (6 Uhr und 18 Uhr) Ivabradin enteral nach folgendem Schema:

- an Tag 1 und 2 bei Herzfrequenzen ≥ 60/min: 5 mg Ivabradin
- an Tag 3 und 4 bei Herzfrequenzen ≥ 60 /min, aber < 90/min: 5 mg Ivabradin
- an Tag 3 und 4 bei Herzfrequenzen ≥ 90/min: 7,5 mg Ivabradin

Diese Therapie wird für 96 Stunden fortgesetzt, die Herzfrequenz vor jeder Gabe dokumentiert. Bei Herzfrequenzen < 60/min sowie bei Auftreten von Vorhofflimmern wird die Ivabradin-Gabe pausiert, bei Patienten mit akutem Nierenversagen bereits bei Herzfrequenzen < 70/min.

Im Anschluss werden die Patienten 6 Monate nachbeobachtet, an Tag 28 und Tag 180 erfolgt eine telefonische Kontaktaufnahme, um den Status (verstorben/am Leben) zu erfragen.

3.1.5 Klinische Untersuchungen und Stuserhebungen

Sofern eine Indikation zum invasiven hämodynamischen Monitoring besteht, wird diese mittels Pulmonalarterienkatheter bzw. mittels eines Verfahrens zur Pulscontoranalyse (PICCO- oder Vigileo-System) durchgeführt. Die Auswahl des entsprechenden Verfahrens liegt in der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes.

Direkt nach Studieneinschluss sowie nach 96 Stunden erfolgt die nicht-invasive Bestimmung der endothelialen Funktion mit dem RH-PAT-Index (*Reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry index*) sowie die nicht-invasive Analyse der Mikrozirkulation mittels Sidestream-Darkfield-Technik. Einmal täglich wurden 10 ml Blut zur späteren Analyse der Pharmakokinetik der Prüfsubstanz konserviert.

Folgende Basisdaten der Patienten wurden ermittelt:

- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Zeitpunkt der Diagnosestellung MODS
- Zeitpunkt der Randomisierung
- Art des hämodynamischen Monitorings (PAK, PICCO, Vigileo)
- Art des MODS (koronar / nicht-koronar)
- Angabe der Altersgruppe (< 70 Jahre, ≥ 70 Jahre)

Neben den Parametern der Mikrozirkulation werden unmittelbar nach Studieneinschluss und 96 Stunden später (d4) folgende Parameter bestimmt: klinische Scores (APACHE II, SAPS II, overt und non-overt DIC-Score), laborchemische Parameter (C-reaktives Protein, Procalcitonin, Leukozyten, Troponin I, Brain Natriuretic Peptide, Thrombozyten, International Normalized Ratio, Fibrinogen, D-Dimere, Antithrombin III, Kreatinin), Vitalparameter (Temperatur, Herzfrequenz, Blutdruck, arterieller Mitteldruck, tägliche Urinproduktion, Vigilanz, Vorhandensein einer Dia-

lyse), wenn vorhanden Parameter der invasiven Hämodynamik (pulmonalarterieller Druck, Zentralvenöser Druck, PCWP, Herzzeitvolumen, peripherer Gefäßwiderstand, Herzindex, Afterload-Related Cardiac Performance), Daten zur Beatmung (Beatmungsmodus, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Beatmungsspitzenenddruck, Positive Endexpiratory Pressure, Tidalvolumen), eine arterielle Blutgasanalyse (pH, Standardbikarbonat, Sauerstoffpartialdruck, Kohlenstoffdioxidpartialdruck, Laktat, Sauerstoffsättigung, Base Excess) und die intravenöse Katecholamin-Dosis (Noradrenalin, Dobutamin).

Nicht vorhandene Werte werden als fehlend akzeptiert. Ist ein Patient an Tag 4 bereits verstorben, wird der letzte verfügbare Wert für den APACHE II- und den SAPS II-Score verwendet (last observed carry forward). Die Scores APACHE II und SAPS II werden täglich um 10 Uhr bestimmt. Die tägliche Urinproduktion wird täglich um 6 Uhr auf die letzten 24 Stunden berechnet. Wird ein Patient zum ersten Untersuchungszeitpunkt noch keine 24 Stunden bilanziert, wird die erste mögliche 24-Stunden-Bilanz verwendet.

Alle Werte werden der elektronischen Patientenakte entnommen.

3.2 Auswahl der Patienten für die vorliegende Arbeit

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten in die Auswertung einbezogen, bei denen entweder an Tag 0 oder an Tag 4 eine Mikrozirkulationsmessung vorliegt. Dies trifft für 51 Patienten zu, bei 46 dieser Patienten gibt es eine Mikrozirkulationsmessung direkt nach Studieneinschluss, bei 5 Patienten ausschließlich nach 96 Stunden. Liegt eine Messung an Tag 0 vor und verstirbt der Patient vor dem zweiten Messzeitpunkt (d4) oder scheidet er aus der Studie aus, erfolgt keine weitere Messung. Zeitweise können auf Grund eines Defekts des SDF-Messgeräts keine Mikrozirkulationsmessungen durchgeführt werden, sodass nur 51 statt 70 Patienten einbezogen werden konnten.

3.3 Die Analyse der Mikrozirkulation

3.3.1 Die Mikrozirkulationsmessung

Die Mikrozirkulation wird bei Studieneinschluss (d0) und nach 96 Stunden (d4) mittels Sidestream-Darkfield-Technik bestimmt.

Zur Vorbereitung wird das Messgerät (Videokapillarmikroskop des Academic Medical Centers der University of Amsterdam) zusammen mit einem Laptop mit dem Betriebssystem Windows

XP zu dem Patienten gebracht. Dort wird der Laptop sowie die Software AVA 3.0 der Firma MicroVision Medical, Amsterdam gestartet.

Die Messung erfolgt auf der Mundschleimhaut im Vestibulum oris im Oberkieferbereich im Bereich des Eckzahnes bzw. der Prämolaren. Um ein klares Bild zu erhalten, wird der Messbereich der Patienten vor jeder Messung mit Mullkompressen ausgewischt. Zu jedem Messzeitpunkt werden fünf Filmsequenzen zu je fünf Sekunden aufgezeichnet, bei denen jeweils zwischen den einzelnen Sequenzen der untersuchte Schleimhautbereich gewechselt wird.

Da die verwendete Technik alle Strukturen abbildet, die Hämoglobin enthalten, werden auch extravasale Blutkoagel sichtbar. Um dadurch keine Artefakte zu erzeugen, werden Schleimhautbezirke, auf denen große Koagel sichtbar sind, nicht für die Filmsequenzen verwendet. Gleiches gilt für Bereiche, in denen nur große Gefäße und kaum Mikrozirkulation zu sehen sind.

Das vom Videokapillarmikroskop aufgenommene analoge Signal wird zunächst mit einem Analog-Digital-Wandler verschaltet und das so gewonnene digitale Signal wird in den Laptop im Format *.sav eingespeist. Auf diese Art und Weise werden Videosequenzen gewonnen, die mit dem Windows Mediaplayer abspielbar und durch die oben genannte Software auswertbar sind.

3.3.2 Quantifizierung der Mikrozirkulation

Im Rahmen der quantitativen Auswertung der aufgezeichneten Videosequenzen wird jede Videosequenz zunächst einzeln stabilisiert. Dies erfolgt automatisch durch die oben genannte Software, indem zu jedem Zeitpunkt die horizontale und vertikale Abweichung des Bildes zum Ausgangsbild berechnet wird.

In der stabilisierten Sequenz erfolgt nun die automatische Erfassung einzelner Gefäße. Die Empfindlichkeit für die Erkennung der Gefäße muss manuell justiert werden. Einzelne Gefäße können manuell entfernt oder hinzugefügt werden, um die Qualität der Auswertung zu verbessern. Die Software unterscheidet automatisch zwischen den einzelnen Größenkategorien der vermessenen Blutgefäße anhand eines internen Referenzmaßstabs. Folgende Definitionen werden zur Abgrenzung der verschiedenen Bestandteile der Mikrozirkulation verwendet: kleine Gefäße: $\leq 20 \mu\text{m}$, mittlere Gefäße: $>20 \mu\text{m}$, aber $< 50 \mu\text{m}$; große Gefäße: $\geq 50 \mu\text{m}$.

Anschließend ist die manuelle Zuordnung einer Flussqualität zu jedem einzelnen Gefäß am bewegten Bild notwendig. Dazu wird in den Filmsequenzen jedem Gefäß manuell eine Zahl zwischen „0“ und „3“ zur Beschreibung der Fließeigenschaften der Erythrozyten zugeordnet. „0“ bedeutet dabei die Abwesenheit eines wahrnehmbaren Flusses (d.h. Stillstand der Erythrozyten),

„1“ bedeutet intermittierender Fluss, „2“ bedeutet kontinuierlicher, aber langsamer Fluss und „3“ bedeutet kontinuierlicher, ungehinderter Fluss. Alle Gefäße, denen eine Null oder eine Eins zugeordnet werden, werden als „nicht perfundiert“ definiert, wohingegen die Gefäße, die mit 2 oder 3 gekennzeichnet werden, als „perfundiert“ gelten.

Ist die Flussqualität vollständig bestimmt, erfolgt die automatische Analyse von Gefäßdichten und Anteile bestimmter Größenkategorien. Die Gefäßdichten werden in die oben genannten Größenkategorien aufgeschlüsselt. Es erfolgt die Unterscheidung in perfundierte und nicht perfundierte Gefäße wie oben beschrieben.

Die Software bestimmt die Gesamtlänge an perfundierten Gefäßen einer jeden Größenkategorie und dividiert sie durch die Gesamtlänge aller perfundierten Gefäße. So erhält man jeweils den prozentualen Anteil der perfundierten Gefäße einer Größe an allen perfundierten Gefäßen. Ebenfalls wird der Anteil aller Gefäße einer bestimmten Größenkategorie an allen Gefäßen (perfundiert und nicht perfundiert, PPV) berechnet. Die Anzahl der Gefäße, die perfundiert sind, wird durch die Gesamtanzahl der Gefäße dividiert und das Ergebnis mit 100 multipliziert¹²³.

Um die Gefäßdichte zu bestimmen, wird das Bild durch die Software mittels Linien geteilt. Drei äquidistante horizontale und drei äquidistante vertikale Linien schneiden das Bild. Die Gefäßdichte ist definiert als die Anzahl der Gefäße, die diese Linien pro Millimeter Linienlänge schneiden¹²³. Durch die Normierung auf die Linienlänge wird erreicht, dass bei durch die Stabilisation kleiner gewordenem Bild das Ergebnis nicht verfälscht wird. Die funktionelle Gefäßdichte, also die Dichte der perfundierten Gefäße, wird ermittelt, indem nur perfundierte Gefäße in die Betrachtung mit einbezogen werden¹²³. Gefäße, in denen sich kein Fluss nachweisen lässt, werden dann nicht berücksichtigt.

Als letztes wird der Microvascular Flow Index (MFI) manuell bestimmt. Der MFI ist ein semiquantitativer Parameter, der Auskunft über den Fluss in den abgebildeten Gefäßen gibt. Dazu wird die Filmsequenz in vier Quadranten geteilt. Jedem Quadranten wird subjektiv eine Zahl von „0“ bis „3“ zugeordnet (s. oben). Die Zahlen aus den einzelnen Quadranten werden addiert und dann durch Vier dividiert, um einen Durchschnittswert über alle Quadranten zu erhalten¹²³.

Nach diesem Algorithmus werden drei Sequenzen pro Messzeitpunkt analysiert, und für jeden Parameter wird ein statistischer Mittelwert aus den drei Einzelwerten gebildet. Tabelle 2 fasst die einzelnen Mikrozirkulationsparameter zusammen.

Tabelle 2: Charakterisierung der Mikrozirkulationsparameter

Bezeichnung	Bedeutung
small perfused vessels	Anteil aller kleinen (<20 µm) perfundierten Gefäße an allen perfundierten Gefäßen
medium perfused vessels	Anteil aller mittleren ($20 \leq x \leq 50$ µm) perfundierten Gefäße an allen perfundierten Gefäßen
large perfused vessels	Anteil aller großen (> 50 µm) perfundierten Gefäße an allen perfundierten Gefäßen
PVDsmall	Dichte aller perfundierten Gefäße <20 µm
PVDother	Dichte aller perfundierten Gefäße ≥ 20 µm
PPVsmall	Anteil aller perfundierten Gefäße < 20 µm an allen Gefäßen
PPVother	Anteil aller perfundierten Gefäße ≥ 20 µm an allen Gefäßen
MFI	Microvascular Flow Index, semiquantitativer Marker für den Fluss im Gesamtbild

3.4 Statistik

Die statistische Analyse erfolgt mit IBM SPSS Statistics 19. Alle statistischen Tests erfolgen zweiseitig, das Signifikanzniveau liegt bei $\alpha=0,05$.

Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben zur deskriptiven Statistik immer auf Mittelwert und Standardabweichung und auf den prozentuale Anteil einer Merkmalsausprägung bei dichotomen Merkmalen. Um zwei Mittelwerte miteinander zu vergleichen, werden t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei dem Vergleich von Messwerten eines Parameters zu zwei verschiedenen Zeitpunkten erfolgt ein t-Test für verbundene Stichproben. Für nominal skalierte Variablen erfolgt der Gruppenvergleich mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Für die Darstellung der Korrelation zwischen Mikro- und Makrozirkulation werden der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet und Streudiagramme mit entsprechender Interpolationslinie erstellt.

Um die prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulation hinsichtlich des 28-Tage-Überlebens und des Auftretens eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens darzustellen, wird eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Neben der univariaten Betrachtung erfolgt auch die Einbeziehung des möglichen Confounders APACHE II Score.

Die Durchführung der MODIFY-Studie wurde bei der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg beantragt und schriftlich genehmigt. Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie wurde von jedem einwilligungsfähigen Patienten vor Studieneinschluss bestätigt, bei nicht einwilligungsfähigen Patienten wurde in Übereinstimmung mit dem Votum

der Ethikkommission entweder der mutmaßliche Patientenwille bezüglich der Studienteilnahme in Zusammenarbeit mit den Angehörigen ermittelt oder das Einverständnis des gesetzlichen Vertreters eingeholt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Tabelle 3 charakterisiert sowohl das Gesamtkollektiv der MODIF_FY-Studie als auch diejenigen Patienten, deren Daten in der vorliegenden Arbeit ausgewertet werden, d.h. von denen Mikrozirkulationswerte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorliegen (MODIF_FY-MZ-Kollektiv).

In die MODIF_FY-Studie werden dem Studienprotokoll entsprechend 70 Patienten eingeschlossen. Von 51 Patienten dieser Gruppe werden Mikrozirkulationswerte erhoben. Das 28-Tage-Überleben beträgt im MODIF_FY-Kollektiv 44,3%, im MODIF_FY-MZ-Kollektiv 47%.

Im MODIF_FY-Kollektiv beträgt das mittlere Alter 61 ± 15 Jahre, im MODIF_FY-MZ-Kollektiv 61 ± 16 Jahre. Das Geschlechterverhältnis ist annähernd gleich verteilt, auch hinsichtlich der Vorerkrankungen ist das MODIF_FY-MZ-Kollektiv mit dem MODIF_FY-Gesamtkollektiv vergleichbar.

Der APACHE II-Score ist in beiden Kollektiven mit 32 ± 7 direkt nach Diagnosestellung sowie mit 28 ± 7 Punkten nach 96 Stunden in beiden Kollektiven gleich. Ähnliches gilt für den SAPS II-Score.

Tabelle 3: Charakterisierung des MODIF_FY- und des MODIF_FY-MZ-Kollektivs

	MODIF _F Y (n=70)		MODIF _F Y-MZ (n=51)	
allgemeine Angaben				
Alter [a]	61 ± 15		61 ± 16	
Geschlecht m/w	49 (70%) / 21 (30%)		35 (71%) / 15 (29%)	
Größe [cm]	173 ± 9		174 ± 9	
Gewicht [kg]	$82,4 \pm 25,3$		$78,3 \pm 18,4$	
BMI [kg/m ²]	$27,3 \pm 7,6$		$25,9 \pm 5,6$	
Vorerkrankungen				
arterielle Hypertonie	27 (39%)		19 (37%)	
Diabetes mellitus	22 (31%)		15 (29%)	
Z.n. Myokardinfarkt	20 (29%)		14 (27%)	
Z.n. Schlaganfall	4 (6%)		2 (4%)	
aktive Tumorerkrankung	14 (20%)		12 (24%)	
chronische Dialyse	6 (9%)		3 (6%)	
	d0 (n=70)	d4 (n=61)	d0 (n=51)	d4 (n=35)
Scores				
APACHE II	32 ± 7	28 ± 7	32 ± 7	28 ± 7
SAPS II	75 ± 18	67 ± 15	75 ± 20	66 ± 16
overt DIC	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 1	4 ± 1
non-overt DIC	4 ± 2	3 ± 2	4 ± 2	4 ± 1
Vitalparameter				
Temperatur (°C)	$36,8 \pm 1,3$	$36,9 \pm 1,1$	$36,7 \pm 1,5$	$36,9 \pm 1,0$
HF [1/min]	105 ± 17	88 ± 16	106 ± 15	88 ± 16

Fortsetzung Tabelle 4: Charakterisierung des MODIF-Y- und des MODIF-Y-MZ-Kollektivs

	MODIF-Y (n=70)		MODIF-Y-MZ (n=51)	
Vitalparameter				
RRsys [mmHg]	117 ± 22	128 ± 26	118 ± 22	127 ± 22
MAP [mmHg]	78 ± 15	87 ± 27	78 ± 15	84 ± 16
invasive Hämodynamik	n=36	n=38	n=27	n=25
PAPmean [mmHg]	26 ± 17	35 ± 10	32 ± 11	37 ± 10
ZVD [cmH2O]	13 ± 6	12 ± 5	15 ± 4	12 ± 5
HZV [l/min]	6,4 ± 3,8	7,0 ± 2,5	6,5 ± 3,1	7,2 ± 2,7
HI [l/min*m ²]	3,3 ± 1,7	3,5 ± 1,5	3,3 ± 1,5	3,7 ± 1,6
SVR [Pa*(s/m ³)]	843 ± 502	938 ± 447	895 ± 380	897 ± 464
ACP [%]	80,3 ± 16,06	89,63 ± 18,05	80,55 ± 17,06	89,79 ± 19,81
Labor				
CRP [mg/dl]	202,6 ± 152,8	169,4 ± 117,0	193,3 ± 159,0	150,1 ± 102,7
PCT [ng/ml]	10,7 ± 26,2	6,5 ± 15,2	11,7 ± 27,8	5,4 ± 10,7
INR	1,30 ± 0,50	5,49 ± 20,83	1,33 ± 0,48	1,35 ± 0,78
Leukozyt. [1000/μl]	17,27 ± 13,82	13,63 ± 6,70	18,74 ± 13,78	14,19 ± 7,65
BNP [pmol/l]	1049 ± 1432	1365 ± 1727	1203 ± 1585	1437 ± 1903
Troponin I [μg/l]	2,55 ± 6,67	2,47 ± 7,89	1,64 ± 3,20	2,74 ± 9,16
pH	7,32 ± 0,11	7,41 ± 0,07	7,30 ± 0,11	7,40 ± 0,06
Laktat [mmol/l]	3,2 ± 4,4	1,8 ± 2,0	3,9 ± 5,0	1,5 ± 0,8
SaO2 [%]	95,82 ± 4,96	91,9 ± 14,6	96,2 ± 4,8	94,3 ± 7,4
HCO3 [mmol/l]	22,94 ± 6,08	26,46 ± 4,95	22,31 ± 6,02	27,19 ± 5,09
BE [mmol/l]	-2,41 ± 6,13	1,95 ± 4,09	5,83 ± 3,90	3,81 ± 3,15
Katecholamin-Dosis				
Noradrenalin [μg/min*kg]	0,664 ± 1,459	0,285 ± 0,854	0,837 ± 1,690	0,346 ± 1,011
Dobutamin [μg/min*kg]	2,548 ± 4,406	1,837 ± 4,438	3,023 ± 5,070	2,220 ± 5,096
klinischer Verlauf				
Beatmung	67 (95,7%)		50 (98%)	
28-Tage-Überleben	31 (44,3%)		24 (47%)	
RRT	34 (48,6%)		28 (55%)	

Abkürzungen: ACP: Afterload-Related Cardiac Performance, APACHE: Acute Physiology and Chronic, Health Evaluation, BE: Base Exzess, BGA: Blutgasanalyse, BMI: Body Mass Index, BNP: Brain Natriuretic Peptide, CRP: C-Reaktives Protein, DIC: Dissiminated Intravascular Coagulation, HCO3: Bikarbonat, HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, INR: International Normalized Ratio, MAP: Mean Arterial Pressure, PAPmean: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PCT: Procalcitonin, RRsys: systolischer Blutdruck, RRT: Renal Replacement Therapy, SaO2: Sauerstoffsättigung, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, ZVD: zentralvenöser Druck

Tabelle 4 charakterisiert das MODIF-Y-MZ-Kollektiv hinsichtlich der Ätiologie des Multiorgan dysfunctionssyndroms (koronar bzw. septisch). Hinsichtlich Alter und Geschlecht, klinischen Scores und dem klinischen Verlauf sind beide Subgruppen weitestgehend vergleichbar. Patienten mit

koronarem MODS leiden allerdings statistisch signifikant häufiger an arterieller Hypertonie sowie an Myokardinfarkt als Patienten mit nicht-koronarem MODS. Weiterhin haben koronare Patienten statistisch signifikant höhere Troponin-Blutspiegel. Dagegen ist bei Patienten mit nicht-koronarem MODS das CRP sowie die Herzfrequenz erhöht und der pH erniedrigt.

Tabelle 5: Charakterisierung des MODIFY-MZ-Kollektivs nach koronarem und nicht-koronarem (septischem) MODS

	koronar (n=11)	septisch (n=40)
allgemeine Angaben		
Alter [a]	62 ± 12	60 ± 16
Geschlecht m/w	8 (72,7%) / 3 (27,3%)	27 (67,5%) / 13 (32,5%)
Größe [cm]	173,7 ± 7,7	173,6 ± 9,9
Gewicht [kg]	81,6 ± 12,6	77,3 ± 19,6
BMI [kg/m ²]	27,0 ± 3,9	25,6 ± 6,0
Vorerkrankungen		
arterielle Hypertonie	6 (54,5%)	13 (32,5%)*
Diabetes mellitus	4 (36,4%)	11 (27,5%)
Z.n. Myokardinfarkt	7 (63,6%)	7 (17,5%)*
Z.n. Schlaganfall	1 (9,1%)	1 (2,5%)
aktive Tumorerkrankung	2 (18,2%)	10 (25,0%)
chronische Dialyse	1 (9,1%)	3 (7,5%)
Scores		
APACHE II	31 ± 6	32 ± 7
SAPS II	78 ± 9	78 ± 9
overt DIC	4 ± 1	3 ± 2
non-overt DIC	4 ± 2	4 ± 2
Vitalparameter		
Temperatur (°C)	36,3 ± 2,0	36,7 ± 1,3
HF [1/min]	99 ± 8	107 ± 16*
RRsys [mmHg]	115 ± 20	119 ± 23
MAP [mmHg]	76 ± 14	79 ± 15
invasive Hämodynamik		
PAPmean [mmHg]	29 ± 12	34 ± 10
ZVD [cmH ₂ O]	15 ± 4	15 ± 4
HZV [ml/min]	5 ± 2	7 ± 3
HI [l/min/m ²]	2 ± 1	4 ± 1
SVR [Pa*(s/m ³)]	897 ± 225	895 ± 407
ACP [%]	77 ± 18	81 ± 17
Labor		
CRP [mg/dl]	90,8 ± 97,6	221,5 ± 161,8*
PCT [ng/ml]	7,9 ± 9,0	12,8 ± 31,1
INR	1,35 ± 0,72	1,29 ± 0,45
Leukozyten [1000/μl]	16,66 ± 13,19	19,32 ± 14,05
BNP [pmol/l]	1417,45 ± 1924,47	1142,51 ± 1498,62

Fortsetzung Tabelle 6: Charakterisierung des MODIFY-MZ-Kollektivs nach koronarem und nicht-koronarem (septischem) MODS

	koronar (n=11)	septisch (n=40)
Labor		
Troponin I [$\mu\text{g/l}$]	5,12 \pm 4,75	0,68 \pm 1,72*
pH	7,39 \pm 0,11	7,27 \pm 0,10*
Laktat [mmol/l]	3,8 \pm 4,9	3,9 \pm 5,1
SaO ₂ [%]	98,7 \pm 1,3	95,5 \pm 5,2*
HCO ₃ [mmol/l]	20,39 \pm 4,35	22,84 \pm 6,35
BE [mmol/l]	4,60 \pm 4,27	6,22 \pm 3,76
momentane Katecholamin-Dosis		
Noradrenalin-Dosis [$\mu\text{g/min/kg}$]	1,204 \pm 3,256	0,746 \pm 0,920
Dobutamin-Dosis [$\mu\text{g/min/kg}$]	5,305 \pm 3,834	2,395 \pm 5,227
klinischer Verlauf		
Beatmung	11 (100%)	39 (97,5%)
28-Tage-Überleben	7 (63,6%)	17 (42,5%)
RRT	4 (36,4%)	21 (52,5%)

* $p < 0,05$ im Vergleich zu Patienten mit koronarem MODS

Abkürzungen: ACP: Afterload-Related Cardiac Performance, APACHE: Acute Physiology and Chronic, Health Evaluation, BE: Base Exzess, BGA: Blutgasanalyse, BMI: Body Mass Index, BNP: Brain Natriuretic Peptide, CRP: C-Reaktives Protein, DIC: Dissiminated Intra-vascular Coagulation, HCO₃: Bikarbonat, HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, INR: International Normalized Ratio, MAP: Mean Arterial Pressure, PAP-mean: mittlerer pulmonalerarterieller Druck, PCT: Procalcitonin, RRsys: systolischer Blutdruck, RRT: Renal Replacement Therapy, SaO₂: Sauerstoffsättigung, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, ZVD: zentralvenöser Druck

4.2 Charakterisierung der Mikrozirkulation

Direkt nach Studieneinschluss liegen bei 46 Patienten Mikrozirkulationswerte vor, nach 96 Stunden bei 30 Patienten. Tabelle 3 charakterisiert die Mikrozirkulation sowohl aller Patienten des MODIFY-MZ-Kollektivs als auch derer mit koronarem und mit septischem MODS zu beiden Messzeitpunkten. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Direkt nach Diagnosestellung machen die kleinen perfundierten Gefäße im MODIFY-MZ-Kollektiv $54,40 \pm 34,78$ % von allen perfundierten Gefäßen aus, zwischen den Patienten mit koronarem MODS und den mit septischem MODS findet sich kein relevanter Unterschied. Die Dichte der kleinen perfundierten Gefäße beträgt $7,30 \pm 5,04$ /mm im Gesamtkollektiv, $7,08 \pm 4,60$ /mm bei Patienten mit koronarem und $7,62 \pm 5,10$ /mm bei Patienten mit septischem MODS. Der MFI als semiquantitativer Marker für den Blutfluss der Mikrozirkulären Strombahn beträgt im Gesamtkollektiv $1,66 \pm 0,99$, bei Patienten mit koronarem MODS $1,65 \pm 1,05$ und bei septischem MODS $1,72 \pm 0,96$.

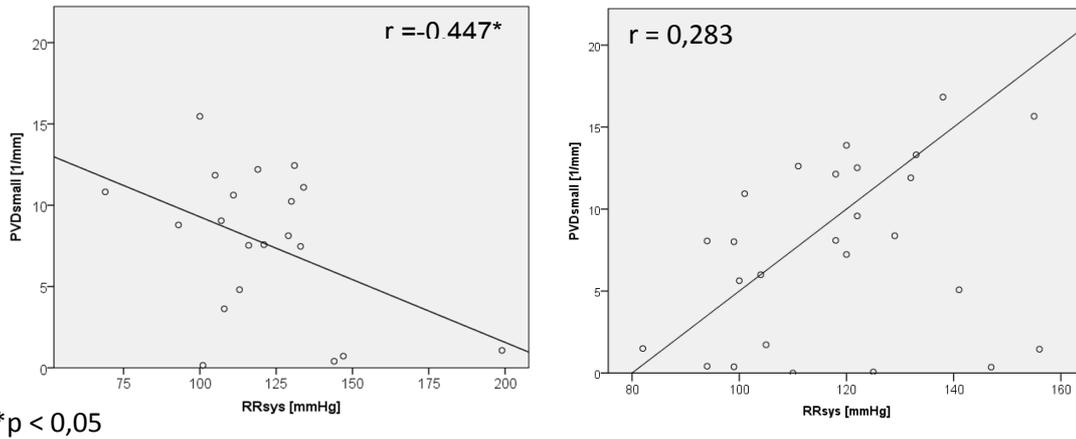
Nach 96 Stunden werden für alle mikrozirkulatorischen Parameter mit Ausnahme des Anteils der großen Gefäße mit einem Durchmesser $> 50 \mu\text{m}$ tendenziell steigende Werte gemessen. Ein statistisch signifikantes Niveau wird dabei jedoch verfehlt.

Tabelle 5: Charakterisierung der Mikrozirkulation

	MODIFY-MZ		koronares MODS		septisches MODS	
	d0	d4	d0	d4	d0	d4
Patientenanzahl (n)	46	30	9	8	37	22
small perf. vessels [%]	54,40 ± 34,78	73,21 ± 22,12	57,93 ± 36,54	75,30 ± 16,68	56,10 ± 34,11	73,83 ± 22,03
middle perf. vessels [%]	3,97 ± 4,72	5,05 ± 4,48	4,98 ± 6,06	6,61 ± 4,43	3,70 ± 4,37	4,80 ± 4,50
large perf. vessels [%]	0,13 ± 0,50	0,01 ± 0,02	0,02 ± 0,05	0,01 ± 0,04	0,15 ± 0,55	0,00 ± 0,00
PVD small	7,30 ± 5,04	9,83 ± 3,41	7,08 ± 4,60	9,43 ± 2,62	7,62 ± 5,10	10,03 ± 3,46
PVD other	0,56 ± 0,63	0,83 ± 1,02	0,59 ± 0,64	1,27 ± 1,48	0,54 ± 0,63	0,68 ± 0,66
PPV small	49,53 ± 32,17	66,66 ± 21,82	52,27 ± 33,76	67,29 ± 18,16	51,37 ± 31,57	67,59 ± 21,31
PPV other	9,13 ± 9,90	11,62 ± 8,60	10,88 ± 11,64	14,52 ± 7,53	8,73 ± 8,58	11,05 ± 8,86
MFI	1,66 ± 0,99	2,15 ± 0,66	1,65 ± 1,05	2,22 ± 0,57	1,72 ± 0,96	2,15 ± 0,65

Abkürzungen: d0: Tag 0 (direkt nach Studieneinschluss), d4: Tag 4 (nach 96 Stunden), MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, n: Anzahl der Patienten, perf.: perfused, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density

Mit Korrelationskoeffizienten nach Pearson von -0,437 für beide mikrozirkulatorischen Parametern wird eine statistische Signifikanz jedoch verfehlt. Je höher der systolische Blutdruck ist, desto geringer ist der Anteil an perfundierten Gefäßen mit einem Durchmesser < 20 µm. Für andere makrozirkulatorische Parameter wie Herzzeitvolumen oder Herzindex ergibt sich kein solcher Zusammenhang.



a) b)
Abb. 5: Zusammenhang zwischen RRsys und PVDsmall bei a) Überlebenden und b) Versterbenden direkt nach Diagnosestellung

Auf eine Auswertung, die nochmals nach der Ursache des MODS (koronar vs. septisch) differenziert, wird aufgrund der sich ergebenden kleinen Fallzahlen verzichtet.

Tabelle 6 bis 10 stellt die untersuchten Korrelationen nochmals detailliert dar.

Tabelle 6: Korrelation von Mikro- und Makrozirkulation im MODIFY-MZ-Kollektiv

	HF [1/min]	RRsys [mmHg]	MAP [mmHg]	ZVD [cmH2O]	HZV [l/min]	HI [l/min*m ²]	SVR [Pa*(s/m ³)]	ACP [%]
small perfused vessels [%]	-0,146	-0,11	-0,071	0,16	0,101	0,092	0,097	0,121
medium perfused vessels [%]	-0,131	-0,183	0,05	-0,196	0,29	0,259	-0,227	0,186
large perfused vessels [%]	-0,115	-0,099	0,004	-0,043	0,363	0,329	-0,19	0,366
PVDsmall [1/mm]	-0,105	-0,051	0,033	0,224	0,103	0,002	0,053	0,121
PVDother [1/mm]	-0,125	-0,163	0,076	-0,157	0,322	0,272	-0,283	0,202
PPVsmall [%]	-0,124	-0,096	-0,088	0,199	0,1	0,085	0,098	0,118
PPVother [%]	-0,187	-0,193	0,048	-0,171	0,202	0,189	-0,108	0,15
MFI	-0,006	-0,083	-0,09	0,128	0,17	0,179	0,084	0,252

Abkürzungen: ACP: nachlastbezogene Herzauswurfleistung, d0: Tag 0 (direkt nach Studieneinschluss), d4: Tag 4 (nach 96 Stunden), HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgan dysfunktionssyndrom, n: Anzahl der Patienten, perf.: perfused, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density, RRsys: systolischer Blutdruck, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, ZVD: zentralvenöser Druck

Tabelle 7: Korrelation von Mikro- und Makrozirkulation bei überlebenden Patienten

	HF [1/min]	RRsys [mmHg]	MAP [mmHg]	ZVD [cmH2O]	HZV [l/min]	HI [l/min*m ²]	SVR [Pa*(s/m ³)]	ACP [%]
small perfused vessels [%]	-0,149	-0,437	-0,29	-0,183	0,078	-0,028	0,242	-0,318
medium perfused vessels [%]	-0,256	-0,2	0,208	-0,277	0,297	0,361	-0,32	-0,033
large perfused vessels [%]	-0,203	-0,156	-0,004	0,118	0,343	0,395	-0,269	0,295
PVDsmall [1/mm]	-0,139	-0,447*	-0,149	-0,107	0,144	-0,07	0,12	-0,217
PVDother [1/mm]	-0,263	-0,207	0,2	-0,251	0,343	0,388	-0,385	0,021
PPVsmall [%]	-0,081	-0,437	-0,358	-0,168	0,085	-0,051	0,254	-0,32
PPVother [%]	-0,388	-0,231	0,231	-0,235	0,188	0,243	-0,125	-0,141
MFI	0,046	-0,339	-0,339	-0,299	0,219	0,155	0,147	-0,135

Abkürzungen: ACP: nachlastbezogene Herzauswurfleistung, d0: Tag 0 (direkt nach Studieneinschluss), d4: Tag 4 (nach 96 Stunden), HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgan dysfunktionssyndrom, n: Anzahl der Patienten, perf.: perfused, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density, RRsys: systolischer Blutdruck, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, Z VD: zentralvenöser Druck

Tabelle 8: Korrelation von Mikro- und Makrozirkulation bei versterbenden Patienten

	HF [1/min]	RRsys [mmHg]	MAP [mmHg]	ZVD [cmH2O]	HZV [l/min]	HI [l/min*m ²]	SVR [Pa*(s/m ³)]	ACP [%]
small perfused vessels [%]	-0,152	0,166	0,031	0,494	0,246	0,243	-0,037	0,563
medium perfused vessels [%]	-0,036	-0,19	-0,056	0,22	-0,055	-0,102	-0,034	0,196
large perfused vessels [%]	0,099	0,098	0,064	0,119	-0,092	-0,082	0,237	0,244
PVDsmall [1/mm]	-0,086	0,283	0,118	0,621	0,131	0,117	-0,015	0,481
PVDoth ^{er} [1/mm]	0,006	-0,134	-0,021	0,244	-0,033	-0,096	-0,092	0,161
PPVsmall [%]	-0,157	0,189	0,037	0,521	0,267	0,265	-0,04	0,577
PPVo th er [%]	-0,029	-0,182	-0,073	0,152	-0,016	-0,05	-0,049	0,24
MFI	-0,043	0,091	0,037	0,543	0,217	0,227	0,043	0,63*

Abkürzungen: ACP: nachlastbezogene Herzauswurfleistung, d0: Tag 0 (direkt nach Studieneinschluss), d4: Tag 4 (nach 96 Stunden), HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgan dysfunktionssyndrom, n: Anzahl der Patienten, perf.: perfused, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density, RRsys: systolischer Blutdruck, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, Z VD: zentralvenöser Druck

Tabelle 9: Korrelation von Mikro- und Makrozirkulation bei Patienten mit akutem dialysepflichtigen Nierenversagen.

	HF [1/min]	RRsys [mmHg]	MAP [mmHg]	ZVD [cmH2O]	HZV [l/min]	HI [l/min*m ²]	SVR [Pa*(s/m ³)]	ACP [%]
n	21	21	21	7	9	8	7	8
small perfused vessels [%]	0,003	-0,156	-0,226	0,434	0,201	0,21	0,027	0,075
medium perfused vessels [%]	.0,208	-0,137	-0,103	0,521	-0,148	-0,204	0,25	-0,092
large perfused vessels [%]	-0,161	-0,151	-0,038	-	-	-	-	-

Fortsetzung Tabelle 9: Korrelation von Mikro- und Makrozirkulation bei Patienten mit akutem dialysepflichtigen Nierenversagen.

	HF [1/min]	RRsys [mmHg]	MAP [mmHg]	ZVD [cmH2O]	HZV [l/min]	HI [l/min*m ²]	SVR [Pa*(s/m ³)]	ACP [%]
PVDsmall [1/mm]	0,036	-0,068	-0,037	0,479	0,185	0,118	0,1	0,102
PVDother [1/mm]	-0,182	-0,134	-0,041	0,516	-0,121	-0,189	0,251	-0,056
PPVsmall [%]	0,013	-0,154	-0,228	0,42	0,218	0,236	0,007	0,085
PPVother [%]	-0,177	-0,148	-0,119	0,534	-0,056	-0,145	0,244	-0,06
MFI	0,154	-0,13	-0,219	0,406	0,239	0,27	0,081	0,195

Abkürzungen: ACP: nachlastbezogene Herzauswurfleistung, d0: Tag 0 (direkt nach Studieneinschluss), d4: Tag 4 (nach 96 Stunden), HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgan dysfunktionssyndrom, n: Anzahl der Patienten, perf.: perfused, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density, RRsys: systolischer Blutdruck, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, ZVD: zentralvenöser Druck

Tabelle 10: Korrelation von Mikro- und Makrozirkulation bei Patienten ohne akutes dialysepflichtiges Nierenversagen.

	HF [1/min]	RRsys [mmHg]	MAP [mmHg]	ZVD [cmH2O]	HZV [l/min]	HI [l/min/m ²]	SVR [Pa*(s/m ³)]	ACP [%]
n	25	25	25	11	13	14	14	13
small perfused vessels [%]	-0,301	-0,013	0,217	0,071	0,295	0,286	-0,157	0,582*
medium perfused vessels [%]	-0,1	-0,165	0,178	-0,374	0,827*	0,84*	-0,683*	0,715
large perfused vessels [%]	-0,079	0,33	0,261	-0,11	0,706*	0,706*	-0,419	0,837*
PVDsmall [1/mm]	-0,247	0,1	0,166	0,156	0,358	0,156	-0,208	0,571*
PVDother [1/mm]	-0,077	-0,107	0,23	-0,33	0,869	0,857*	-0,765	0,725*
PPVsmall [%]	-0,28	0,006	0,191	0,155	0,247	0,182	-0,106	0,541
PPVother [%]	-0,195	-0,172	0,208	-0,356	0,681*	0,73*	-0,53	0,667*
MFI	-0,156	0,021	0,132	0,035	0,37	0,392	-0,157	0,648*

Abkürzungen: ACP: nachlastbezogene Herzauswurfleistung, d0: Tag 0 (direkt nach Studieneinschluss), d4: Tag 4 (nach 96 Stunden), HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgan dysfunktionssyndrom, n: Anzahl der

Patienten, perf.: perfused, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density, RRsys: systolischer Blutdruck, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, Z VD: zentralvenöser Druck

4.4 Prognostische Bedeutung der Mikrozirkulation in Bezug auf das 28-Tage-Überleben

Um zu untersuchen, welche prognostische Aussage sich aus der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut auf das Überleben der Patienten ableiten lässt, werden verschiedene Herangehensweisen gewählt. Zum einen erfolgt ein Mittelwertvergleich der verschiedenen Parameter zwischen überlebenden und versterbenden Patienten, außerdem werden binär-logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

4.4.1 Vergleich der Ausgangsparameter zwischen überlebenden und versterbenden Patienten

Tabelle 4 charakterisiert die nach 28 Tagen überlebenden (n=24) und die versterbenden (n=27) Patienten. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung bei stetigen Variablen und der prozentuale Anteil einer Merkmalsausprägung bei dichotomen Merkmalen.

Es fällt auf, dass die Versterbenden mit einem mittleren Alter von 64 ± 12 Jahren signifikant älter sind als die Überlebenden (56 ± 18 Jahre). Unter versterbenden Patienten herrscht mit 29,6% ein höherer Anteil an chronisch dialysierten Patienten als unter den Überlebenden (0%). Ansonsten finden sich hinsichtlich der Vorerkrankungen keine relevanten Unterschiede in beiden Gruppen.

Bei den versterbenden Patienten erreichen die klinischen Scores, die Aussagen über den Schweregrad des MODS geben, höhere Werte als bei den Überlebenden. Der APACHE II Score liegt bei Überlebenden im Mittel bei 30 ± 7 , bei versterbenden Patienten bei 33 ± 6 . Der SAPS II Score liegt bei Überlebenden bei 71 ± 11 , bei Versterbenden bei 79 ± 25 .

Tabelle 11: Charakterisierung des Patientenkollektivs an d0 nach 28-Tage-Überleben

	Überlebende (n=24)	Versterbende (n=27)
allgemeine Angaben		
Alter [a]	56 ± 18	$64 \pm 12^*$
Geschlecht m/w	18 (75%) / 6 (25%)	18 (66,7%) / 9 (33,3%)
Größe [cm]	$175,7 \pm 8,1$	$171,8 \pm 10,2$
Gewicht [kg]	$80,9 \pm 16,9$	$75,9 \pm 19,6$
BMI [kg/m^2]	$26,2 \pm 5,5$	$25,6 \pm 5,8$
Vorerkrankungen		
arterielle Hypertonie	8 (33,3%)	11 (40,7%)
Diabetes mellitus	7 (29,2%)	8 (29,6%)

Fortsetzung Tabelle 11: Charakterisierung des Patientenkollektivs an d0 nach 28-Tage-Überleben

	Überlebende (n=24)	Versterbende (n=27)
Vorerkrankungen		
Z.n. Myokardinfarkt	8 (33,3%)	6 (22,2%)
Z.n. Schlaganfall	0 (0%)	2 (7,4%)
aktive Tumorerkrankung	5 (20,8%)	7 (25,9%)
chronische Dialyse	0 (0%)	8 (29,6%)*
Scores		
APACHE II	30 ± 7	33 ± 6
SAPS II	71 ± 11	79 ± 25
overt DIC	3 ± 1	4 ± 2
non-overt DIC	4 ± 1	4 ± 2
Vitalparameter		
Temperatur (°C)	37,0 ± 1,6	36,4 ± 1,3
HF [1/min]	106 ± 15	105 ± 15
RRsys [mmHg]	118 ± 25	118 ± 19
MAP [mmHg]	78 ± 13	79 ± 16
invasive Hämodynamik		
	n=15	n=12
PAPmean [mmHg]	31 ± 12	34 ± 11
ZVD [cmH2O]	15 ± 4	16 ± 4
HZV [ml/min]	7,3 ± 3,6	5,6 ± 2,0
HI [l/min/m ²]	3,4 ± 1,6	3,1 ± 1,4
SVR [Pa*(s/m ³)]	832 ± 355	963 ± 410
Labor		
CRP [mg/dl]	201,2 ± 156,1	186,2 ± 164,2
PCT [ng/ml]	11,0 ± 22,8	12,3 ± 32,1
INR	1,21 ± 0,29	1,44 ± 0,59
Leukozyten [1000/μl]	19,14 ± 11,77	18,40 ± 15,57
BNP [pmol/l]	1033 ± 1697	1360 ± 1489
Troponin I [μg/l]	1,35 ± 2,91	1,89 ± 3,47
pH	7,31 ± 0,13	7,28 ± 0,09
Laktat [mmol/l]	2,1 ± 2,1	5,5 ± 6,2*
SaO2 [%]	96,6 ± 4,0	95,8 ± 5,6
HCO3 [mmol/l]	22,64 ± 5,24	22,01 ± 6,72
BE [mmol/l]	4,43 ± 3,31	7,12 ± 4,02
Katecholamin-Dosis		
Noradrenalin [μg/min/kg]	0,951 ± 2,265	0,751 ± 0,927
Dobutamin [μg/min/kg]	3,508 ± 5,706	2,591 ± 4,497

* p<0,05 im Vergleich zu überlebenden Patienten

Abkürzungen: ACP: Afterload-Related Cardiac Performance, APACHE: Acute Physiology and Chronic, Health Evaluation, BE: Base Exzess, BGA: Blutgasanalyse, BMI: Body Mass Index, BNP: Brain Natriuretic Peptide, CRP: C-Reaktives Protein, d0: direkt nach Diagnosestellung, DIC: Disseminated Intravascular Coagulation, HCO3: Bikarbonat, BE: Base Exzess, HF: Herzfrequenz, HI:

Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, INR: International Normalized Ratio, MAP: Mean Arterial Pressure, PAPmean: mittlerer pulmonalerarterieller Druck, PCT: Procalcitonin, RRsys: systolischer Blutdruck, RRT: Renal Replacement Therapy, SaO₂: Sauerstoffsättigung, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, ZVD: zentralvenöser Druck

4.4.2 Charakterisierung der Mikrozirkulation bei überlebenden und versterbenden Patienten

Tabelle 12 charakterisiert die Mikrozirkulation bei überlebenden und versterbenden Patienten in Abhängigkeit davon, ob es sich um ein koronares oder ein septisches MODS handelt. Dargestellt sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Vergleicht man überlebende und versterbende Patienten, so erkennt man eine im Trend bessere Mikrozirkulation bei den Überlebenden. Ein statistisch signifikantes Niveau wird dabei jedoch verfehlt.

Bei den Patienten, die 28 Tage überlebt haben, findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit koronarem bzw. septischem MODS; allenfalls im Trend lässt sich eine bessere Mikrozirkulation bei septischer Genese des MODS im Vergleich zum koronarem MODS feststellen.

Während bei Patienten mit septischem MODS der Trend zu einer besseren Mikrozirkulation bei den Überlebenden geht, verhält es sich bei Patienten mit koronarem MODS genau andersherum. Versterbende Patienten haben in dem Kollektiv mit koronarem MODS eine im Trend scheinbar bessere Mikrozirkulation als Überlebende.

Tabelle 12: Charakterisierung der Mikrozirkulation an d0 hinsichtlich 28-Tage-Überleben

	MODIFY-MZ		Überlebende		Versterbende	
	Überlebende	Versterbende	koronares MODS	septisches MODS	koronares MODS	septisches MODS
Patientenanzahl (n)	20	26	5	15	4	22
small perfused vessels [%]	59,45 ± 31,55	54,15 ± 36,52	56,47 ± 39,82	60,44 ± 29,89	59,75 ± 37,94	53,14 ± 37,09
middle perfused vessels [%]	4,94 ± 5,16	3,2 ± 4,29	4,60 ± 5,09	5,05 ± 5,35	5,46 ± 7,92	2,79 ± 3,38
large perfused vessels [%]	0,26 ± 0,74	0,02 ± 0,04	0,07 ± 0,03	0,3 ± 0,85	0,00 ± 0,01	0,02 ± 0,04*
PVD small	7,7 ± 4,52	7,37 ± 5,36	6,45 ± 4,67	8,12 ± 4,55	7,87 ± 5,08	7,28 ± 5,52
PVD other	0,71 ± 0,76	0,43 ± 0,48	0,58 ± 0,65	0,75 ± 0,81	0,61 ± 0,73	0,40 ± 0,44
PPV small	53,36 ± 28,89	50,15 ± 34,07	50,27 ± 37,07	54,39 ± 27,12	54,76 ± 34,52	49,31 ± 34,74
PPV other	11,32 ± 9,96	7,48 ± 8,29	10,82 ± 10,07	11,48 ± 10,27	10,96 ± 15,05	6,86 ± 6,83
MFI	1,83 ± 0,80	1,61 ± 1,08	1,55 ± 1,02	1,92 ± 0,73	1,77 ± 1,23	1,58 ± 1,08

* p<0,05 im Vergleich zu koronarem MODS

Abkürzungen: d0: Tag 0 (direkt nach Diagnosestellung, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, n: Anzahl der Patienten, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density

4.4.3 Eine binär-logistische Regressionsanalyse für das 28-Tage-Überleben

Um die prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulation hinsichtlich des 28-Tage-Überlebens zu prüfen, wird eine binär logistische Regression durchgeführt (siehe Tabelle 13). Dargestellt ist jeweils die Odds Ratio, das Signifikanz-Niveau ist durch den entsprechenden p-Wert gekennzeichnet. Man erkennt, dass sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei Patienten mit septischem MODS das Maß für die Odds Ratio für die Mikrozirkulationsparameter größer ist als 1, was bedeutet, dass mit steigenden Mikrozirkulationswerten die Wahrscheinlichkeit zu überleben steigt. Unter Patienten mit koronarem MODS liegen die Odds Ratio für die Mikrozirkulationswerte unter 1, die Wahrscheinlichkeit zu überleben sinkt mit steigenden Mikrozirkulationswerten. Für die klinischen Scores und das Alter liegt das Maß für die Odds Ratio in allen Patientengruppen erwartungsgemäß ebenfalls unter 1.

Tabelle 13: Einfluss verschiedener Parameter an d0 auf das 28-Tage-Überleben

	Gesamtkollektiv		koronares MODS		septisches MODS	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
small perfused vessels [%]	1,005	0,599	0,997	0,887	1,007	0,519
medium perfused vessels [%]	1,085	0,217	0,974	0,822	1,132	0,131
PVDsmall	1,014	0,822	0,926	0,628	1,034	0,62
PVDother	2,064	0,146	0,943	0,958	2,489	0,111
PPVsmall	1,003	0,73	0,996	0,834	1,005	0,627
PPVother	1,049	0,164	0,999	0,985	1,068	0,114
MFI	1,275	0,443	0,797	0,741	1,484	0,287
APACHE II	0,929	0,097	0,848	0,207	0,964	0,238
SAPS II	0,977	0,158	0,735	0,125	0,982	0,262
Alter	0,963	0,058	0,852	0,09	0,971	0,159
koronar/septisch	2,368	0,221	-	-	-	-

Abkürzungen: APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CI: Konfidenzintervall, d0: direkt nach Diagnosestellung, exp(B): Effekt-Koeffizient, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density, SAPS: Simplified Acute Physiology Score

Um den Zusammenhang näher zu untersuchen, wurde in einem nächsten Schritt das Regressionsmodell nach dem möglichen Confounder APACHE II-Score adjustiert (siehe Tabelle 14). Man sieht, dass sich in allen Gruppen der mathematisch nachweisbare Effekt der Mikrozirkulation weiter verkleinert.

Tabelle 14: Einfluss verschiedener Parameter an d0 auf das 28-Tage-Überleben unter Berücksichtigung des APACHE II-Score als Confounder

	Gesamtkollektiv		koronares MODS		septisches MODS	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert
small perfused vessels [%]	1,003	0,726	1,023	0,549	1,004	0,716
medium perfused vessels [%]	1,031	0,676	0,94	0,747	1,077	0,429
PVDsmall	1,02	0,763	1,039	0,867	1,039	0,605
PVDother	1,607	0,389	0,903	0,957	2,065	0,252
PPVsmall	1,002	0,818	1,019	0,596	1,003	0,799
PPVother	1,029	0,449	1,012	0,898	1,047	0,324
MFI	1,215	0,575	1,062	0,948	1,391	0,413

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall, d0: Tag 0, exp(B): Effekt-Koeffizient, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density

4.5 Prognostische Bedeutung der Mikrozirkulation in Bezug auf das Auftreten eines neues dialysepflichtigen Nierenversagens

4.5.1 Vergleich der Ausgangsparameter bei Patienten mit bzw. ohne neu aufgetretenes akutes dialysepflichtiges Nierenversagen

Tabelle 15 charakterisiert die Patienten, bei denen im Verlauf ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen auftritt (n=25).

Die Patienten sind mit 61 ± 13 bzw. 60 ± 13 Jahren vergleichbar alt. Hinsichtlich klinisch relevanter Scores unterscheiden sich Patienten mit oder ohne dANV nicht wesentlich voneinander. Beide haben mit mittleren APACHE II-Werten von 32 ± 6 bzw. 32 ± 8 und SAPS II-Werten von 75 ± 25 bzw. 75 ± 14 ein ähnliches Ausmaß der Krankheitsschwere und auch die disseminierte intravasale Gerinnung, abgebildet in den DIC-Scores, liegt in beiden Gruppen sehr ähnlich.

Das Kreatinin als ein Referenzparameter für die Nierenfunktion ist bei Patienten, bei denen ein akutes dANV auftritt, wie zu erwarten höher als bei Patienten, bei denen diese Komplikation nicht zu beobachten ist.

Tabelle 15: Patientencharakterisierung an Tag 0 in Bezug auf das spätere Neuauftreten eines dialysepflichtigen Nierenversagens

	mit ANV (n=25)	ohne ANV (n=26)
allgemeine Angaben		
Alter [a]	61 ± 13	60 ± 13
Geschlecht m/w	19 (76%) / 6 (24%)	16 (62%) / 10 (38%)
Größe [cm]	$173,8 \pm 9,8$	$173,4 \pm 9,1$
Gewicht [kg]	$80,0 \pm 21,9$	$76,6 \pm 14,5$

Fortsetzung Tabelle 15: Patientencharakterisierung an Tag 0 in Bezug auf das spätere Neuauftreten eines dialysepflichtigen Nierenversagens

	mit ANV (n=25)	ohne ANV (n=26)
allgemeine Angaben		
BMI [kg/m ²]	26,3 ± 6,7	25,4 ± 4,4
Vorerkrankungen		
arterielle Hypertonie	8 (32%)	11 (42%)
Diabetes mellitus	10 (40%)	5 (19%)
Z.n. Myokardinfarkt	8 (32%)	6 (23%)
Z.n. Schlaganfall	0 (0%)	2 (8%)
aktive Tumorerkrankung	7 (28%)	5 (19%)
chronische Dialyse	0 (0%)	3 (12%)
Scores		
APACHE II	32 ± 8	32 ± 6
SAPS II	75 ± 25	75 ± 14
overt DIC	4 ± 1	3 ± 2
non-overt DIC	4 ± 2	4 ± 2
Vitalparameter		
Temperatur (°C)	36,4 ± 1,4	36,9 ± 1,5
HF [1/min]	106 ± 15	105 ± 15
RRsys [mmHg]	120 ± 26	177 ± 17
MAP [mmHg]	77 ± 18	80 ± 11
invasive Hämodynamik		
	n=14	n=13
PAPmean [mmHg]	32 ± 11	33 ± 12
ZVD [cmH ₂ O]	14 ± 2	16 ± 5
HZV [ml/min]	6,8 ± 3,5	6,3 ± 2,7
HI [l/min/m ²]	3,3 ± 1,8	3,3 ± 1,2
SVR [Pa*(s/m ³)]	832 ± 465	937 ± 323
ACP [%]	81,10 ± 21,63	80,13 ± 13,30
Labor		
CRP [mg/dl]	214,0 ± 174,2	173,4 ± 143,5
PCT [ng/ml]	13,3 ± 33,9	10,2 ± 21,0
INR	1,35 ± 0,62	1,26 ± 0,38
Leukozyten [1000/μl]	17,87 ± 15,67	19,58 ± 11,94
BNP [pmol/l]	1143 ± 1491	1259 ± 1694
Troponin I [μg/l]	1,55 ± 3,65	1,72 ± 2,77
Kreatinin [mg/dl]	206 ± 109	146 ± 103
pH	7,28 ± 0,11	7,31 ± 0,11
Laktat [mmol/l]	4,2 ± 4,8	3,6 ± 5,3
SaO ₂ [%]	94,9 ± 6,3	97,4 ± 2,4
HCO ₃ [mmol/l]	21,05 ± 5,95	23,52 ± 5,95
BE [mmol/l]	6,31 ± 4,62	5,35 ± 3,05
Katecholamin-Dosis		
Noradrenalin [μg/min/kg]	1,102 ± 2,254	0,520 ± 0,833
Dobutamin [μg/min/kg]	4,024 ± 6,440	2,060 ± 0,609

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Abkürzungen: ACP: Afterload-Related Cardiac Performance, ANV: akutes dialysepflichtiges Nierenversagen, APACHE: Acute Physiology and Chronic, Health Evaluation, BE: Base Exzess, BGA: Blutgasanalyse, BMI: Body Mass Index, BNP: Brain Natriuretic Peptide, CRP: C-Reaktives Protein, dO: direkt nach Diagnosestellung, DIC: Dissiminated Intravascular Coagulation, HCO₃: Bikarbonat, BE: Base Exzess, HF: Herzfrequenz, HI: Herzindex, HZV: Herzzeitvolumen, INR: International Normalized Ratio, MAP: Mean Arterial Preassure, PAPmean: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PCT: Procalcitonin, RRsyst: systolischer Blutdruck, RRT: Renal Replacement Therapy, SaO₂: Sauerstoffsättigung, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SVR: systemischer Gefäßwiderstand, ZVD: zentralvenöser Druck

4.5.2 Charakterisierung der Mikrozirkulation bei Patienten mit bzw. ohne Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens

Tabelle 16 charakterisiert die Mikrozirkulation bei Patienten mit und ohne im Verlauf auftretendem akuten dialysepflichtigen Nierenversagen in Abhängigkeit von der Genese des MODS (koronares oder septisches MODS).

Insgesamt finden sich tendenziell geringere (d.h. schlechtere) Mikrozirkulationswerte bei denjenigen Patienten, die später ein akutes Nierenversagen entwickeln. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang lässt sich jedoch für das Gesamtkollektiv nicht nachweisen.

Bei Patienten mit neu auftretendem dANV besteht tendenziell eine bessere Perfusion der Gefäße < 20 µm, jedoch eine eher schlechtere Perfusion der Gefäße > 20 µm als bei denjenigen Patienten, bei denen sich keine Dialysepflicht einstellt.

Unter Patienten mit septischem MODS ist die Mikrozirkulation bei Patienten ohne dANV besser als bei Patienten mit dANV. Insbesondere für Gefäße mit Durchmessern > 20 µm können statistisch signifikante Unterschiede in dem Anteil, in der Dichte (PVDother) und im Anteil der perfundierten Gefäße (PPVother) gemessen werden. Für alle anderen mikrozirkulatorischen Parameter gilt dieser Zusammenhang im Trend.

Bei Patienten mit koronarem MODS unterscheiden sich die Mikrozirkulationswerte zwischen Patienten mit bzw. ohne dANV nicht relevant.

Tabelle 16: Charakterisierung der Mikrozirkulation an d0 hinsichtlich ANV

	MODIFY-MZ		mit ANV		ohne ANV	
	mit ANV	ohne ANV	koronares MODS	septisches MODS	koronares MODS	septisches MODS
Patientenanzahl (n)	21	25	3	18	6	19
small perfused vessels [%]	54,12 ± 38,88	58,43 ± 30,36	65,33 ± 55,63	52,24 ± 37,27	54,23 ± 29,14	59,75 ± 31,39
midl perfused vessels [%]	1,82 ± 2,39°	5,75 ± 5,40	1,50 ± 0,92	1,88 ± 2,57*	6,73 ± 6,89	5,44 ± 5,04 §
large perfused vessels [%]	0,17 ± 0,72	0,09 ± 0,17	0,00 ± 0,01	0,20 ± 0,78	0,03 ± 0,06	0,11 ± 0,19
PVD small	7,05 ± 5,62	7,91 ± 4,42	7,17 ± 6,87	7,03 ± 5,62	7,04 ± 3,87	8,19 ± 4,64 §
PVD other	0,28 ± 0,47°	0,78 ± 0,66	0,18 ± 0,15	0,30 ± 0,51*	0,80 ± 0,71	0,78 ± 0,67
PPV small	51,10 ± 36,92	51,92 ± 27,18	63,22 ± 54,04	49,08 ± 35,07	46,80 ± 23,40	53,54 ± 28,66 §
PPV other	5,10 ± 5,64°	12,56 ± 10,19	4,28 ± 3,28	5,24 ± 6,01*	14,19 ± 13,17	12,04 ± 9,45
MFI	1,61 ± 1,06	1,79 ± 0,89	1,92 ± 1,46	1,55 ± 1,03	1,51 ± 0,92	1,88 ± 0,88

° $p < 0,05$ im Vergleich mit Patienten ohne ANV, * $p < 0,05$ im Vergleich zu Patienten mit septischem MODS ohne neu aufgetretenes dialysepflichtiges ANV, § $p < 0,05$ im Vergleich zu Patienten mit koronarem MODS ohne ANV

Abkürzungen: ANV: akutes Nierenversagen, d0: Tag 0 (direkt nach Diagnosestellung), MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, n: Anzahl der Patienten, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density

4.5.3 Binär-logistische Regressionsanalyse bzgl. Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens

Weiterhin wird in der vorliegenden Studie die prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulation hinsichtlich des Auftretens eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens (dANV) mittels der binär logistischen Regressionsanalyse untersucht (siehe Tabelle 17). Dargestellt ist der exp(B) als Maß für die Odds Ratio und der entsprechende p-Wert als Maß für die Signifikanz. Man erkennt insbesondere im Gesamtkollektiv und bei Patienten mit septischem MODS, dass die Odds Ratios jeweils Werte <1 annehmen, was bedeutet, dass mit steigenden Mikrozirkulationswerten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens sinkt. Für die Gefäße mit einem Durchmesser >20 µm wird ein statistisch signifikantes Niveau erreicht.

Bei Patienten mit koronarem MODS ist kein relevanter Zusammenhang festzustellen, während bei septischen Patienten eine bessere Mikrozirkulation ein geringeres Risiko für ein dANV bedeutet.

Tabelle 17: Einfluss verschiedener Parameter der Mikrozirkulation an Tag 0 auf das spätere Auftreten eines neuen dialysepflichtigen Nierenversagens (univariate Analyse)

	MODIFY-MZ		koronares MODS		septisches MODS	
	Odds Ratio	p-Wert	Odds Ratio	p-Wert	Odds ratio	p-Wert
small perfused vessels [%]	0,988	0,667	1,01	0,651	0,993	0,499
medium perfused vessels[%]	0,769	0,014	0,701	0,357	0,776	0,028
PVDsmall	0,965	0,554	1,007	0,965	0,955	0,486
PVDother	0,186	0,016	0,048	0,296	0,219	0,037
PPVsmall	0,999	0,929	1,017	0,476	0,995	0,664
PPVother	0,891	0,011	0,875	0,294	0,893	0,024
MFI	0,818	0,519	1,526	0,57	0,693	0,306

Abkürzungen: APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CI: Konfidenzintervall, d0: direkt nach Diagnosestellung, exp(B): Effekt-Koeffizient, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density, SAPS: Simplified Acute Physiology Score

Um auch hier den Einfluss von potentiellen Confoundern zu untersuchen, wurde in einem nächsten Schritt das Regressionsmodell durch eine Multivariate Analyse für den APACHE II Score adjustiert (siehe Tabelle 18). Der Effekt im Gesamtkollektiv und bei septischem MODS, der bereits in der univariaten Analyse ersichtlich ist, wird nach Adjustierung noch verstärkt, so dass jetzt auch für Anzahl und Dichte der mittleren perfundierten Gefäße statistische Signifikanz erreicht wird. Bei den Patienten mit koronarem MODS kommt es nach der Adjustierung zu keiner wesentlichen Veränderung der Ergebnisse.

Tabelle 18: Einfluss verschiedener Parameter der Mikrozirkulation an Tag 0 auf das Auftreten eines neuen dialysepflichtigen Nierenversagens (multivariate Analyse unter Berücksichtigung des Confounders APACHE II-Score)

	MODIFY-MZ		koronares MODS		septisches MODS	
	exp(B)	p-Wert	exp(B)	p-Wert	exp(B)	p-Wert
small perfused vessels [%]	0,996	0,63	1,017	0,526	0,992	0,453
medium perfused vessels [%]	0,726	0,005	0,585	0,246	0,73	0,01
PVDsmall	0,964	0,551	1,031	0,872	0,954	0,482
PVDother	0,142	0,008	0,008	0,195	0,163	0,02
PPVsmall	0,999	0,901	1,026	0,372	0,995	0,617
PPVother	0,874	0,006	0,848	0,203	0,874	0,013
MFI	0,803	0,487	1,852	0,473	0,675	0,28

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall, d0: direkt nach Diagnosestellung, exp(B): Effekt-Koeffizient, MFI: Microvascular Flow Index, MODS: Multiorgandysfunktionssyndrom, PPV: Potential of Perfused Vessels, PVD: Perfused Vessel Density

5 Diskussion

5.1 Evaluation der Methodik

Wie in Abschnitt 1.8 erklärt, handelt es sich bei der Sidestream-Darkfield-Technik (SDF) um eine Weiterentwicklung des Orthogonal Polarization Spectral Imaging (OPS)¹¹⁸. Diese Technik wird heute regelhaft verwendet, um die Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten darzustellen. Jung et al. haben mit der SDF-Technik gezeigt, dass bei kardiogenem Schock die sublinguale Mikrozirkulation eingeschränkt ist¹²⁴. Im gleichen Jahr setzte der selbe Autor die SDF-Technik ein, um die sublinguale Mikrozirkulation bei Patienten mit kardiogenem Schock und intraaortaler Ballonpumpe bzw. unter extrakorporaler Membranoxygenierung zu untersuchen¹²⁵. Pranskunas et al. konnten mittels SDF-Technik nachweisen, dass die Mikrozirkulation von septischen Schweinen in mehreren Körperarealen wie sublingual, orbital und gastral eingeschränkt ist¹²⁶.

Neben der SDF-Technik gibt es weitere Methoden, die Mikrozirkulation zu messen. Für oberflächlich gelegene Areale gibt es die Kapillarmikroskopie mittels Lichtmikroskop. Diese wird vor allem am Nagelfalz angewendet¹²⁷. Insbesondere für Patienten mit Raynolds-Syndrom oder sklerosierenden Erkrankungen ist diese Methode gut etabliert¹²⁸⁻¹³⁰. Seit einiger Zeit benutzt man außerdem die Laser-Doppler-Technik, um die Mikrozirkulation zu untersuchen. Diese Technologie macht sich den Doppler-Effekt zunutze, um die Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen zu messen und ist als nicht-invasive Technik insbesondere für oberflächliche Gefäße geeignet¹²⁷. Die Laser-Doppler-Technik ist am besten für die Systemische Sklerose etabliert^{10,11}.

Alle bisher beschriebenen Techniken unterliegen der Limitation, dass sie nicht tief in das Gewebe vordringen können und ihre Anwendung daher entweder auf oberflächliche Areale beschränkt ist oder sie intraoperativ und damit invasiv Anwendung finden¹³¹. Außerdem bilden diese Techniken die Mikrozirkulation nur zweidimensional ab. Daher wurde eine Methode entwickelt, die die Mikrozirkulation dreidimensional darstellen kann: die photoakustische Methode. Sie nutzt die Absorption von Lichtenergie in einem Farbstoff im Gewebe, welche in ein akustisches Signal umgewandelt wird und so ein dreidimensionales Bild von der Verteilung des Farbstoffs im Gewebe generiert wird¹³². Dem Aspekt der höheren Eindringtiefe wird die Optische Kohärenztomographie gerecht, welche ein Bild analog zum sonographischen B-Bild generiert¹³². Die heutige Technologie, die im Vergleich mit anderen Verfahren die wenigsten Limitationen aufweist, ist die „Correlation Mapping Optical Coherence Tomography“ (cmOCT). Diese Technik kombiniert die Optische Kohärenztomographie mit dem Einsatz eines Lasers, sodass dreidimensionale Bilder mit größerer Eindringtiefe erzeugt werden können¹³².

Die in der vorliegenden Studie verwendete Sidestream-Darkfield-Technologie ist einerseits einfach am Patientenbett handhabbar, andererseits ist sie zur Anwendung an der oralen Mukosa gut etabliert und bildet damit den besten Kompromiss aus allen Alternativen. Da die Fragestellung dieser Studie weder eine dreidimensionale Abbildung noch eine hohe Eindringtiefe erfordert, ist die SDF-Technik hier eine adäquate Methode zur Darstellung der Mikrozirkulation.

2007 wurde eine internationale Konsensus-Konferenz abgehalten, um einen Standard zur Messung der Mikrozirkulation bei klinischen Untersuchungen zu vereinbaren¹²³. Die vorliegende Studie orientiert sich weitestgehend an dieser Publikation. De Backer et al. schlagen vor, auf Grund der Heterogenität der Mikrozirkulation pro Messzeitpunkt und –lokalisierung die Messung an fünf verschiedenen Orten durchzuführen. Die Ergebnisse dieser fünf Einzelmessungen werden gemittelt. Sollte es nicht möglich sein, fünf adäquate Messungen durchzuführen, reichen auch bereits drei Videosequenzen für eine adäquate Beurteilung aus. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden je drei Videosequenzen pro Messzeitpunkt ausgewertet und gemittelt. De Backer et al. empfehlen eine Mindestlänge der Videosequenzen von 20 Sekunden. Auf Grund der dabei entstehenden großen Datenmengen und der bei größerer Länge der Sequenz höheren Gefahr des Verwackelns wurde jedoch hiervon abweichend in der vorliegenden Studie eine Videolänge von fünf Sekunden analysiert.

Durch Druck auf das Gewebe können eventuell offene mikrozirkulatorische Gefäßabschnitte komprimiert und so von der Beurteilung ausgeschlossen werden. Bei der Untersuchung sollte darauf geachtet werden, dass mit minimalem Druck auf die Mukosa gearbeitet wird (s. Abschnitt 3.7.)¹³³. In der vorliegenden Studie wurde versucht, diesem Aspekt ausreichend Beachtung zu schenken, wobei eine genaue Erfassung dieses potentiellen Störfaktors (z.B. mittels integriertem Drucksensor) nicht möglich war.

In der Regel untersuchen die Autoren für klinische Fragestellungen die sublinguale Mikrozirkulation^{100,116,124,134–136}. In der vorliegenden Studie wurde auf diese Lokalisation verzichtet, da es sich beim eigenen Patientenkollektiv meist um intubierte Patienten handelte. Um die Lage des Tubus und damit die Beatmung des Patienten nicht zu gefährden und eine Kompression der Zunge zwischen Tubus und Messgerät zu vermeiden, wurden die Untersuchungen stattdessen im Vestibulum oris im Bereich des ersten Molaren durchgeführt.

5.2 Das untersuchte Patientenkollektiv

In der prospektiven, randomisierten MODIFY-Studie wurde die Wirkung von Ivabradin auf die Herzfrequenz bei Patienten in der Frühphase des MODS untersucht⁶⁹. Die eingeschlossenen Patienten wurden alle einer leitliniengerechte Standard-Intensivbehandlung zugeführt, in der Behandlungsgruppe erfolgte zusätzlich die Gabe der Prüfsubstanz Ivabradin über 4 Tage. Bei 51 der 70 in die MODIFY-Studie eingeschlossenen Patienten wurden Mikrozirkulationswerte erhoben, die Daten dieser Patienten stellen die Grundlage der hier vorliegenden Arbeit dar.

Alle erhobenen stetigen Parameter wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht, nominal skalierte Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson gegeneinander getestet.

Bevor eine detaillierte statistische Analyse vorgenommen wurde, sollte geprüft werden, ob das Patientenkollektiv, von dem Mikrozirkulationswerte vorliegen (MODIFY-MZ-Kollektiv), in wesentlichen Punkten vom gesamten MODIFY-Kollektiv abweicht (Tabelle 1). Es ist ersichtlich, dass in Bezug auf die analysierten Parameter keine relevanten Unterschiede zwischen dem MODIFY- und dem MODIFY-MZ-Kollektiv bestehen. Die Patientengruppen ähneln sich hinsichtlich Altersverteilung und Vorerkrankungen sowie in den erhobenen klinischen und paraklinischen Parametern, sodass angenommen werden kann, dass das MODIFY-MZ-Kollektiv das MODIFY-Kollektiv hinreichend abbildet.

Unterteilt man das MODIFY-MZ-Kollektiv in Patienten mit koronarem (n=11) bzw. septischem MODS (n=40), so kann man sehen, dass Patienten mit koronarem MODS signifikant häufiger an kardialen Risikoerkrankungen wie arterieller Hypertonie und Myokardinfarkt leiden, was als erwartungsgemäß angesehen werden kann. Weiterhin haben diese Patienten ein erhöhtes Troponin gegenüber septischen Patienten, auch dies ist auf die Genese des MODS als Folge von Myokardinfarkten zurückzuführen.

Patienten mit septischem MODS haben eine höhere Herzfrequenz sowie ein höheres CRP als Patienten mit koronarem MODS. Durch die systemische Inflammation wird das hohe CRP bedingt und die initial hyperdynamie Kreislaufsituation lässt die Herzfrequenz ansteigen. Weiterhin ist der pH-Wert bei septischen Patienten erniedrigt. Dies ist durch die eingeschränkte Gewebs-oxygenierung und die zytopathische Hypoxie zu erklären¹³⁷.

Weiterhin wurde das MODIFY-MZ-Kollektiv im Rahmen der vorliegenden Auswertung rückblickend in überlebende (ÜL, n=24) und versterbende (VS, n=27) Patienten sowie in Patienten mit

(n=25) und ohne (n=26) akutes dialysepflichtiges Nierenversagen (dANV) unterteilt. Die innerhalb von 28 Tagen versterbenden Patienten besitzen im Mittel ein statistisch signifikant höheres Alter als die überlebenden Patienten. Ältere Patienten haben durch ihre oft vorhandene Komorbidität und die zunehmende Vulnerabilität gegenüber Krankheitserregern und Umwelteinflüssen bekanntermaßen ein erhöhtes Risiko, Komplikationen eines Multiorgandysfunktionssyndroms zu entwickeln bzw. zu versterben. Nasa et al. wiesen beispielsweise nach, dass das Risiko an einer Sepsis zu versterben mit steigendem Alter zunimmt¹³⁸.

Der APACHE II-Score ist bei den später Versterbenden bereits zu Beginn der Studie im Mittel drei Punkte höher als bei den Überlebenden, was Ausdruck einer höheren Krankheitsschwere der VS ist. Gleiches gilt für den SAPS II-Score mit einem Punktunterschied von im Mittel 8 Punkten.

Zusammengefasst bleibt zu berücksichtigen, dass die versterbenden Patienten in der vorliegenden Studie etwas älter und bereits zu Studienbeginn schwerer krank sind als die überlebenden Patienten; dieser Befund kann als erwartungsgemäß angesehen werden. Hinsichtlich anderer klinischer und paraklinischer Parameter sind beide Gruppen miteinander vergleichbar.

Bei einer Unterscheidung hinsichtlich eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens fällt auf, dass die allgemeinen Patientendaten, die Daten zur Anamnese sowie klinische und paraklinische Parameter in beiden Untergruppen gleich verteilt sind. Die Patienten sind vergleichbar bezüglich Alter und Krankheitsschwere, erkennbar anhand des APACHE II-Scores. Auffällig sind ein numerisch erhöhter systolischer und mittlerer arterieller Blutdruck bei Patienten ohne akutes dialysepflichtiges Nierenversagen sowie erhöhte CRP-Werte bei Patienten mit dANV. Auch das Kreatinin ist bei Patienten mit späterer Dialysepflicht bereits zu Studienbeginn erhöht, was auf eine renale Vorschädigung oder aber eine bereits nachweisbare akute Nierenschädigung zu erklären ist.

5.3 Die Mikrozirkulation bei Patienten in der Frühphase eines Multiorgandysfunktionssyndroms

Das zentrale Anliegen der vorliegenden Studie besteht in der Charakterisierung der Mikrozirkulation von Patienten in der Frühphase eines MODS. Sowohl für das MOD_IF_Y-MZ-Kollektiv als auch jeweils für Patienten mit koronarem bzw. septischem MODS werden jeweils Mittelwert und Standardabweichungen zu beiden Messzeitpunkten bestimmt (Tabelle 4). Die Gruppen untereinander werden mit t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Ob es statistisch signifikante Veränderungen der Mikrozirkulation innerhalb der verschiedenen Gruppen im Verlauf von 96 Stunden gibt, wird mit dem t-Test für verbundene Stichproben geprüft.

Patienten mit koronarem MODS haben direkt nach Diagnosestellung im Trend einen höheren Anteil an perfundierten Mikrozirkulations-Gefäßen als Patienten mit septischem MODS. Die Dichte der perfundierten Gefäße (PVD) sowie der als semiquantitativer Marker für den Fluss geltende Microvascular Flow Index (MFI) sind hingegen bei Patienten mit septischem MODS stärker ausgeprägt als bei Patienten mit koronarem MODS. Die gleichen Zusammenhänge gelten für den Vergleich zwischen koronarem und septischem MODS nach 96 Stunden (d4). Für all diese Zusammenhänge wird ein statistisch signifikanter Zusammenhang jedoch verfehlt. Eine mögliche Ursache hierfür ist die kleine Fallzahl an Patienten mit koronarem MODS (n=9).

Schaut man sich den Verlauf der Mikrohämodynamik über einen Zeitraum von 96 Stunden an, so fällt auf, dass alle mikrohämodynamischen Parameter mit Ausnahme des Anteils der perfundierten Gefäße mit einem Durchmesser $> 50 \mu\text{m}$ nach 96 Stunden stärker ausgeprägt sind als direkt nach Diagnosestellung, d.h. das bei den Patienten eine Verbesserung der Mikrozirkulation im Zeitverlauf zu beobachten ist. Dies gilt sowohl im MODIF-Y-MZ-Kollektiv als auch in den beiden Subgruppen von Patienten mit koronarem oder septischem MODS. Allerdings wird diese Betrachtung dadurch beeinträchtigt, dass einige Patienten vor dem zweiten Messzeitpunkt versterben und daher nicht in die Berechnung eingehen. Dies kann somit einen zu starken Anstieg der Werte nach 96 Stunden vortäuschen.

Die Literatur beschreibt, dass bei septischen Patienten die Mikrozirkulation eingeschränkt ist^{98,102-105}. Die vorliegende Arbeit kann diesen Zusammenhang nicht direkt prüfen, da kein Vergleich zu gesunden Patienten vorliegt. Die vorliegenden Daten beziehen sich alle auf kritisch kranke Patienten in der Frühphase eines Multiorgan dysfunktionssyndroms, eine vergleichbare Kontrollgruppe ist nicht Teil der eigenen Arbeit. Es ist davon auszugehen, dass gesunde Patienten im Allgemeinen eine bessere Mikrozirkulation aufweisen als kritisch kranke Patienten. Ein Vergleich macht demnach nur Sinn, wenn man ähnlich kranke bzw. ähnlich gesunde Patienten heranzieht. Die vorliegende Studie beschäftigt sich ausschließlich mit kritisch kranken Patienten, sodass ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe unmöglich wird. Des Weiteren bedienen sich alle vorliegenden Studien der sublingualen Mikrozirkulation. Auch dies macht diese Arbeiten mit der vorliegenden Studie eingeschränkt vergleichbar, da hier die Schleimhaut im Vestibulum oris untersucht worden ist.

Grundsätzlich ist die Frage zu stellen, ob die mikrozirkulatorischen Parameter in jeder Situation tatsächlich die physiologisch relevante Mikrozirkulation abbilden oder ob es beispielsweise in einer Sepsis durch die Eröffnung von Shunts, die jedoch keine nutritive Perfusion gewährleisten, zu einer scheinbaren Verbesserung der Mikrozirkulation kommen kann. Buwalda et al. haben

gezeigt, dass eine solche Eröffnung von Shuntverbindungen in einer Sepsis keine Seltenheit darstellt¹⁰⁵. Diese Shunts umgehen das eigentliche Kapillarbett und tragen daher nicht zu einer Verbesserung der Gewebsversorgung mit Sauerstoff bei. Die Shunts könnten jedoch die angehobene Dichte und auch den angehobenen Fluss nach 96 Stunden erklären, wenn man davon ausgeht, dass die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt weiter fortgeschritten ist und sich die oben beschriebenen Shunts im Verlauf öffnen.

De Backer et al. konnten zeigen, dass die Mikrozirkulation in der frühen Phase einer Sepsis stärker eingeschränkt ist als in späteren Phasen¹³⁹. Bei 252 Patienten mit einer schweren Sepsis wurde mittels OPS- oder SDF-Technik 16 und 69 Stunden nach Diagnosestellung die Mikrozirkulation gemessen. Die Autoren betrachteten alle Gefäße mit einem Durchmesser $< 20 \mu\text{m}$, PPVsmall (63% nach 16 Stunden, 74% nach 69 Stunden) sowie der MFI (2,0 nach 16 Stunden, 2,5 nach 69 Stunden) waren nach 96 Stunden besser ausgeprägt als nach 16 Stunden. Die Heterogenität der perfundierten Gefäße nahm mit der Zeit hingegen ab (36% nach 16 Stunden, 26% nach 69 Stunden). Dies stimmt mit den Daten der vorliegenden Studie überein. Die Verbesserung der Mikrozirkulation im Verlauf von 96 Stunden kann mit der eingeleiteten Therapie zusammenhängen und gleichsam als Therapieerfolg der Intensivtherapie gewertet werden. Als Teil der Standardbehandlung wird bei kritisch Kranken eine rasche Stabilisierung der Hämodynamik angestrebt⁵⁷, wobei bekannt ist, dass eine Verbesserung der Makrozirkulation nicht zwingend eine Verbesserung der Mikrozirkulation nach sich zieht^{116,135,140}. Dennoch wurde zwischen beiden Messzeitpunkten die Therapie für die Patienten optimiert, was mit einem positiven Effekt auf die Mikrozirkulation verbunden war.

Eine weitere Erklärung für den Anstieg der mikrohämodynamischen Parameter nach 96 Stunden bietet der Selektionsbias. Viele Patienten mit einem schweren Multiorgandysfunktionssyndrom versterben innerhalb der ersten Krankheitstage³, in der vorliegenden Studien sind dies 9 Patienten. Die am schwersten erkrankten Patienten, bei denen auch die Mikrozirkulation am stärksten eingeschränkt ist, versterben teilweise vor dem zweiten Messzeitpunkt (d.h. innerhalb von 96 Stunden) und entziehen sich damit der Verlaufsbeurteilung. Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass die APACHE II-Werte am zweiten Messzeitpunkt (nach 96 Stunden) unter den Werten direkt nach Diagnosestellung liegen (s. Tabelle 1), was allerdings auch als Therapieeffekt gewertet werden kann. Zusammengefasst erkennt man in der vorliegenden Studie bei Patienten in der Frühphase eines septischen oder koronaren MODS eine Verbesserung der Mikrozirkulation innerhalb von 96 Stunden, welche mit einer Reduktion der klinischen Scores (APACHE II und

SAPS II) einhergeht. Ein Vergleich der Werte mit einer gesunden Kontrollgruppe ist aufgrund des Studiendesigns und fehlender publizierter Werte nicht möglich.

5.4 Korrelation zwischen Makro- und Mikrozirkulation

Betrachtet man die Korrelation von makro- und mikrozirkulatorischen Parametern im MODIFY-MZ-Kollektiv (Tabelle 2), so ist festzustellen, dass sich im Studienkollektiv kein überzeugender Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Makrozirkulation finden lässt.

Gruppiert man die Patienten in Überlebende und Versterbende (Tabelle 3 und 4), so findet sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck und der Dichte der perfundierten kleinen Gefäße (PVDsmall) bei den überlebenden Patienten. Unter versterbenden Patienten findet sich dieser Zusammenhang nicht. Auch Parameter wie Herzzeitvolumen oder Herzindex haben keinen relevanten Einfluss.

Der o.g. Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der Mikrozirkulation innerhalb der Subgruppe der überlebenden Patienten ist kritisch zu hinterfragen. Ausgehend von der Annahme, dass bei überlebenden Patienten der Zustand des Kreislaufs eher dem physiologischen Normalzustand gleicht als bei Versterbenden, ergeben sich zwei alternative Erklärungsansätze: entweder führt eine Drosselung der Mikrozirkulation zu einer Stabilisierung des Blutdrucks, d.h. es wird der Effekt der intakten Kreislaufzentralisation bei erhaltenem Ansprechen des Gefäßsystems auf (endo- und exogene) Vasopressoren sichtbar. Andererseits könnte ein hoher Blutdruck auch eine niedrigere Mikrozirkulation im Sinne einer primär gestörten Regulation nach sich ziehen. Bezieht man den Aspekt mit ein, dass bei Versterbenden keine Korrelation zu beobachten ist, kann man daraus die Hypothese ableiten, dass bei diesen Patienten die Kopplung zwischen Blutdruck und Mikrozirkulation verloren geht und dies eine mögliche Ursache für das tödliche Kreislaufversagen darstellt. Konfirmatorische Studien zu dieser Thematik stehen allerdings derzeit noch aus.

Eine stabile makrohämodynamische Situation geht nicht unbedingt mit einer guten Mikrohämodynamik und damit Sauerstoffversorgung des Gewebes einher, eine adäquate Mikrohämodynamik ist jedoch für den klinischen Verlauf und die Prognose des Patienten entscheidend^{96,98,141}. Verschiedene Autoren konnten in der Vergangenheit zeigen, dass die Mikrozirkulation nur bedingt mit den makrozirkulatorischen Parametern korreliert⁹⁸⁻¹⁰⁰. Dies stimmt im Wesentlichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Wiessner et al. konnten beispielsweise eine eingeschränkte Korrelation zwischen der mit dem PiCCO-System gemessenen Makrozirkulation (intrathorakaler Blutvolumen-Index, Extravasaler Lungenwasser-Index, Herzzeitvolumen,

Herzindex und systemischer vaskulärer Widerstand) und der mit OPS-Technik gemessenen Dichte der Gefäße mit einem Durchmesser $< 25 \mu\text{m}$ sowie $> 25 \mu\text{m}$ bei sieben chirurgischen Intensivpatienten mit schwerer Sepsis und MODS nachweisen¹³⁴. Fang et al. verglichen buccale Mikrozirkulation und Makrozirkulation bei Patienten mit septischem und hämorrhagischem Schock. Auch sie zeigten, dass die Makrozirkulation nicht zuverlässig die Mikrozirkulation widerspiegeln kann. Bei septischem Schock war die Mikrozirkulation stärker eingeschränkt und stärker entkoppelt von der Makrohämodynamik als beim hämorrhagischen Schock. Sie erklären das damit, dass eine hämodynamische Stabilisierung beim hämorrhagischen Schock sowohl die Makro- als auch die Mikrohämodynamik verbessert, da hier weitestgehend ein Volumenverlust die Ursache darstellt, während beim septischen Schock die Alteration der Mikrozirkulation unabhängig von der Makrohämodynamik pathogenetische Relevanz hat¹⁴².

Für die genannte Hypothese, dass Makro- und Mikrohämodynamik nicht zwingend miteinander korrelieren, spricht auch die Tatsache, dass eine therapeutische Verbesserung der Makrozirkulation nicht zwingend zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation führt. Boerma et al. zeigten, dass Nitroglycerin, welches bei akutem Koronarsyndrom gut für die Therapie evaluiert ist und die Makrohämodynamik signifikant verbessern kann, keinen Einfluss auf die sublinguale Mikrozirkulation hat¹¹⁶. Morelli et al. konnten zeigen, dass die Behandlung mit Vasopressoren zwar die Makrohämodynamik bei kritisch kranken Patienten stabilisiert, jedoch die Mikrozirkulation unbeeinflusst lässt¹³⁵. Ince et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen¹⁴³. Thooft et al. fanden andererseits, dass systemisch verabreichtes Noradrenalin die Mikrohämodynamik bei septischen Patienten verbessern konnte¹⁴⁴.

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass bei kritisch kranken Patienten Veränderungen der Makrohämodynamik nicht zwangsläufig auch die Mikrozirkulation immer erreichen. Es bleibt abzuwarten, ob durch verbesserte Diagnostik und Therapien ein Weg gefunden werden kann, die Mikro- und Makrozirkulation therapeutisch gleichsinnig zu beeinflussen. Unter der Annahme, dass die Mikrozirkulation stärker mit dem klinischen Verlauf korreliert als die Makrozirkulation^{98–100}, könnte dies die Prognose der kritisch kranken Patienten möglicherweise verbessern.

5.5 Mikrozirkulation bei Überlebenden und Versterbenden bzw. bei Patienten mit und ohne akutes dialysepflichtiges Nierenversagen

Allgemein ist erkennbar, dass die überlebenden Patienten im Trend eine bessere Mikrohämodynamik aufweisen als später versterbende Patienten. Eine Alteration der Mikrozirkulation stellt

einen wesentlichen pathogenetischen Faktor bei einer Sepsis dar (s. Abschnitt 1.8.2.). Daher ist es naheliegend, dass das Ausmaß der Einschränkung der Mikrozirkulation mit dem Schweregrad der Sepsis und damit mit der Wahrscheinlichkeit zu versterben korreliert.

Bei Patienten, bei denen im Verlauf ein akutes dANV auftritt, lässt sich bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine stärkere Einschränkung der Mikrohämodynamik feststellen im Vergleich zu Patienten, die kein dANV entwickeln. Für den Anteil und die Dichte der perfundierten Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede.

Prinzipiell lässt sich in der vorliegenden Studie die Ursache des MODS in koronar bzw. septisch aufteilen. Innerhalb dieser Untergruppen wurde analysiert, inwiefern sich die Mikrozirkulation bei Überlebenden und Versterbenden bzw. bei Patienten mit und ohne dANV unterscheidet.

Beim septischen MODS zeigen die später versterbenden Patienten beim Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Mikrozirkulationsparameter wie PVD oder PPV eine stärkere Einschränkung der Mikrozirkulation als die überlebenden Patienten. Auch bei Verwendung des binär-logistischen Regressionsmodells erkennt man den Trend, dass innerhalb der Patientengruppe mit septischem MODS eine stärkere Einschränkung der Mikrozirkulation mit einem höheren Letalitätsrisiko verbunden ist.

Patienten mit septischem MODS, die zusätzlich ein dANV entwickeln, haben insbesondere bei den Gefäßen mit einem Durchmesser $>20 \mu\text{m}$ die größere Dichte sowie den größeren Anteil an perfundierten Gefäßen als Patienten mit septischem MODS ohne ein dANV.

In Abschnitt 5.3 wurde bereits diskutiert, dass die Mikrozirkulation laut aktueller Literatur bei septischen Patienten eingeschränkt ist^{1,96–98}. Weiterhin hat eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation einen Einfluss auf die Prognose der Patienten. Hernandez et al. haben gezeigt, dass anhand der Mikrozirkulation eine Einschätzung des Krankheitsschweregrades von Intensivpatienten im septischen Schock möglich ist und dass mikrohämodynamische Indices eng mit der klinischen Prognose der Patienten korreliert sind¹⁴⁵. Weiterhin konnte er bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigen, dass insbesondere die Dichte der perfundierten Gefäße jeglicher Größe mit Organdysfunktion und Morbidität korreliert. Außerdem wies er nach, dass unter Patienten mit hohen Vasopressor-Dosierungen und mit hohen Laktat-Spiegeln die Wahrscheinlichkeit einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion höher ist¹⁴⁶. De Backer et al. betonen die Bedeutung des Anteils der perfundierten Gefäße mit einem Durchmesser $< 20 \mu\text{m}$ (PPVsmall). Dieser Parameter sei stärker als die konventionellen makrohämodynamischen Parameter mit der Prognose des Patienten verknüpft und seine Einschränkung sei ein unabhängiger

Prediktor des Überlebens¹³⁹. Die zitierten Studien sind nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Meist beziehen sie sich auf eine schwere Sepsis oder den septischen Schock, ein MODS wird nicht konkret untersucht.

Die Mikrozirkulation bei akutem septischem Nierenversagen ist ein Thema, mit dem sich in jüngerer Zeit mehr und mehr Autoren beschäftigen. Man geht davon aus, dass circa die Hälfte aller septischen Patienten auf einer Intensivstation ein akutes Nierenversagen entwickelt und dass diese Komplikation einen Risikofaktor für Morbidität und Mortalität darstellt¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Dabei hängt die klinische Prognose des Patienten mehr von der Grunderkrankung ab als von den Komplikationen einer Nierenersatztherapie¹⁵⁰.

Bouglé et al. beschreiben die Sepsis als eine der Hauptursachen für ein dANV bei kritisch kranken Patienten¹⁵¹. Sie beobachteten, dass eine Sepsis-induzierte Schädigung der Mikrozirkulation einen Anstieg des renalen Gefäßwiderstands zur Folge hat, was wiederum ein dANV begünstigt. Auch Dirkes et al. sehen die schwere Sepsis und den septischen Schock als hauptverantwortlich für ein akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten und fordern eine adäquate und schnelle Sepsis-Therapie zur Prävention¹⁵². Le Dorze et al. betonen die Wichtigkeit des Monitorings der renalen Perfusion einschließlich der Mikrozirkulation mittels Doppler-Untersuchungen, da die Einschränkung dieser bei kritisch kranken Patienten eine erhöhte Mortalität bedingt¹⁵³. Holthoff et al. verwendeten erfolgreich einen Phosphodiesterase 4-Hemmer (Rolipram), um die Mikrozirkulation bei Sepsis-induziertem Nierenversagen bei Mäusen zu verbessern¹⁵⁴. Dies konnte eine zunächst eingeschränkte Perfusion der renalen Kapillaren normalisieren. Die Mikrozirkulation wurde hierbei mit intravitaler Videomikroskopie gemessen. Benes et al. haben die renale Mikrozirkulation mittels Laser-Doppler bei Tieren mit septischem dANV untersucht¹⁴⁷. Dazu haben sie bei Schweinen künstlich eine Sepsis induziert und das Auftreten eines dANV abgewartet. Bei allen Tieren mit einer Sepsis war die Mikrozirkulation gegenüber gesunden eingeschränkt, es gab jedoch keinen Unterschied in der Mikrozirkulation zwischen Schweinen mit und ohne dANV. Dies bestätigt eine Alteration der Mikrozirkulation bei Sepsis, impliziert aber, dass die Mikrozirkulation keinen zwingenden Einfluss auf das Auftreten eines dANVs hat.

Das dANV ist eine typische Komplikation einer Sepsis, und ein dANV andererseits bedingt ein erhöhtes Infektionsrisiko¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Dass bei septischen Patienten mit dANV die Mikrozirkulation stärker eingeschränkt ist als bei septischen Patienten, die kein dANV entwickelt haben, erscheint plausibel. Zum Einen kann die Hypothese aufgestellt werden, dass eine eingeschränkte Mikrozirkulation per se das Auftreten eines akuten Nierenversagens begünstigen kann. Man kann sich

andererseits aber auch fragen, ob durch die bei einem akuten Nierenversagen gebildeten Urämietoxine¹⁵⁸, durch andere im Rahmen des Organversagens ablaufende Prozesse oder auch durch die Nierenersatztherapie¹⁵⁹ die Mikrozirkulation zusätzlich geschädigt wird. Santesson et al. haben beispielsweise demonstriert, dass die Mikrozirkulation bei Patienten im Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz während einer Dialyse schlechter wird¹⁶⁰. Sie nutzten hierbei die Laser- Doppler-Technik.

Septische Patienten mit akutem Nierenversagen haben in der hier vorgestellten Studie weniger perfundierte Gefäße mit einem Durchmesser $< 20 \mu\text{m}$, dafür haben sie mehr Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ im Vergleich mit Patienten mit koronarem MODS und dANV. Möglicherweise kann dies so erklärt werden, dass in einer Sepsis insbesondere der Anteil der kleinen Gefäße reduziert ist. Reduziert sich deren Anteil, steigt in der Konsequenz relativ der Anteil der größeren Gefäße an. Bei Patienten, die im Verlauf kein dANV entwickelt haben, ist das Ergebnis genau umgekehrt, hier teilweise statistisch signifikant (s.o.).

Bei Patienten mit koronarem MODS verhält es sich anders. Betrachtet man überlebende und versterbende Patienten, so imponiert der oben genannte Zusammenhang eher gegenläufig und damit paradox, d.h. später versterbende Patienten mit koronarem MODS haben eine (scheinbar) bessere Mikrozirkulation als die Überlebenden. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte jedoch in dem in Kapitel 5.4 beschriebenen Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und der Mikrozirkulation gesucht werden: sollte es so sein, dass eine kompensatorische Drosselung der Mikrozirkulation im Sinne einer Kreislaufzentralisation eine Stabilisierung des Blutdrucks bedingt und entsprechend bei versterbenden Patienten diese Kopplung verloren geht, so wären die vorliegenden Ergebnisse plausibel.

Bei Patienten mit koronarem MODS lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne dANV ermitteln. Im Trend haben die Patienten mit koronarem MODS, die im Verlauf ein dANV entwickeln einen höheren Anteil und eine höhere Dichte an perfundierten Gefäßen mit einem Durchmesser $< 20 \mu\text{m}$.

Für den kardiogenen Schock ist ein Zusammenhang zwischen Mikrohämodynamik und Prognose beschrieben: Fukunaga et al. haben nachgewiesen, dass eine eingeschränkte Mikrohämodynamik bei Patienten im kardiogenen Schock mit einer schlechten klinischen Prognose korreliert¹⁶¹. Allerdings analysierten die Autoren einen Index des mikrozirkulatorischen Widerstands (IMR), der sich als Produkt aus distalem kapillären Perfusionsdruck und dem Fluss berechnet. Patienten mit einem Index < 37 hatten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden kar-

dialen Ereignisses. Dies allerdings ist nur eingeschränkt mit der vorliegenden Studie zu vergleichen, da nicht Patienten mit MODS thematisiert werden. Insgesamt muss bei den eigenen Daten sehr kritisch berücksichtigt werden, dass die betrachtete Fallzahl nur sehr klein ist ($n=9$) und so möglicherweise vorhandene Effekte unentdeckt bleiben.

Zusammenfassend haben Patienten in der Frühphase eines MODS, die im Verlauf ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen entwickeln, eine schlechtere Mikrozirkulation als Patienten, bei denen sich nicht die Notwendigkeit zur akuten Nierenersatztherapie ergibt. Dies kann nicht durch Unterschiede in der Krankheitsschwere erklärt werden, da die zugrundeliegenden APACHE II – und SAPS II-Scores vergleichbar sind.

5.6 Prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulation hinsichtlich 28-Tage-Überleben sowie Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens

Um die prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulationsparameter hinsichtlich des 28-Tage-Überlebens bzw. des Auftretens eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens weiter zu überprüfen, wurde eine binär logistische Regressionsanalyse angewendet. Der hierbei ermittelte Regressionskoeffizient ($\exp(B)$) ist ein Maß für die Odds Ratio, also das Chancenverhältnis zwischen zwei Gruppen. $\exp(B)$ ist ein Maß für die Effektstärke, während der p-Wert ein Maß für die Signifikanz ist (s. Tabelle 13+14 und 17+18). Die binär logistische Regression wird eingesetzt, um Prognosen bzw. Wahrscheinlichkeitsänderungen für dichotom ausgeprägte abhängige Variablen zu berechnen (z.B. Überleben bzw. Neuauftreten eines dANV). Die Analyse sucht nach einer Gleichung, mit der die abhängige dichotome Variable durch mehrere unabhängige Variablen abgebildet werden kann. Es wird mathematisch geschätzt, wie sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine Ausprägung der abhängigen Variable eintritt, verändert, wenn sich die unabhängigen Variablen (Regressoren) verändern¹⁶². In der vorliegenden Studie stellen das 28-Tage-Überleben bzw. das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens die abhängige Variable und die Mikrozirkulationsparameter die Regressoren dar. $\exp(B)$ sagt also aus, wie sich die Wahrscheinlichkeit, zu überleben, verändert, wenn sich der Wert der mikrohämodynamischen Parameter verändert. Erhält man für den Regressionskoeffizienten den Wert „1“, so verändert sich die Wahrscheinlichkeit, zu überleben bzw. ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen zu entwickeln bei einer Änderung der Mikrozirkulationswerte nicht, was gleichbedeutend damit ist, dass die Regressoren keinen Einfluss auf die abhängige Variable haben.

Betrachtet man nun die Regressionskoeffizienten im MODI_FY-MZ-Kollektiv im Hinblick auf den Endpunkt 28-Tage-Überleben, so sieht man, dass für die Mikrozirkulationsparameter immer Werte >1 erzielt werden. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, zu überleben, mit steigenden Mikrozirkulationswerten zunimmt. Statistisch signifikante Werte werden dabei jedoch nicht erreicht. Weiter wurden mögliche Confounder überprüft, deren Einfluss zunächst einzeln ermittelt wurde. Ausgehend davon, dass die versterbenden Patienten statistisch signifikant älter sind als die überlebenden Patienten und dass der Schweregrad der Erkrankung Einfluss auf das Überleben des Patienten hat, wurde der APACHE II-Score als mögliche Störvariable ermittelt. Für diesen Confounder wurde erwartungsgemäß ein Regressionskoeffizient $<1,0$ ermittelt, was bedeutet, dass mit steigendem Alter und zunehmender Krankheitschwere (höhere Punktwerte in den klinischen Scores) die Wahrscheinlichkeit, zu überleben, sinkt. Zusätzlich wurde der Einfluss der Ätiologie des MODS (koronar oder septisch) untersucht. Hier erhält man einen Regressionskoeffizienten von 2,368, was bedeutet, dass die Art des MODS einen starken Einfluss hat. Prognostisch gesehen ist ein septisches MODS für den Patienten mit einem höheren Sterberisiko verbunden als ein koronares MODS. Unter Berücksichtigung der Confounder wird der beobachtete Effekt schwächer.

Weiterhin gilt, dass mit steigenden Mikrozirkulationswerten im MODI_FY-MZ-Kollektiv die Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten eines dANVs sinkt. Für Anteil und Dichte der Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ werden dabei statistisch signifikante Werte erreicht. Dieser Effekt tritt nach Berücksichtigung der Confounder noch besser hervor.

Anders stellt sich das Bild bei Patienten mit koronarem MODS dar. Hier liegen die Regressionskoeffizienten unter Eins, was bedeutet, dass mit steigenden Mikrozirkulationswerten die Wahrscheinlichkeit, zu überleben, sinkt. Dies scheint durch den Confounder überlagert, denn nach Einbezug dieser kann man auch für Patienten mit koronarem MODS die Aussage treffen, dass mit steigenden Mikrozirkulationsparametern die Wahrscheinlichkeit zu überleben steigt. Statistische Signifikanz wird nicht erreicht. Weiterhin zeigen die Daten bei Patienten mit koronarem MODS in der vorliegenden Studie keinen Einfluss der Mikrozirkulation auf das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens. Das bedeutet, dass sich in der vorliegenden Studie kein Einfluss der Mikrozirkulation auf die Prognose von internistischen Intensivpatienten in der Frühphase der koronaren MODS nachweisen lässt.

In vorangehenden Abschnitten wurde der Einfluss der Mikrozirkulation auf die Prognose von kritisch kranken Patienten in der Frühphase eines MODS bereits ausführlich diskutiert. In jünger-

ter Zeit hat die Zahl der Studien, die sich mit ähnlichen Themen auseinandergesetzt, rapide zugenommen (Übersicht in¹⁶³). Vellinga et al. haben für chirurgische Patienten gezeigt, dass eine Schädigung der Mikrozirkulation eng mit der Prognose der Patienten assoziiert ist¹⁶⁴. Top et al. haben die prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulation hinsichtlich des Überlebens bei pädiatrischen septischen Patienten untersucht und dabei einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter Mikrozirkulation und Wahrscheinlichkeit, zu versterben, ermittelt¹⁶⁵. Zhao et al. haben bei Patienten mit schwerer Sepsis den Anteil der perfundierten Gefäße (PPV) mit dem Überleben korreliert und dabei eine negative Korrelation nachweisen können¹⁶⁶. Auch für das koronare MODS konnte gezeigt werden, dass eine Einschränkung der Mikrozirkulation mit einer ungünstigen Prognose korreliert¹⁶¹.

Zusammengefasst findet sich in den eigenen Untersuchungen nur im Trend eine zunehmende Überlebenschance mit steigender Mikrozirkulation. Dieser Effekt ist bei septischem MODS größer als bei koronarer Ursache.

Die Pathogenese und molekularen Abläufe im Rahmen eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens bei kritisch kranken Patienten sind auch heute noch in großen Teilen unverstanden¹⁴⁷. Insbesondere das Wissen über die Rolle der Hämodynamik ist limitiert^{167,168}. Aktuelle Studien beschäftigen sich eher mit dem Einfluss von makrohämodynamischen anstelle von mikrohämodynamischen Parametern. Chen et al. haben gezeigt, dass ein erhöhter zentralvenöser Druck (ZVD) die Mortalität unter Patienten mit dANV erhöhen kann und dass daher ein exzessiv erhöhter ZVD vermieden werden soll¹⁶⁹. Auch Legrand et al. ermittelten ein höheres Risiko für ein dANV bei Patienten mit einem erhöhten ZVD, konnten jedoch für andere hämodynamische Parameter keine Assoziation mit dem Auftreten eines ANV feststellen¹⁶⁸. Poukkanen et al. fanden heraus, dass Patienten mit einem niedrigen mittleren arteriellen Druck eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten des akuten Nierenversagens zeigen¹⁶⁷. Valide Daten zur prognostischen Aussagekraft oraler mikrohämodynamischer Parameter bezüglich des Auftretens eines akuten dialysepflichtigen dANVs fehlen bislang jedoch. Es liegen lediglich Daten zur renalen Mikrozirkulation vor, die zeigen, dass das Ausmaß deren Einschränkung mit der Prognose korreliert^{153,154}.

Die eigenen Ergebnisse belegen, dass die Messung der oralen Mikrozirkulation durchaus Rückschlüsse in Bezug auf das Auftreten eines dANVs bei Patienten in der Frühphase des Multiorgan-dysfunktionssyndroms gestattet – wenngleich nur in begrenztem Umfang. Insbesondere gilt das für Patienten mit einem septischen MODS und für Gefäße mit einem Durchmesser > 20 µm. Für

Patienten mit koronarem MODS kann aufgrund der geringen Fallzahl keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Wie bereits erwähnt wurde, beziehen sich mehrere Studien in der Literatur bei der Beurteilung der Mikrozirkulation mittels SDF-Technik zumeist auf eine Untersuchung der Perfusion der Gefäße mit einem Durchmesser $< 20 \mu\text{m}$. In der vorliegenden Studie sind die Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ allerdings in Bezug auf die Vorhersage eines dANV von größerer Bedeutung, wobei die beschriebenen Effekte im Trend bei Gefäßen jeglicher Größe beobachtet werden können. Es stellt sich daher die Frage, ob die Alteration mittelgroßer Gefäße in Bezug auf die Nierenfunktion eine größere Rolle spielt als bisher angenommen.

Zusammengefasst sinkt mit besserer Mikrozirkulation die Wahrscheinlichkeit, ein dANV zu entwickeln, dies ist unabhängig vom Krankheitsschweregrad. Die Daten sprechen insbesondere für eine Bedeutung der Perfusion der Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$.

5.7 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie unterliegt verschiedenen Limitationen. Trotz aller Bemühungen, das Vorgehen bei der Messung der Mikrozirkulation zu standardisieren, lässt sich ein gewisses Maß an Subjektivität bei der Erfassung der Parameter nicht völlig verhindern. So muss der Untersucher beispielsweise entscheiden, ob er einem Gefäß „keinen Fluss“ oder aber „intermittierenden“ bzw. „kontinuierlichen Fluss“ zuordnet¹²³. Dieser Eindruck kann zwischen verschiedenen Untersuchern variieren und somit das Endergebnis beeinflussen. Allerdings haben Hubble et al. eine Interobserver-Analyse für Messungen mit der Sidestream Darkfield-Technik durchgeführt und kamen zu dem Ergebnis, dass die Mikrozirkulationswerte zwischen verschiedenen Untersuchern nur leicht variieren¹⁷⁰. Also ist zu vermuten, dass der Effekt auch in der vorliegenden Studie eher als gering einzuschätzen ist.

Weiter zu beachten ist die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie nur begrenzte Patientenzahlen untersucht wurden. Kleine Fallzahlen können tatsächlich vorhandene Effekte statistisch verschleiern. So sind insbesondere die Fallzahlen von Patienten mit koronarem MODS sehr gering. Eine ähnliche Studie mit größeren Fallzahlen müsste angestrebt werden, um eventuell vorhandene Effekte, die durch die kleinen Fallzahlen verborgen werden, besser hervorzuheben.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Beurteilung der Mikrozirkulation an sich. De Backer et al. empfehlen die Betrachtung von mindestens drei, optimal fünf Videosequenzen zu je 20s Länge¹²³. Aus technischen Gründen wurden in der vorliegenden Studie pro Messzeitpunkt je drei Videosequenzen von fünf Sekunden Länge analysiert, was somit unterhalb dieser Empfehlungen liegt.

Dies könnte Einfluss auf das Endergebnis, insbesondere auf die Beurteilung des Flusses (Microvascular Flow Index, MFI) haben; hat jedoch den Vorteil, dass es zu weniger Verschiebungsartefakten kommt. Die Analyse-Software muss die Videosequenz zunächst stabilisieren. Dazu analysiert sie, inwieweit das Bild in Richtung x- und y-Achse vom Ursprungsbild abweicht. Ist die Abweichung zu groß, wird die Videosequenz als nicht auswertbar bewertet und die Auswertung gestoppt. Mit wachsender Länge der Videosequenz werden größere Abweichungen riskiert. So wird in dieser Studie die zu analysierende Länge von fünf Sekunden als akzeptabler Kompromiss zwischen der Empfehlung und technischen Umsetzbarkeit betrachtet.

Weiterhin muss die Möglichkeit von Druckartefakten berücksichtigt werden. Das Aufsetzen des Videokapillarmikroskops auf die Schleimhaut kann, wenn mit Druck ausgeführt, Gefäße verschließen und somit das Ergebnis der Analyse künstlich herabsetzen¹²³. In dieser Studie wurde darauf geachtet, den Druck auf das Gewebe so gering wie möglich zu halten, dennoch kann das Fehlen von Druckartefakten naturgemäß nicht garantiert werden. Ebenso wenig kann ausgeschlossen werden, dass durch das Auswischen des Mundes nicht alle Koagel entfernt wurden. So könnte es durch vorhandenes Blut im Mund zu Artefakten kommen, die bei der Interpretation fälschlicherweise für Gefäße gehalten werden.

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist zu beachten, dass bei Eintreffen des Patienten auf der Intensivstation sofort mit einer optimalen Therapie begonnen wurde. So sind selbst die Messwerte, die direkt nach Diagnosestellung erfasst worden sind, schon unter Therapie erhoben. Das bedeutet, dass es keine Mikrozirkulationswerte vor Beginn der Behandlung eines Patienten gibt und schon die Werte zum ersten Messzeitpunkt gegebenenfalls durch eine Initial-Therapie des Patienten beeinflusst wurden – ein anderes Vorgehen wäre aber als ethisch nicht vertretbar anzusehen. Des Weiteren ist die Intensiv-Therapie insgesamt nur bedingt standardisiert. Jeder Patient wird nach den gültigen Leitlinien behandelt⁵⁷, trotzdem wird die Therapie für jeden Patienten individuell angepasst und ist daher nicht immer vollständig identisch, was ebenfalls zu Schwankungen bei den erfassten Parametern führen könnte.

6. Zusammenfassung

Die Rolle der Mikrozirkulation und ihre Bedeutung für die Prognose von kritisch kranken Patienten rückt immer mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Durch die Entwicklung einfacher Devices, mit denen die Mikrozirkulation direkt am Patientenbett untersucht werden kann, ist die Anzahl der sich mit dem Thema auseinandersetzenden Studien stets gestiegen. Die

Sidestream Darkfield- (SDF-) Technik arbeitet mit linear polarisiertem Licht und ist eine einfache, nicht invasive und gut validierte Methode, die Mikrozirkulation darzustellen.

Grundlage der vorliegenden Studie ist das Patientenkollektiv der MODI_FY-Studie, einer randomisierten monozentrischen Interventionsstudie, die bei 70 Patienten mit Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) eine mögliche Senkung einer erhöhten Herzfrequenz durch Ivabradin nachweisen sollte. In einer Substudie wurde die Mikrozirkulation von 51 dieser 70 Patienten (MODI_FY-MZ-Kollektiv) direkt nach Studieneinschluss und im Verlauf nach 96 Stunden mit der SDF-Technik untersucht. Dazu wurden pro Messzeitpunkt drei Videosequenzen von je fünf Sekunden Dauer auf der Schleimhaut des Vestibulum oris im Bereich des ersten Molaren aufgenommen. Mittels der Software AVA 3.0 der Firma MicroVision Medical wurde die Mikrozirkulation analysiert, erfasst wurde jeweils der Anteil der Gefäße mit einem Durchmesser < 20 µm (klein), derer mit einem Durchmesser zwischen 20 und 50 µm (mittel) und der Gefäße mit einem Durchmesser > 50 µm (groß) an allen bzw. an allen perfundierten Gefäßen. Weiterhin ermittelt wurde die Dichte der Gefäße jeder Größenkategorie und der Microvascular Flow Index (MFI) als semiquantitatives Maß für den Fluss in den Gefäßen. Klinische und paraklinische Parameter wurden parallel erhoben. Als Endpunkte dieser Substudie galten das 28-Tage-Überleben und das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens (dANV).

Es kann gezeigt werden, dass das MODI_FY-MZ-Kollektiv das MODI_FY-Kollektiv in ausreichendem Maß abbildet. Mit t-Tests für verbundene Stichproben wird nachgewiesen, dass sich die Mikrozirkulation innerhalb von 96 Stunden bei allen Patienten verbessert, wobei gleichzeitig APACHE II- und SAPS II-Score abnehmen. Patienten mit koronarem MODS haben eine bessere Mikrozirkulation als Patienten mit septischem MODS, es wird allerdings kein statistisch signifikantes Niveau erreicht.

Um eine mögliche Korrelation zwischen makro- und mikrozirkulatorischen Parametern herauszuarbeiten, werden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Ein überzeugender Zusammenhang zwischen Makrohämodynamik und Mikrozirkulation lässt sich dabei nicht finden.

Nach 28 Tagen versterbende Patienten sind statistisch signifikant älter und haben im Mittel um 3 Punkte höhere APACHE II-Werte als überlebende Patienten. Zwischen Überlebenden und Versterbenden ergeben sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Mikrozirkulation; lediglich im Trend haben überlebende Patienten höhere Mik-

rozirkulationswerte als versterbende Patienten. Mittels einer binär logistischen Regressionsanalyse lässt sich der Trend erkennen, dass mit besserer Mikrozirkulation bei septischen Patienten die Wahrscheinlichkeit zu überleben steigt.

Patienten, die im Verlauf der Studie ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen (dANV) entwickeln, sind im Mittel gleich alt und haben vergleichbar hohe APACHE II-Scores wie die Patienten der Referenz-Gruppe ohne Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie. Mit Hilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben kann gezeigt werden, dass Patienten mit einem dANV einen statistisch signifikant geringeren Anteil und eine geringere Dichte an perfundierten Gefäßen mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ haben als Patienten ohne ein dANV. Dieser Befund wird durch binär logistische Regressionsanalysen bestätigt.

7. Literaturverzeichnis

1. Sinaasappel M, van Iterson M, Ince C. Microvascular oxygen pressure in the pig intestine during haemorrhagic shock and resuscitation. *J Physiol* 245–53 (1999).
2. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. *Anesthesiology* 917–25 (2010).
3. Werdan, Schuster, Müller-Werdan. *Sepsis und MODS*. (Springer-Verlag, 2005).
4. Werdan K. Prüfplan: Senkung einer erhöhten Herzfrequenz durch Ivabradin bei Patienten mit Multiorganfunktionsyndrom. (2010).
5. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 462–8 (2004).
6. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 117–22 (1973).
7. 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* 864–874 (1992).
8. Sauaia A, More EE, Johnson JL, Chin TL, Banerjee A, Sperry JL, Maier RV, Burlew CC. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: Still resource intensive, morbid, and lethal. *J Trauma Acute Care Surg* 582–93 (2014).
9. Fröhlich M, Schneider MM, Paffrath T, Bouillon B, Lefering R, Wafaisade A. Epidemiologie und Risikofaktoren des Multiorganversagens (MOV) nach Polytrauma: Eine Analyse von 31154 Patienten aus dem TraumaRegister DGU. *Dtsch. Kongr. Für Orthop. Unfallchirurgie*
10. Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs RG. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 474–9 (1990).
11. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF; Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 379–85 (2006).
12. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Pronczinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 1994–2002 (2005)
13. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1638–52 (1995).
14. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on ‘sepsis-related problems’ of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1793–800 (1998).
15. Cerra FB. Multiple organ failure syndrome. *Mon* 843–947 (1992).

16. Border JR. Multiple systems organ failure. *Ann Surg* 111–6 (1992).
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 1250–6 (2003).
18. Opal S, Laterre PF, Abraham E, Francois B, Wittebole X, Lowry S, Dhainaut JF, Warren B, Dugernier T, Lopez A, Sanchez M, Demeyer I, Jauregui L, Lorente JA, McGee W, Reinhart K, Kljucar S, Souza S, Pribble J; Controlled Mortality Trial of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase in Severe Sepsis Investigators. Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Crit Care Med* 332–41 (2004).
19. Fein AM, Bernard GR, Criner GJ, Fletcher EC, Good JT Jr, Knaus WA, Levy H, Matuschak GM, Shanies HM, Taylor RW, Rodell TC. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (CP-0127). Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group. *JAMA* 482–7 (1997).
20. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K, Elefsiniotis I. Infection Probability Score, APACHE II and KARNOFSKY scoring systems as predictors of bloodstream infection onset in hematology-oncology patients. *BMC Infect Dis* 1471-2334 (2010).
21. Nyström PO, Bax R, Dellinger EP, Dominioni L, Knaus WA, Meakins JL, Ohmann C, Solomkin JS, Wacha H, Wittmann DH. Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intraabdominal infection. *World J Surg* 148–58 (1990).
22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 2957–63 (1993).
23. Froom AH, Bonten MJ, Gaillard CA, Greve JW, Dentener MA, de Leeuw PW, Drent M, Stobberingh EE, Buurman WA. Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia. Comparison of simplified acute physiology score with systemic inflammatory mediators. *Am J Respir Crit Care Med* 1026–31 (1998).
24. Marra AR, Bearman GM, Wenzel RP, Edmond MB. Comparison of severity of illness scoring systems for patients with nosocomial bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis* 1471-2334 (2006).
25. Schuster HP The ability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) to predict outcome in coronary care patients. *Intensive Care Med* 1056–61 (1997).
26. 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* 864–74 (1992).
27. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 3–9 (2001).
28. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 222–31 (2010).
29. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 117–23 (1995).

30. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P, Wenzel RP. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 302–9 (1995).
31. Carvalho RH, Vieira JF, Gontijo Filho PP, Ribas RM. Sepsis, severe sepsis and septic shock: clinical, epidemiological and prognostic characteristics of patients in an intensive care unit in a university hospital. *Rev Soc Bras Med Trop* 591–3 (2010).
32. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 606–18 (2007).
33. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest* 298–304 (2010).
34. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 63–78 (2005).
35. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 885–91 (2002).
36. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* S504–12 (2005).
37. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 1435–44 (2007).
38. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1125–8 (1996).
39. Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, Russ M, Lautenschläger C, Mueller-Werdan U, Ebel H. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol* 661–8 (2011).
40. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: Implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 80–97 (2014).
41. Taneja R, Parodo J, Jia SH, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. *Crit Care Med* 1460–9 (2004).
42. Petäjä J. Inflammation and coagulation. An overview. *Thromb Res* 34–7 (2011).
43. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, Marey A, Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 816–23 (1992).
44. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 43–7 (2003).
45. Voves C, Wuillemin WA, Zeerleder S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 445–51 (2006).
46. Volk HD, Reinke P, Döcke WD. Clinical aspects: from systemic inflammation to ‘immunoparalysis’. *Chem Immunol* 162–77 (2000).
47. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Mol Med* 64–78 (2008).
48. Borissoff JJ, ten Cate H. From neutrophil extracellular traps release to thrombosis: an overshooting host-defense mechanism? *J Thromb Haemost* 1791–4 (2011).

49. King EG, Bauzá GJ¹, Mella JR¹, Remick DG². Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest* 4–12 (2014).
50. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T; German Sepsis Society; German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.(DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci Doc*14 (2010).
51. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 1546–54 (2003).
52. Reinhart K. Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters. *Minerva Anesthesiol* 675–82 (2001).
53. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 977–83 (2000).
54. Harbath S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 396–402 (2001).
55. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 1–9 (2002).
56. Sinha M, Desai S, Mantri S, Kulkarni A. Procalcitonin as an adjunctive biomarker in sepsis. *Indian J Anaesth* 266–70 (2011).
57. Deutsche Sepsis-Gesellschaft & Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. S2-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. (2010).
58. Kaiser RE, Cerra FB. Progressive necrotizing surgical infections--a unified approach. *J Trauma* 349–55 (1981).
59. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 24–32 (1999).
60. Koperna T, Schulz F. Relaparotomy in peritonitis: prognosis and treatment of patients with persisting intraabdominal infection. *World J Surg* 32–7 (2000).
61. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, Bates BM, Qualy RL, Lowry SF, Fry DE; PROWESS Surgical Evaluation Committee. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *J Surg* 212–20 (2004).
62. van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Variables associated with positive findings at relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Crit Care Med* 468–76 (2007).

63. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 165–228 (2013).
64. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 128–40 (2008).
65. Vinson DR, Ballard DW, Stevenson MD, Mark DG, Reed ME, Rauchwerger AS, Chettipally UK, Offerman SR. Predictors of Unattempted Central Venous Catheterization in Septic Patients Eligible for Early Goal-directed Therapy. *West J Emerg Med* 67–75 (2014).
66. Meier-Hellmann A. Hämodynamische Stabilisierung in der Sepsis. *Anästhesiol. Intensivmed.* 601–13 (2000).
67. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2758–65 (2000).
68. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transpl.* 904–9 (2008).
69. Nuding S, Ebel H, Hoke RS, Krummnerl A, Wienke A, Müller-Werdan U, Werdan K. Reducing elevated heart rate in patients with multiple organ dysfunction syndrome by the I (f) (funny channel current) inhibitor ivabradine : MODI (f)Y trial. *Clin Res Cardiol* 915–23 (2011).
70. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 923–9 (1987).
71. Leibovici L, Gafter-Gvili A, Paul M, Almanasreh N, Tacconelli E, Andreassen S, Nielsen AD, Frank U, Cauda R; TREAT Study Group. Relative tachycardia in patients with sepsis: an independent risk factor for mortality. *QJM* 629–34 (2007).
72. Bois P, Bescond J, Renaudon B, Lenfant J. Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. *Br J Pharmacol* 1051–7 (1996).
73. Thollon C, Cambarrat C, Vian J, Prost JF, Peglion JL, Vilaine JP. Electrophysiological effects of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparations: comparison with UL-FS 49. *Br J Pharmacol* 37–42 (1994).
74. Biel M, Schneider A, Wahl C. Cardiac HCN channels: structure, function, and modulation. *Trends Cardiovasc Med* 206–12 (2002).
75. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ('funny') current. *Pharmacol Ther* 59–79 (2005).
76. Thollon C, Bedut S, Villeneuve N, Cogé F, Piffard L, Guillaumin JP, Brunel-Jacquemin C, Chomar P, Boutin JA, Peglion JL, Vilaine JP. Use-dependent inhibition of hHCN4 by ivabradine and relationship with reduction in pacemaker activity. *Br J Pharmacol* 37–46 (2007).
77. Joannides R, Moore N, Iacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF, Thuillez C. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on

- systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol* 127–37 (2006).
78. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Hittinger L, Berdeaux A. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 236–40 (2004).
 79. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 659–66 (1995).
 80. Lewis RV, Lofthouse C. Adverse reactions with beta-adrenoceptor blocking drugs. An update. *Drug Saf* 272–9 (1993).
 81. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 1477–82 (2001).
 82. Burton, **Alan C.** *Physiology and Biophysics of the Circulation*. (Year Book, 1966).
 83. Scardina GA, Ruggieri A, Messina P. Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review. *J Oral Sci* 1–10 (2009).
 84. Goldman D. Theoretical models of microvascular oxygen transport to tissue. *Microcirculation* 795–811 (2008).
 85. Pries AR, Secomb TW. Modeling structural adaptation of microcirculation. *Microcirculation* 753–64 (2008).
 86. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 1286–98 (2010).
 87. Reidy MA, Schwartz SM. Endothelial injury and regeneration. IV. Endotoxin: a nondenuding injury to aortic endothelium. *Lab Invest* 25–34 (1983).
 88. Leclerc J, Pu Q, Corseaux D, Haddad E, Decoene C, Bordet R, Six I, Jude B, Vallet B. A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med* 3672–8 (2000).
 89. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 2322–37 (1999).
 90. Heckel K, Kiefmann R, Dörger M, Stoeckelhuber M, Goetz AE. Colloidal gold particles as a new in vivo marker of early acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 867–78 (2004).
 91. Shapiro NI, Yano K, Sorasaki M, Fischer C, Shih SC, Aird WC. Skin biopsies demonstrate site-specific endothelial activation in mouse models of sepsis. *J Vasc Res* 495–502 (2009).
 92. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med* 28–34 (2001).
 93. Pang T, Chen W, Lu ZM, Luo TH, Zhou H, Xue XC, Bi JW, Fang GE. Endothelial progenitor cells are influenced by serum of patients with systemic inflammatory response syndrome or multiple organ dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 3169–77 (2013).
 94. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation* 131–8 (1969).

95. Weil MH, Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. *Adv Exp Med Biol* 13–23 (1971).
96. Batemann RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis –hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 359–373 (2003).
97. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 13–19 (2005).
98. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *J Respir Crit Care Med* 98–104 (2002).
99. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1825–31 (2004).
100. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, Egbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 1294–8 (2008).
101. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 1209–12. (1999).
102. Klijn E, Den Uil CA, Bakker J, Ince C. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med* 643–54 (2008).
103. Jung C, Fritzenwanger M, Lauten A, Figulla HR, Ferrari M. [Evaluation of microcirculation in cardiogenic shock]. *Dtsch Med Wochenschr* 80–3 (2010).
104. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE, Simoons ML. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 3032–9 (2010).
105. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 1208–17 (2002).
106. Vallinga NA, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. *BMC Anaesthesiol* 1471-2253 (2013).
107. Donati A, Damiani E, Botticelli L, Adrario E, Lombrano MR, Domizi R, Marini B, Van Teefelen JW, Carletti P, Girardis M, Pelaia P, Ince C. The aPC treatment improves microcirculation in severe sepsis/septic shock syndrome. *BMC Anaesthesiol* 1471-2253 (2013).
108. Masip J, Mesquida J, Luengo C, Gili G, Gomà G, Ferrer R, Teboul JL, Payen D, Artigas A. Near-infrared spectroscopy StO₂ monitoring to assess the therapeutic effect of drotrecogin alfa (activated) on microcirculation in patients with severe sepsis or septic shock. *Ann Intensive Care* 2110-5820 (2013).
109. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, Chierigo ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 949–55 (2010).
110. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Murias G, Pálizas F Jr, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care* 659.e1–8 (2010).

111. Sadaka F, Aggu-Sher R, Krause K, O'Brien J, Armbrrecht ES, Taylor RW. The effect of red blood cell transfusion on tissue oxygenation and microcirculation in severe septic patients. *Ann Intern Care* 2110-5820-1-46 (2011).
112. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1961–6 (2009).
113. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 1186/cc7922 (2009).
114. Maier S, Hasibeder WR, Hengl C, Pajk W, Schwarz B, Margreiter J, Ulmer H, Engl J, Knotzer H. Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 485–91 (2009).
115. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 1395–6 (2002).
116. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, Buter H, Bruins N, Egbers PH, Gerritsen RT, Koetsier PM, Kingma WP, Kuiper MA, Ince C. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 93–100 (2010).
117. Pranskunas A, Vellinga NA, Pilvinis V, Koopmans M, Boerma EC. Microcirculatory changes during open label magnesium sulphate infusion in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Anesthesiologie* 12 (2011).
118. Cerny V, Turek Z, Parízková R. In situ assessment of the liver microcirculation in mechanically ventilated rats using sidestream dark-field imaging. *Physiol Res* 49–55. (2009).
119. Koehler K. Die Mikrozirkulation des humanen Pankreas in der frühen Reperfusion nach Pankreastransplantation und ihre Bedeutung für die exokrine und endokrine Organfunktion. (Dissertation Charite Berlin, 2008).
120. Cerny V, Turek Z, Parízková R. Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiol Res* 141–7. (2007).
121. Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, De Graaff JC, Ubbink DT, Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol* 74–8 (2001).
122. Langer S, Harris AG, Biberthaler P, von Dobschuetz E, Messmer K. Orthogonal polarization spectral imaging as a tool for the assessment of hepatic microcirculation: a validation study. *Transplantation* 1249–56 (2001).
123. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I, Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 11(5):R101 (2007).
124. Jung C, Ferrari M, Rödiger C, Fritzenwanger M, Goebel B, Lauten A, Pfeifer R, Figulla HR. Evaluation of the sublingual microcirculation in cardiogenic shock. *Clin Hemorheol Microcirc* 141–8 (2009).

125. Jung C, Lauten A, Roediger C, Fritzenwanger M, Schumm J, Figulla HR, Ferrari M. In vivo evaluation of tissue microflow under combined therapy with extracorporeal life support and intra-aortic balloon counterpulsation. *Anaesth Intensive Care* 833–5 (2009).
126. Pranslunas A, Pilvinis V, Dambrauskas Z, Rasimaviciute R, Planciuniene R, Dobožinskas P, Veikutis V, Vaitkaitis D, Boerma EC. Early course of microcirculatory perfusion in eye and digestive tract during hypodynamic sepsis. *Crit Care* 10.1186/cc11341. (2012).
127. Correau MJ, Andrade LE, Kayser C. Comparison of laser Doppler imaging, fingertip lacticy test, and nailfold capillaroscopy for assessment of digital microcirculation in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 10.1186/ar3112 (2010).
128. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 3023–30 (2003).
129. Andrade LE, Gabriel Júnior A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 21–31 (1990).
130. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA Jr, Rodnan GP, Sharp GC, Wolfe JF. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 183–9 (1980).
131. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaiá P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pr.* 10.1155/2013/892710 (2013).
132. Enfield J, Jonathan E, Leahy M. In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT). *Biomed Opt Express* 1184–93 (2011).
133. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 88–98 (2007).
134. Wiessner R, Gierer P, Schaser K, Pertschy A, Vollmar B, Klar E. [Microcirculatory failure of sublingual perfusion in septic-shock patients. Examination by OPS imaging and PiCCO monitoring]. *Zentralbl Chir* 231–6 (2009).
135. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, Di Russo A, D'Egidio A, Landoni G, Lombrano MR, Botticelli L, Valentini A, Zangrillo A, Pietropaoli P, Westphal M. Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care* 10.1186/cc10453 (2011).
136. Bauer A, Kofler S, Thiel M, Eifert S, Christ F. Monitoring of the sublingual microcirculation in cardiac surgery using orthogonal polarization spectral imaging: preliminary results. *Anesthesiology* 939–45 (2007).
137. Ostergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen NK, Jensen MS, Andersen KK, Nagenthiraja K, Gutiérrez-Lizardi P, Mouridsen K, Jespersen SN, Tønnesen EK. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand* 1246–59 (2015).
138. Nasa P, Nasa P¹, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *Intensive Care Med* 179–83 (2012).

139. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 791–9 (2013).
140. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Landoni G, Pelaia P, Pietropaoli P, Van Aken H, Teboul JL, Ince C, Westphal M. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 10.1186/cc9387 (2010).
141. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care* 221 (2006).
142. Fang X, Tang W, Sun S, Huang L, Chang YT, Castillo C, Weil MH.. Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 447–53 (2006).
143. Buijs EA¹, Reiss IK, Kraemer U, Andrinopoulou ER, Zwiers AJ, Ince C, Tibboel D. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 343-54 (2009).
144. Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 10.1186/cc10462 (2011).
145. Hernandez G, Bruhn A, Ince C. Microcirculation in sepsis: new perspectives. *Curr Vasc Pharmacol* 161–9 (2013).
146. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, Ruiz C, Castro R, Pozo MO, Pedreros C, Veas E, Fuentealba A, Kattan E, Rovegno M, Ince C. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *Crit Care* 9–14 (2013).
147. Benes J, Chvojka J, Sykora R, Radej J, Krouzecky A, Novak I, Matejovic M. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 10.1186/cc10517 (2011).
148. Parmar M, Langenberg C, Wan L, May CN, Bellomo R, Bagshaw SM. Epidemiology of septic acute kidney injury. *Curr Drug Targets* 1169–78 (2009).
149. Zang ZD, Yan J. An analysis of clinical characteristics of septic acute kidney injury by using criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 299–304 (2013).
150. Koning MV, Roest AA, Vervloet MG, Groeneveld AB, Nurmohamed SA. Determinants of outcome in non-septic critically ill patients with acute kidney injury on continuous veno-venous hemofiltration. *Nephron Extra* 91–100 (2011).
151. Bouglé A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance. *Contrib Nephrol* 89–97 (2011).
152. Dirkes S. Sepsis and inflammation: impact on acute kidney injury. *Nephrol Nurs J* 125–32 (2013).
153. Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock* 360–5 (2012).
154. Holthoff JH, Wang Z, Patil NK, Gokden N, Mayeux PR. Rolipram improves renal perfusion and function during sepsis in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 357–64 (2013).

155. Vandijck DM, Reynvoet E, Blot SI, Vandecasteele E, Hoste EA. Severe infection, sepsis and acute kidney injury. *Acta Clin Belg Suppl* 332–6 (2007).
156. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, Ellis P, Guzman J, Marshall J, Parrillo JE, Skrobik Y, Kumar A; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 871–81 (2009).
157. Lipcsey M, Bellomo R. Septic acute kidney injury: hemodynamic syndrome, inflammatory disorder, or both? *Crit Care* 10.1186/cc10525 (2011).
158. Harper SJ, Bates DO. Endothelial permeability in uremia. *Kidney Int Suppl* 41–4 (2003).
159. Selby NM, McIntyre CW. Predicting and managing complications of renal replacement therapy in the critically ill. *Blood Purif* 171–6 (2012).
160. Santesson P, Danielsson A, Iseda I, Adamson U, Lins PE, Jörneskog G. Impaired peripheral micro- and macrocirculation during hemodialysis in uremic patients. *Int Angiol* 362–70 (2010).
161. Fukunaga M, Fujii K, Kawasaki D, Sawada H, Miki K, Tamaru H, Imanaka T, Iwasaku T, Nakata T, Shibuya M, Akahori H, Masutani M, Kobayashi K, Ohyanagi M, Masuyama T. Thermolilution-Derived Coronary Blood Flow Pattern Immediately After Coronary Intervention as a Predictor of Microcirculatory Damage and Midterm Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 149-55 (2014).
162. Fromm S. Binäre logistische Regressionsanalyse - Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows. *Bamberger Beitr. Zur Empirischen Sozialforschung* 5–9 (2005).
163. Mohammed I, Nonas SA. Mechanisms, detection, and potential management of microcirculatory disturbances in sepsis. *Crit Care Clin* 393–408 (2010).
164. Vellinga NA, Ince C, Boerma EC. Microvascular dysfunction in the surgical patient. *Curr Opin Crit Care* 377–83 (2010).
165. Top AP, Ince C, de Meij N, van Dijk M, Tibboel D. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med* 8–13 (2011).
166. Zhao MY, Li A, Zhuang HZ, Dong L, Li J, Liu C, Weng YB, Zhang SW, Duan ML. The clinical significance of determining the severity and prognosis by monitoring the changes in sublingual microcirculation in patients with severe sepsis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Ju Yi Xue* 158–61 (2012).
167. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen KM, Korhonen AM, Uusaro A, Hovilehto S, Inkinen O, Laru-Sompa R, Hautamäki R, Kuitunen A, Karlsson S; FINNAKI Study Group. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care* 10.1186/cc13161 (2013).
168. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, Payen D. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 10.1186/cc13133 (2013).
169. Chen XK, Li SW, Liu DW, Yang RL, Zhang HM, Zhang H, Wang XT, Chai WZ. Effects of central venous pressure on acute kidney injury in septic shock. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1323–7 (2011).

170. Hubble SM, Kyte HL, Gooding K, Shore AC. Variability in sublingual microvessel density and flow measurements in healthy volunteers. *Microcirculation* 183–91 (2009).

8. Thesen

1. Die SDF-Technik ist gut geeignet, um die Mikrozirkulation direkt am Patientenbett von Intensivpatienten zu untersuchen.
2. Unter optimaler intensivmedizinischer Therapie verbessert sich bei den untersuchten Patienten in der Frühphase eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) im Verlauf von 96 Stunden die Mikrozirkulation.
3. Die Mikrozirkulation korreliert nur eingeschränkt mit der Makrozirkulation.
4. Versterbende Patienten im Studien-Kollektiv sind statistisch signifikant älter und schwerer krank (höherer APACHE II-Score) als überlebende Patienten.
5. Patienten mit einer Sepsis, die 28 Tage überleben, haben zu Studienbeginn eine bessere Mikrozirkulation als Patienten, die im Verlauf versterben.
6. Die Mikrozirkulation eignet sich im Kollektiv der vorliegenden Studie nur bedingt, um prognostische Aussagen hinsichtlich des 28-Tage-Überlebens bei Patienten in der Frühphase des Multiorgandysfunktionssyndroms zu treffen.
7. Patienten, die im Verlauf ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen entwickeln, haben eine reduzierte Perfusion der Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ im Vergleich zu Patienten, die im Verlauf kein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen entwickeln.
8. Anteil und Dichte der Gefäße mit einem Durchmesser $> 20 \mu\text{m}$ eignen sich, um das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nierenversagens bei Patienten in der Frühphase des Multiorgandysfunktionssyndroms vorherzusagen: mit steigender Perfusion dieser Gefäße sinkt die Wahrscheinlichkeit, ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen zu entwickeln.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Nina Maria Reich
Geburtsdatum und -ort: 23.12.1987 in Weingarten
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Prof. Dr. Matthias Reich, Universitätsprofessor
Wibke Reich, Krankenschwester

Schulbildung

09/1994 - 08/1998 Hermann-Billing-Grundschule Hermannsburg
09/1998 - 08/2000 Orientierungsstufe Hermannsburg
09/2000 - 09/2007 Christian-Gymnasium Hermannsburg, Abitur: Note 1,4

Studium

10/2007 – 11/2013 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2009 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Prädikat „gut“
11/2013 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Prädikat „sehr gut“
Gesamtnote: 1,66

Praktisches Jahr

08/2012 – 10/2012 Chirurgische Abteilung des GOZ Spitals Wetzikon, Schweiz
Leitung: PD Dr. med. Daniel M. Frey
10/2012 – 12/2012 Allgemeinchirurgische Abteilung des Christian Medical Colle-
ges, Vellore, Tamil Nadu, Indien
Leitung: Mrs. Anna Pulimood
12/2012 – 03/2013 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Halle (Saale)
Leitung: Prof. Dr. med. Dieter Körholz
03/2013 – 07/2013 Klinik für Innere Medizin der Berufsgenossenschaftlichen Kli-
niken Bergmannstrost, Halle (Saale)
Leitung: Dr. med. Friedrich Ernst

Berufliche Erfahrung

04/2014 – aktuell Ärztin in Weiterbildung zur Kinder- und Jugendmedizinerin an
der HELIOS Klinik Leisnig, Level 2 Perinatalzentrum
Leitung: Dr. med. H. Issa

Promotion

05/2010 – aktuell Fachgebiet Innere Medizin / Intensivmedizin

Thema: Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und klinischem Outcome bei Patienten in der Frühphase des Multiorgandysfunktionssyndroms
Voraussichtlicher Abschluss im Herbst 2015

- 06/2011 Posterpräsentation auf der 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) in Wien
- 06/2012 Posterpräsentation und freier Vortrag auf der 44. Jahrestagung der DGIIN in Köln
- 06/2013 Posterpräsentation auf der 45. Jahrestagung der DGIIN in Berlin

Famulaturen

- 03/2010 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Kreiskrankenhauses Freiberg bei Dr. med. Klaus-Dieter Paul
- 08/2010 Praxisfamulatur: Allgemeinmedizin bei Dr. med. Hartmut Dittmann, Hermannsburg
- 08-09/2010 Klinik für Neurologie des Kreiskrankenhauses Freiberg bei Dr. med. Josef Böhm
- 02/2011 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Krankenhauses St. Elisabeth und St. Barbara, Halle (Saale) bei PD Dr. med. habil. Ludwig Patzer
- 03/2011 Universitätsklinik für Geburtshilfe bei Dr. med. Cerrie Scheler
- 07/2011 Universitätsklinik für Humangenetik und medizinische Biologie Halle (Saale) bei Prof. Dr. Katrin Hoffmann
- 09/2011 Praxisfamulatur: Neurologie bei Mareike Nöbel, Freiberg

Weitere Kenntnisse

- Fremdsprachen Englisch in Wort und Schrift, fortgeschrittene Kenntnisse
Französisch Grundkenntnisse
- EDV sicherer Umgang mit Microsoft Office, SPSS und SAP

Leipzig, den 24.01.2016

Nina Maria Reich

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, das 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 vorgelegten 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, das ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Publikationen

Auszüge aus dieser Arbeit wurden als Poster sowie als Vortrag vorgestellt (44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Intensiv- und Notfallmedizin 2012 in Köln).

Frühere Promotionsversuche

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe.

Leipzig, den 24.01.2016

Nina Maria Reich

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

- meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. habil. Henning Ebelt, der mich an diese Arbeit herangeführt stets engagiert unterstützt hat.
- dem ehemaligen Klinikdirektor Prof. Dr. med. Karl Werdan, der mich durch konstruktive Kritik bei meiner Arbeit unterstützt hat.
- meinen Kolleginnen Wiebke Jagels-Supthut, Irina Heinze und Julia Judin für die konstruktive und wertvolle Zusammenarbeit während der Datenerhebung und auf diversen Kongressen.
- meinem Kollegen Roland Wimmer für die Hilfe in technischen Fragen und bei der Einarbeitung in die Messtechnik.
- meiner Familie, die mich während meines gesamten Studiums und auch darüber hinaus unglaublich unterstützt und mir stets zur Seite gestanden hat.
- meinen Freunden und insbesondere Michael Foge für die moralische Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.