

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

**Untersuchungen zum Einfluss einer IgGMA-Immunglobulin-Behandlung  
auf die Mikrozirkulation bei Patienten mit Sepsis (MIGESIM)**

**Dissertation**

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

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

von Christiane Seidelmann  
geboren am 30.07.1975 in Halle / Saale

Gutachter:

1. Professor Dr. med. Karl Werdan
2. Professor Dr. med. Henning Ebelt, Erfurt
3. Professor Dr. med. Christian Jung, Düsseldorf

26.01.2017

03.11.2017

## Referat

Vom komplexen Krankheitsbild „Sepsis“ sind rund 40% aller ITS – Patienten weltweit betroffen. Die Inzidenz schwerer Formen der Sepsis beträgt in Deutschland 107 Fälle je 100.000 Einwohner. Mit einer Letalität von rund 30% gehört die Sepsis nicht nur zu den klinisch bedeutendsten Krankheiten, sondern auch zu jenen mit den größten ökonomischen Konsequenzen. Eine Sepsis ist stets mit einer vielschichtigen, starken und inadäquaten Reaktion des Immunsystems verbunden. Die dadurch getriggerte Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren führt unter anderem zu einer Beeinflussung des Gerinnungssystems und des Endothels. In der Folge wird die Mikrozirkulation stark eingeschränkt - mit dramatischen Konsequenzen bis hin zum Multiorganversagen. Die Verbesserung der Mikrozirkulation ist somit ein therapeutisches Ziel, die Ermittlung des aktuellen Status ein diagnostischer Parameter. Immunglobuline sind als spezielle Glycoproteine ein wichtiger Teil der Immunantwort. Während einer Sepsis sind die Immunglobulinspiegel deutlich erniedrigt. Ein Therapieansatz besteht daher im Ausgleich dieses Defizits. Im Rahmen dieser Arbeit wurden im Zeitraum von September 2008 bis Dezember 2009 im Rahmen der prospektiven MIGESIM-Studie insgesamt 42 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks untersucht. Neben allgemeinen klinischen und Labor- Parametern wurden auch die SAP-, APACHE II sowie DIC Scores ermittelt und die Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut mittels OPS-Gefäßmikroskopie vermessen. Elf der Patienten erhielten nach definierten Ein- und Ausschluss-Kriterien eine Medikation mit dem IgGMA-Immunglobulinpräparat Pentaglobin®. Von den insgesamt sechs erhobenen Mikrozirkulationsparametern erwies sich speziell der sublingual gemessene MFI als geeigneter Indikator für die sepsisinduzierte Beeinträchtigung der Perfusion kleiner Gefäße. Außerdem konnten nicht-signifikante Korrelationen der relativen Änderungen von PVD < 20 µm und PVD gesamt mit der Krankheitsschwere, ermittelt über den APACHE II – Score, bzw. – mit stark eingeschränkter Aussagekraft - mit der Mortalität gefunden werden. In dieser seriellen Betrachtung ergab sich aber keine verwertbare Aussage zur Änderung der Mikrozirkulation in Abhängigkeit einer Pentaglobin® -Medikation. Die Betrachtung von drei - anhand der APACHE II Werte an d0 gebildeten - Unterkollektive führte zu keinen differenzierten Ergebnissen. Während so keine Aussagen zur Indikation von Pentaglobin®-Gaben bei Sepsis getroffen werden können, wurde die zentrale Bedeutung der Mikrozirkulation für die Diagnostik und das Monitoring dieses Krankheitsbildes bestätigt.

Seidelmann, Christiane: „Untersuchungen zum Einfluss einer IgGMA-Immunglobulin-Behandlung auf die Mikrozirkulation bei Patienten mit Sepsis“, Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016.

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	<b>V</b>
<b>1</b> Einleitung .....	<b>1</b>
1.1. Einführung in die Thematik .....	1
1.2. Sepsis .....	2
1.2.1. Epidemiologie und Inzidenz der Sepsis .....	3
1.2.2. Pathophysiologische Grundlagen .....	4
1.2.3. Diagnostik und Therapieoptionen .....	7
1.3. Scoringssysteme (APACHE II, SAPS II) .....	8
1.4. Mikrozirkulationsuntersuchungen.....	11
1.5. Immunglobuline .....	17
<b>2</b> Zielstellung der Arbeit.....	<b>19</b>
<b>3</b> Material und Methoden .....	<b>20</b>
3.1. Studiendesign .....	20
3.2. Versuchsablauf und erhobene Parameter .....	22
3.3. SDF - Gefäßmikroskop und Aufnahmetechnik.....	23
3.4. Auswertung der Bildsequenzen nach MicroScan Analysis Software .....	24
3.5. Auswertung der Bildsequenzen nach De Backer et al (2007).....	25
3.6. Statistische Auswertung und grafische Gestaltung .....	27
<b>4</b> Ergebnisse .....	<b>30</b>
4.1. Patientencharakteristika und Gruppeneinteilung .....	30
4.2. Verlauf prognoserelevanter Parameter in den Patientengruppen .....	31
4.2.1. Serielles Scoring (APACHE II, SAPS II, DIC) bei Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung .....	31
4.2.2. Mortalität der Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung .....	33
4.2.3. Laborparameter der Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung: Lactat, PCT, CRP, Kreatinin .....	34
4.2.4. Mikrozirkulation der Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung .....	35
4.2.5. Mikrozirkulation bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung (APACHE II - Sub-Gruppen) .....	40
4.3. Korrelation des Schweregrads der Erkrankung - gemessen mit dem APACHE II Score - und der Mikrozirkulationsstörung mit der Mortalität.....	44
4.3.1. Korrelation des seriellen APACHE II Scoring und Mortalität.....	44
4.3.2. Korrelation des seriellen Verlaufs der Mikrozirkulationsstörung und Mortalität.....	45
<b>5</b> Diskussion .....	<b>47</b>
5.1. Beurteilung der Ergebnisse .....	47

5.1.1.	Immunglobuline in der Sepsistherapie: klassisches Monitoring .....	47
5.1.2.	Immunglobuline in der Sepsistherapie: Monitoring per Mikrozirkulation .....	52
5.1.3.	Immunglobuline in der Sepsistherapie: Mortalität und Mikrozirkulation.....	59
5.1.4.	Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei Sepsis unterschiedlichen Schweregrades.....	63
5.2.	Bedeutung für die Klinik.....	65
5.2.1.	Pathophysiologische Bedeutung der Mikrozirkulation in der Klinik.....	66
5.3.	Limitation und Methodenkritik .....	67
5.4.	Zusammenfassung.....	68
6	Literaturverzeichnis.....	<b>70</b>
7	Thesen .....	<b>81</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ALI	Acute Lung Injury
ALM	Allgemeines Lineares Modell
APACHE II Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CCD	Charged Coupled Device
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminated Intravascular Coagulopathy
FCD	Functional Capillary Density
GCS	Glasgow Coma Scale
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
Ig (A / G / M)	Immunglobulin (A / G / M)
IS	Intensivstation
ITT	Intent to Treat
L/A	Length / Area
LED	Light Emitting Diode
LOCF	Last-Observation-Carried-Forward
LPS	Lipopolysaccharide
MFI	Microvascular Flow Index
MIGESIM	Mikrozirkulation und Gerinnungsstörungen bei Sepsistherapie mit intravenösem IgGMA
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MW	Mittelwert
Norm.	Normal
OPS – Imaging	Orthogonal Polarized Spectral - Imaging
Pa	Partialdruck
PAI-1	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1
PCT	Procalcitonin
PECAM	Platlet Endothelial Cell Adhesion Molecule
Perc.	Percentage
PG	Pentaglobin®
PRR	Pattern Recognition Receptors
PVD	Perfused Vessel Density
ROS	Reactive Oxygen Species

SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SBITS	Score Based Immunoglobulin G Therapy of Patients with Sepsis
SD	Standardabweichung
SDF	Sidestram Darkfield Imaging
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
VCAM	Vascular Adhesion Molecule

# 1 Einleitung

## 1.1. Einführung in die Thematik

Die verschiedenen Formen und resultierenden Begleiterscheinungen einer Sepsis, also letztlich einer lebensbedrohlichen Infektion, stellen seit Jahren die hauptsächliche Letalitätsursache bei non-koronaren Intensivpatienten dar [1], [2].

Ursache für diesen Sachverhalt ist zunächst die große Breite der mit dem Überbegriff „Sepsis“ erfassten Krankheitsbilder, pathologischen Veränderungen und Folgeerscheinungen. So werden Septischer Schock, „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS), Multiorganversagen und Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) und deren Folgen – wie systemische Entzündungen, Koagulopathie und systemischer Gefäßkollaps – teilweise in unzulässig verkürzter Weise - unter diesem Begriff subsumiert [3].

Doch nicht nur die Breite des Krankheitsbildes „Sepsis“ ist verantwortlich für dessen Bedeutung als Letalitätsursache. Auch die absoluten und relativen Fallzahlen selbst sinken nicht, sondern steigen sogar! Trotz – oder teilweise auch gerade wegen – des medizinischen Fortschritts, konnten Erkrankungs- und Letalitätsraten in den letzten Jahrzehnten nicht signifikant gesenkt werden [4], [5]. Medizinische Eingriffe und auch hygienische Mängel in Krankenhäusern selbst, stellen eine bedeutende Infektionsquelle als Ausgangspunkt für Sepsis-Erkrankungen dar. So sind 1/3 der Sepsiserkrankungen in den USA auf Infektionen bei chirurgischen Eingriffen zurück zu führen [6]. Angesichts der Bedeutung und der Komplexität dieses Krankheitsbildes sind interdisziplinäre, systemische und koordinierte Ansätze zur Problemlösung notwendig.

Diese beginnen bei Maßnahmen der Infektionsvermeidung, umfassen die Entwicklung zuverlässiger Diagnostikverfahren, abgeleiteter belastbarer Klassifizierungen und Parametrisierungen, bedingen die Erforschung von Wechselwirkungen mit Begleiterkrankungen, erfordern den Einsatz von zielgerichteten (originären) und symptomatischen Therapien und die Etablierung eines nachgelagerten Monitorings [7].

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht dabei weniger die Erforschung der Sepsis-Ursache, deren Vermeidungsmöglichkeiten oder deren Wechselwirkung mit anderen Krankheitsbildern. Hier sollen mit Mikrozirkulationsmessungen neue Methoden der Diagnostik und mit dem Immunglobulinpräparat „Pentaglobin®“ ein vielversprechender Therapieansatz untersucht werden.

## 1.2. Sepsis

Bereits die Begrifflichkeit des Wortes „Sepsis“ weist auf die Wesensmerkmale und Schwere dieser Erkrankung hin. Dem Altgriechischen entstammend, bedeutet dieser Begriff „Putrefaktion“, also „Verwesung“ oder „Fäulnis“. Der Wortstamm „seps“ bezeichnet eine giftige Eidechse, deren Biss eine meist mit dem Tod endende Zersetzung und nachfolgende Infektion des angrenzenden Gewebes verursacht. Anfang des vergangenen Jahrhunderts wurde die Sepsis erstmals klinisch definiert [8]. Diese Festlegung erfuhr im Laufe der vergangenen Jahrzehnte immer neue Konkretisierungen und wurde 1991 auf einer Konsensuskonferenz der amerikanischen Thoracic Society und der Society of Critical Care Medicine international einheitlich festgelegt [9]. Sepsis ist danach „...die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“ [10]. Sowohl die Sepsisdefinition als auch die Festlegung relevanter Diagnoseparameter erfuhren in den folgenden Jahrzehnten zahlreiche Präzisierungen [11-13]. Aktuell in den Jahren 2015 / 2016 wurden die Definitionen für Sepsis und septischen Schock nochmals überprüft und angepasst [14-17]. Die aktualisierten Sepsisdefinitionen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht mehr berücksichtigt. Es würden sich daraus für die bearbeitete Fragestellung keine anderen Schlussfolgerungen ergeben. Ungeachtet weiter bestehender Differenzen bei Teilaspekten des Sepsisbegriffs, gilt die in Tabelle 1 dargestellte Einteilung von Schweregraden der Sepsis als allgemein anerkannt [18]:

**Tabelle 1:** Abgrenzung der Schweregrade der Sepsis

Schweregrad	Abgrenzung
Sepsis	Eine systemische Reaktion auf eine Infektion, die durch 2 oder mehr der folgenden Symptome gekennzeichnet ist: Körpertemperatur >38,0 oder <36,0 °C Herzfrequenz > 90/min Atemfrequenz >20/min oder Hyperventilation – festgestellt durch paCO <sub>2</sub> <32 mmHg Leukozyten >12.000/mm <sup>3</sup> oder < 4000/mm <sup>3</sup> , oder >10% unreife (stabförmige) Formen
Schwere Sepsis = Sepsis, assoziiert mit:	Organdysfunktion, Minderperfusion. Die Hypoperfusion kann sich z.B. als Hypoxämie, Oligurie, Laktazidose oder akute Verwirrtheit präsentieren. Hypotonie. Systolischer Druck <90 mmHg, mittlerer Druck: <60 mmHg oder Abfall des systolischen Drucks >40 mm Hg des Ausgangswertes
Septischer Schock	Schwere Sepsis + persistierende arterielle Hypotension trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr mit Notwendigkeit kardiovaskulärer Supportmaßnahmen (Vasopressoren, Steroide)

### 1.2.1. Epidemiologie und Inzidenz der Sepsis

Trotz der bereits erläuterten teilweise unterschiedlichen Definition des komplexen Krankheitsbildes „Sepsis“, liegen doch umfangreiche belast- und vergleichbare Studien zur Häufigkeit und Verbreitung der Erkrankung vor [19]. Unterschieden wird dabei neben geografischen Kriterien zwischen Prävalenz, nämlich der Zahl der Erkrankten in Bezug auf ein Kollektiv und Inzidenz, also der Zahl der Neuerkrankungen je Bevölkerungsgruppe und Zeiteinheit. Tabelle 2 gibt einen Überblick zu Studien an Patienten auf Intensivstationen:

**Tabelle 2:** Sepsis Studien

Studie	Zeitraum	Zahl / Orte der Intensivstationen (IS)	Patientenzahl	Inzidenz / Prävalenz	Sterblichkeit
Silva et al [20]	Mai 2001 – Jan 2002	5 IS in Brasilien	1383	Inzidenz (je 1000 Patiententage): Sepsis: 61,4% Schwere Sepsis: 35,6% Septischer Schock: 30% (bei Progression der Erkrankung: Mehrfachnennung)	33,9% 46,9% 52,2%
Vincent et al [21]	1.-15. Mai 2002	198 IS in 24 europ. Ländern	3147	Prävalenz: Sepsis: 37% Schwere Sepsis: 30% Septischer Schock: 15%	27% 32,2% 52,1%
Karlsson et al [22]	1. Nov. 2004 – 28. Feb. 2005	24 IS in Finnland	4500	Inzidenz: Schwere Sepsis: 0,38 Fälle / 1000 Einwohner	15,5% auf IS; 28,3% auf norm. S.
Engel et al [23]	01.01.2003 – 31.12.2003	454 IS in Deutschland	3877	Prävalenz: Sepsis: 12.4% (95% CI, 10.9-13.8%)  schwere Sepsis und septischer Schock: 11.0% (95% CI, 9.7-12.2)  76-110 Fälle je per 100.000 Erwachsene	48,4% auf IS; 55,2% auf norm. S.
Moerer et al [24] <sup>1</sup>	Jan – Okt. 2003	51 IS in Deutschland	453		12.1% auf IS; 15.7% auf norm. S.

<sup>1</sup> Substudie aus Engel et al.

In den USA wird bei einer Einwohnerzahl von 310 Mio von 1,1 Mio Sepsisfällen [25] pro Jahr mit Behandlungskosten von 25 Mrd. USD ausgegangen [26]. Das entspricht also einer Fallzahl von 3,5 je 1000 Einwohner. In Deutschland geht man von einer Inzidenz von 5 Erkrankungen je 1000 Krankenhauspatienten aus. Die Behandlungskosten liegen bei rund 2 Mrd. EUR. Heublein et al kommen in einer neueren Studie zu dem Ergebnis von einer Inzidenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks von 107 Fällen je 100.000 Einwohner in Deutschland [27].

Gemittelt leiden weltweit etwa 40% aller ITS-Patienten an einer Form der Sepsis. Die Sterblichkeit bei schweren Formen liegt bei rund 30% [19]. Obwohl die relative Sterblichkeit in den letzten Jahren etwas gesenkt werden konnte, steigen die absoluten Sterbefälle durch die sich weiter erhöhende Inzidenz [28].

Ungeachtet der aus Definitionsdifferenzen folgenden Unschärfen, stellt die Sepsis – selbst in Regionen mit hochentwickeltem Gesundheitssystem – eines der häufigsten schweren und wirtschaftlich relevantesten Krankheitsbilder mit sehr hoher Mortalitätsrate dar. Insofern sind umfangreiche, weltweite und interdisziplinäre Bemühungen um die Erforschung aller Teilaspekte der Sepsis – von der Prävention über die Diagnostik bis zur Therapie - nicht nur gerechtfertigt, sondern vordringlich notwendig.

### **1.2.2. Pathophysiologische Grundlagen**

Präklinische und klinische Untersuchungen haben in den vergangenen Jahren die Erkenntnisse über die pathophysiologischen Aspekte der Sepsis deutlich erweitert. Ihr liegt das Versagen wesentlicher Teile des Immunsystems zugrunde. Dessen Reaktion auf eine Reihe ganz unterschiedlicher Primärfaktoren ist dabei gestört bzw. unverhältnismäßig. Solche Primärfaktoren sind zwar überwiegend klassische Krankheitserreger und deren Toxine. In den letzten Jahren setzte sich aber die Erkenntnis durch, dass auch eine Reihe nichtinfektiöser Faktoren das Immunsystem in gleicher Weise beeinflussen und folglich zum gleichen Krankheitsbild führen [29-31].

Während im Normalfall das Immunsystem adäquat und effektiv auf solche Trigger reagiert, sind Fehlreaktionen umso wahrscheinlicher, je ausgeprägter die folgenden Faktoren sind:

- Die Anzahl, Pathogenität und Virulenz der Erreger
- Die Verbreitung der Erreger in strukturell schlecht geschützten Körperregionen
- Eine Schwächung des Immunsystems

Eine qualitative und quantitative Kumulation dieser Faktoren führt letztlich zum Krankheitsbild einer Sepsis als Folge der Ausbreitung der Infektion und der inadäquaten Immunantwort auf den gesamten Organismus. Nach primärem Auftreten des Triggers laufen die folgenden Vorgänge im Organismus ab:

Das Immunsystem erkennt die Störung mittels spezieller Rezeptoren („pattern recognition receptors“ PRR) [32, 33]. Prominente Aktivatoren des Immunsystems sind beispielsweise Lipopolysaccharide (LPS) gram-negativer Bakterien, sogenannte Endotoxine. Diese binden an im Blut befindliche Lipopolysaccharid-bindende Proteine (LBP). Der so entstehende LPS-LBP – Komplex bindet dann an CD14 – Rezeptoren auf der Oberfläche von Monozyten und Makrophagen [34]. Dieser Rezeptor besitzt keinen transmembranösen Bestandteil. Deshalb wird zur Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade ein Ko-Rezeptor benötigt, der TLR4-MD2 – Komplex. Dies bewirkt schließlich die Ausschüttung von Zytokinen und anderen Effektormolekülen (u.a. Adhäsionsmoleküle, Zytokine, Chemokine, COX-2) [35].

Letztlich führt die Freisetzung der Zytokine und anderer Mediatoren zur komplexen Immunantwort – u.a. der Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems mit Interaktion des Gerinnungs-, Kallikrein-Kinin- und Komplement-Systems sowie der reaktiven Sauerstoffspezies [36]. Zudem tritt eine Wechselwirkung zwischen Leukozyten und Endothel auf.

#### **Gerinnungssystem:**

Im Rahmen der Sepsis läuft die Gerinnung durch LPS-bedingte Aktivierung der Thrombozyten, der Leukozyten, des Endothels und des Faktors XII ubiquitär ab [35, 37]. Dies kann zur Ausbildung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) führen, die unter anderem daraus resultiert, dass die Fibrinolyse gehemmt wird. Die Fibrinolyse wird im Körper über Plasmin vermittelt, das aus der Vorstufe Plasminogen freigesetzt wird.

Bei Sepsis wird jedoch der Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) überexprimiert. Dieser verhindert die Auflösung von Thrombin [38]. Der zusätzliche Verbrauch von Antithrombin (hemmt Faktoren IX, X, XI und XII) und Protein C (hemmt Faktoren V und VIII) trägt sein Übriges zur Entstehung der DIG bei [38]. Dadurch entstehen Mikrothromben, welche den Blutfluss behindern und zum klinischen Bild eines MODS führen können [35].

#### **Kallikrein-Kinin:**

Über den Faktor XII ist die Gerinnung auch mit dem Kallikrein-Kinin-System verbunden. Faktor XII wird benötigt um Präkallikrein zu Kallikrein zu aktivieren [37, 39], das wiederum Kininogen zu Bradykinin oder Kallidin (zusammen als Kinine bezeichnet) spaltet. Die Kinine besitzen eine kurze Halbwertszeit von wenigen Sekunden und bewirken Vasodilatation sowie Gefäßpermeabilitätssteigerung und fördern die Leukozytenmigration, was zum „*Capillary-Leak-Syndrom*“ führen kann [37].

#### **Komplement:**

Das Komplementsystem ist ebenfalls ein bedeutender Teil des Immunsystems. Mit seinen neun Komplementfaktoren (C1-9) übt es wichtige Funktionen bei der Abwehr von Pathogenen aus [40]. Deren Fähigkeiten zur Chemotaxis, zur Lyse bzw. zur Opsonierung sind auch in Hinblick auf die Pathogenese der Sepsis wesentlich. Die Faktoren C3a, C4a und C5a gelten dabei als

Anaphylatoxine, die die Permeabilität der Gefäße verändern, indem sie zu Kontraktionen der glatten Muskelzellen sowie zur Thrombozytenaggregation führen [40].

#### **Sauerstoffradikale oder – weiter gefasst – reaktive Sauerstoffverbindungen:**

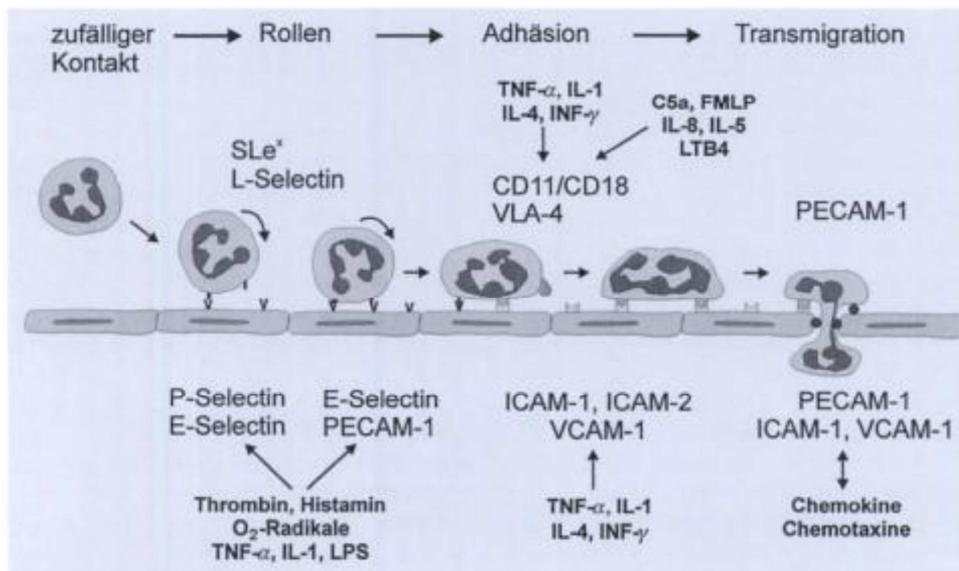
Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species – „ROS“) spielen ebenfalls eine bedeutende Rolle, sowohl bei der normalen Immunantwort als auch bei der Pathophysiologie der Sepsis. Bei oxidativem Stress im Verlauf der Sepsis werden auch wichtiger Systeme im Wirtsorganismus geschädigt - insbesondere die Atmungskette der Mitochondrien. Die so verminderte ATP – Produktion resultiert zusammen mit Membran- und DNA-Schädigung in einer Caspasen-Aktivierung und schließlich in der Apoptose [39, 41]. Bei Endothelzellen führt das zu einer Beeinträchtigung der Endothelbarriere. Das bei Sepsis übermäßig freigesetzte NO ist als starker Vasodilatator für den Abfall des arteriellen Drucks wesentlich verantwortlich. Die Donatoren von Stickstoffmonoxid beeinflussen zudem die Leukozyten-Endothel-Interaktion über die Herunterregulierung von Zell-Adhäsionsmolekülen [42].

#### **Leukozyten-Endothel-Interaktion :**

Die Interaktion der Leukozyten mit dem Endothel findet in den postkapillären Venolen statt. Sie besteht aus der Aktivierung der Leukozyten aus der Gefäßmitte, der Adhäsion an dem Endothel und der Transmigration durch die Gefäßwand [43, 44]. Voraussetzung für die Transmigration der Leukozyten durch die Gefäßwand ist die Adhäsion am Endothel [45]. Durch die geringe Verformbarkeit der Leukozyten kommt es in der Gefäßmitte zur mechanischen Passagebehinderung der Leukozyten und zur Bildung von Leukozytenaggregaten.

Die Adhäsion am Endothel des Gefäßes wird durch Schädigung des Endothels z.B. bei Entzündungsreaktionen oder Gewebetraumata begünstigt [42, 44, 46, 47]. In der Endphase kommt es zur Diapedese der Leukozyten durch die Endothelmembran, die durch einen Chemokingradienten bewirkt wird. Zur physiologischen Elimination der Erreger ist die Leukozytenmigration unumgänglich. Bei einer Sepsis kommt es aber durch die Migration auch zu Schädigungen des Gewebes im gesamten Körper, was ein entscheidender Faktor für das Multiorganversagen ist [48].

Durch das heutige Wissen über diese Adhäsionsmechanismen der Leukozyten-Endothel-Interaktion sind Studien zur Prophylaxe und Therapie mit Antikörpern gegen Selektine, Integrine, Adhäsionsmoleküle der Ig Klasse und mit löslichen Adhäsionsmolekülen durchgeführt worden (Abbildung 1). Diese zeigen sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Hinblick auf die Mikrozirkulation bei einer Sepsis [49].



**Abbildung 1:** Induktoren und Mechanismen der Leukozyten- Endothel- Interaktion [49]

### 1.2.3. Diagnostik und Therapieoptionen

Die Diagnostik und Therapieempfehlungen bei Verdacht oder Diagnosesicherung einer Sepsis sind in der SK 2 Leitlinie der deutschen Sepsisgesellschaft festgehalten. In dieser sind von einem Expertenkomitee zur Diagnostik und Therapie bei einer Sepsis als Leitlinien bestimmte Empfehlungsgrade erstellt worden, denen Studien mit bestimmten Evidenzgraden zugrunde liegen [18]. Parallel dazu werden internationale Leitlinien durch die Fachgesellschaft „Surviving Sepsis Campaign“ formuliert und regelmäßig aktualisiert [50]. Laut der Leitlinie für Sepsispatienten kann die klinische Diagnose Sepsis bzw. septischer Schock anhand bestimmter Kriterien gestellt werden.

Obwohl das Krankheitsbild dieser schweren Infektion unter anderem durch eine stark eingeschränkte Zirkulation in den kleinen und kleinsten Gefäßen gekennzeichnet ist, welche letztlich eine wesentliche Ursache der Organ-Dysfunktionen darstellt, kommt den Parametern dieser Mikrozirkulation noch keine grundlegende Bedeutung bei der Diagnose der Sepsis zu. Die Ursachen dafür liegen sowohl in den bisher nicht ausreichenden Studienergebnissen als auch in dem apparativen, zeitlichen und personellen Aufwand für Mikrozirkulationsmessungen. Im Gegensatz zur Diagnosestellung werden diese Mikrozirkulationsdaten aber zunehmend für das Monitoring des Krankheitsverlaufs allgemein und bestimmter Therapieansätze im Besonderen genutzt [51-53].

Nach der Diagnose wird empfohlen, zeitnah mindestens eine kausale Therapie einzuleiten. Diese umfasst eine antibiotische Behandlung und ggf. eine Fokussanierung. Soweit erforderlich, ist zusätzlich eine hämodynamische Stabilisierung vorzunehmen. Dabei werden Zielkriterien zur frühen hämodynamischen Stabilisierung empfohlen, deren frühzeitiges Erreichen nachweislich die Sepsissterblichkeit senkt [54, 55]. Bei Eintritt eines akuten Nierenversagens im

Verlauf einer Sepsis oder eines septischen Schocks steigt das Risiko der Letalität des Patienten [56]. Zur Überwachung der Nierenfunktion kommt dem Monitoring des Kreatinin-Spiegels eine entscheidende Bedeutung zu. Dabei gilt als wichtigste Maßnahme, die hämodynamischen Verhältnisse zu stabilisieren und zu optimieren.

Zudem ist das Risiko eines akuten Lungenversagen (ALI) bzw. eines „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) bei einer Sepsis oder einem septischen Schocks erhöht. Neben den vorgenannten grundlegenden Therapiemaßnahmen kommen im Einzelfall weitere adjunktive oder supportive Optionen mit geringeren Empfehlungsgraden in Betracht [57, 58]. Dazu zählt auch die Gabe von Immunglobulinen, deren therapeutische Wirkung in Kapitel 1.5 ausführlich diskutiert wird.

### **1.3. Scoringssysteme (APACHE II, SAPS II)**

Ein grundlegendes Problem bei der Beurteilung der Schwere von komplexen Krankheitsbildern – wie Krebs oder eben auch Sepsis – stellt die große Vielzahl von relevanten und damit zu berücksichtigenden physiologischen Parametern dar. Um bei dem Umfang dieser Datenmengen trotzdem belastbare, handhabbare und vergleichbare Aussagen zur Beurteilung der Erkrankung treffen zu können, hat sich der Ansatz der Berechnung von Scoring-Systemen seit Jahrzehnten bewährt. Allen diesen Scoring-Systemen ist gemein, dass eine Vielzahl der relevanten Parameter, definiert gewichtet, Eingang in einen Berechnungsalgorithmus findet, der diese Datenmenge letztlich in einer einzigen Kennzahl, dem „Score-Wert“, zusammenfasst.

So vorteilhaft dieser Ansatz für eine schnelle Charakterisierung und Vergleichbarkeit von Krankheitszuständen auch erscheint, die Nachteile einer solchen Datenreduktion dürfen bei der Beurteilung von Scores nie unberücksichtigt bleiben:

- Die willkürliche Auswahl und Wichtung der Primärdaten.
- Die Schwankungen der Qualität von Rohdaten und deren Erfassungsmethoden.
- Scoring-Systeme werden in der Regel zielorientiert für einen abgegrenzten Diagnosebereich entwickelt. Eine anderweitige Nutzung ist nur sehr begrenzt möglich.
- Etablierte Scoring-Systeme sind naturgemäß älter und können neuere Erkenntnisse und Diagnoseparameter noch nicht mit berücksichtigen.

Eine – auch für die Sepsis – relevante Möglichkeit der Klassifizierung von Intensivpatienten sind Sterblichkeitswahrscheinlichkeiten und Kennzahlen zum entsprechenden Schweregrad der Krankheit. Prominente Scoring-Systeme sind in diesem Zusammenhang die den akuten physiologischen und chronischen Gesundheitsstatus umfassenden „APACHE“ – Kennzahlen sowie das vereinfachte physiologische Score-System „SAPS“. Der APACHE II Score zeichnet sich durch minimale subjektive Beeinflussbarkeit sowie durch zuverlässige Reproduzierbarkeit aus und ist seit rund dreißig Jahren weltweit etabliert [59].

Der APACHE II Score wird prinzipiell aus drei Komponenten berechnet:

- Dem akuten physiologischen Score (APS)
- Einem altersbezogenen Score
- Und dem chronischen Krankheitszustand

Der APS wird aus 12 Parametern - wie z.B. Temperatur, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz, denen jeweils Werte zwischen 0 und 4 zugeordnet werden - gewonnen (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Berechnung des physiologischen Scores zum APACHE II

Punkte	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
<b>Parameter</b>									
<b>T (rect.)</b> [°C]	≥ 41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤ 29,9
<b>p (art.)</b> [mmHg]	≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
<b>f (Herz)</b> [min]	≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
<b>f (Atem)</b> [min]	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
<b>Oxygenierung</b>	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200 > 70	61 - 70		55 - 60	< 55
<b>pH</b>	≥ 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
<b>Na+</b>	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
<b>K+</b>	≥ 7	6,6 - 6,69		5,5 - 5,59	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
<b>Kreatinin</b> [mg/dl]	≥ 3,5	2,0 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
<b>Hämokrit</b> [%]	≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
<b>Leukozyten</b> [x 1000]	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
<b>Glasgow Coma Scale (GCS)</b>	Punkte = 15 - aktueller GCS								

Die Daten zu den APS Komponenten werden 24 Stunden gesammelt. Das Alter wird schrittweise in fünf Stufen mit Werten zwischen 0 und 6 gewichtet (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Ermittlung der des Alters-Scores für APACHE II

Alter	≤44	45-54	55-64	65-74	≥75
Punkte	0	2	3	5	6

Das Vorliegen chronischer Erkrankungen schließlich differenziert nach 5 Organsystemen (Leber, Herz-Kreislauf-System, Atmung, Niere, Immunsystem) und der Tatsache, ob diesbezüglich kürzlich operative Eingriffe erfolgt sind (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Ermittlung des APACHE II Teil-Scores zu Vorerkrankungen und Operationen

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	In Vorgeschichte Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz	+0
Patient nach Notfall OP	In Vorgeschichte Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz	+0
Patient nach Wahleingriff	In Vorgeschichte Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+2
	Immunkompetent <i>und</i> ohne schwere Organinsuffizienz	+0

Der APACHE II ergibt sich dann additiv aus den jeweils schlechtesten APS-Werten und dem Alters- und chronischen Score. Der APACHE II Score kann so (theoretisch) Werte zwischen 0 und 71 annehmen, wobei Zahlen zwischen 10 und 40 praxisrelevant sind.

Dieser Score ist nun mit einer Sterblichkeitswahrscheinlichkeit wie folgt korreliert:

**Tabelle 6:** Korrelation von APACHE II Werten und Sterblichkeit

APACHE-II	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Todesrate	~4%	~8%	~15%	~25%	~40%	~55%	~75%	~85%

Der SAP-Score („Simplyfied Acute Physiology Score“) wurde entwickelt, um - im Vergleich zum APACHE II Score einfacher und schneller - insbesondere Aussagen zum physiologischen Zustand von Patienten zu erhalten [4]. Auch hier gehen Aufnahmebefunde, physikalische Messwerte und Laborparameter - z.B. Leukozyten und Alkalimetallionen - in die Berechnung ein. Maßgeblich für die Score-Berechnung sind die je Parameter schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation). Der Score kann Werte zwischen 0 und 163 annehmen. Analog zum APACHE-Wert resultieren daraus Vorhersagen zur Letalität (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Korrelation von SAPS II Score und Sterblichkeit

SAPS II	29	40	52	64	77
Todesrate	~10%	~25%	~50%	~75%	~90%

Neben den beiden genannten Scores existieren eine Vielzahl weiterer Scoring-Systeme, von denen einige auch für die Parametrisierung der Sepsis geeignet sind. Im Gegensatz zu den eher kumulativen Scores APACHE II und SAPS II, beschreibt beispielsweise der SOFA- Score (Sequential Organ Failure Assessment Score), den Zustand einzelner Organsysteme, was bei der Betrachtung von Krankheitsverläufen über die Zeit von besonderem Wert ist [60, 61].

Ein weiteres relevantes Parametersystem ist beispielsweise der Elebute-Stoner-Score, welcher aus Daten lokaler Effekte der Gewebsinfektion, aus der Körpertemperatur, aus Laborwerten sowie aus sekundären Sepsiseffekten errechnet wird. Dieses Scoring – System war das erste, welches spezifisch zur Beurteilung von Sepsispatienten entwickelt wurde und diente längere Zeit auch zur Diagnose dieses Krankheitsbildes [62].

Während die genannten Score-Systeme allgemein anerkannt und lange etabliert sind, gibt es neuere Entwicklungen zu alternativen, weiterentwickelten Kennzahlssystemen, die einige Nachteile der älteren Systeme weitgehend umgehen [63]. Im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild „Sepsis“ sei hier insbesondere das PIRO – System (predisposing factors, infection, response, organ dysfunction) genannt [64].

Von den genannten Scores wurde im Rahmen dieser Studie insbesondere dem APACHE II Score eine große Bedeutung - sowohl bei der Eingrenzung des Patientenkollektivs für die statistische Auswertung als auch für den Vergleich mit Mikrozirkulationsparametern als alternativen Beurteilungsindikatoren zugemessen. Diese Bedeutung des APACHE II Scoring Systems für die hier zu bearbeitende Fragestellung resultiert aus den Ergebnissen der SBITS-Studie [65]. Während Knaus bei der Einführung des APACHE II Scores nur dessen Relevanz für die Prognoseabschätzung der Patienten bei der Aufnahme auf die Intensivstation validieren konnte [59], zeigte die SBITS-Studie prospektiv, dass der Verlauf des APACHE II Scores in den ersten Tagen der Sepsis-Erkrankung mit der Mortalität korreliert. Damit ergibt sich die Möglichkeit, den Therapieerfolg mit der Prognoserelevanz eines Therapieprinzips zu quantifizieren. Der serielle Verlauf – gerade des APACHE II Scores – ist also Indikator für einen untersuchten Therapieerfolg. Für die vorliegende Fragestellung würde der Abfall des APACHE II - Scores in den ersten 3-4 Tagen eine positive Wirkung der Pentaglobingabe anzeigen.

#### **1.4. Mikrozirkulationsuntersuchungen**

##### **Definition/Hintergrund**

Zentrale hämodynamische Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Herzzeitvolumen sind regelmäßig Bestandteil der Diagnostik einer Vielzahl von Krankheitsbildern. Einen entsprechenden Stellenwert nehmen diese Kenngrößen beim Monitoring von Krankheitsverläufen, in der Prognostik und bei der Charakterisierung von Patientenkollektiven in klinischen Studien ein. Ursachen für die große Bedeutung dieser Parameter sind zum einen deren direkter Zusammenhang mit dem unstrittig für praktisch jedes Krankheitsbild relevanten Herz- Kreislaufsystem des Organismus – zum anderen aber auch deren leichte und schnelle Messbarkeit.

Bei der Bewertung dieser typischen Hämodynamik-Größen mit Blick auf Diagnostik und Prognose vieler Krankheiten kann es jedoch aufgrund der Anatomie des Herz-Kreislaufsystems und wegen Nichtbeachtung wesentlicher physikalischer Gesetzmäßigkeiten der Strömungslehre zu Fehleinschätzungen kommen. Die folgenden Aspekte sind dabei zu beachten:

- Der eigentliche Stoffaustausch zwischen Blut und Organen erfolgt jenseits der großen Blutgefäße, über die aber Herzfrequenz und Blutdruck gemessen werden.

- Die Druck- und Strömungsverhältnisse in den kleinen Gefäßen - den Arteriolen, Metarteriolen, Venolen und insbesondere den Kapillaren - unterscheiden sich vollkommen von den Bedingungen in den Arterien und Venen.
- Die Verteilung des globalen Herzzeitvolumens innerhalb des Organismus erfolgt nicht statistisch und ist zudem hochgradig variabel.
- Blut ist keine Newton'sche Flüssigkeit und der Fluss hat bedeutende nichtlaminare, also turbulente Anteile. Beide Aspekte gewinnen mit abnehmendem Gefäßdurchmesser überproportional an Bedeutung.

In der Konsequenz ist es naheliegend, speziell Hämodynamikparameter für Diagnostik und Monitoring zu betrachten, die sich dezidiert auf das System der kleinen und kleinsten Blutgefäße beziehen. Die hier möglichen direkten Parameter werden unter dem Oberbegriff der ‚Mikrozirkulation‘ zusammen gefasst. Nur über den Status des Mikrozirkulationssystems lassen sich sichere Aussagen zur Sauerstoffversorgung, zum Stoffwechsel und zur Wirkung der Immunabwehr treffen. Von den direkten Mikrozirkulationsparametern zu unterscheiden sind „indirekte“ Messgrößen, die nur mittelbare Rückschlüsse auf das Fließverhalten in den Kapillaren gestatten. Dazu zählen beispielsweise Gerinnungsfaktoren wie Titer an Fibrinmarkern und Thrombozyten. Diese sind im Gegensatz zu den direkten Hämodynamikparametern vergleichsweise einfach mittels Labordiagnostik zu bestimmen, erlauben aber nur indirekte, lokal nicht aufgelöste und zeitlich nachgelagerte Rückschlüsse auf die Hämodynamik. Das in diesem Zusammenhang seit rund 15 Jahren etablierte Scoringssystem, der DIC-Score, fasst mehrere solche Gerinnungsparameter zusammen [66]. Die direkte Ermittlung der Hämodynamik in kleinen und kleinsten Gefäßen ermöglicht dagegen deutlich spezifischere, aktuellere und belastbarere diagnostische Feststellungen, erfordert aber dafür spezielle, in der Klinik weitgehend noch nicht etablierte Messverfahren.

Diese Bedeutung der Mikrozirkulation für ganz unterschiedliche Krankheitsbilder wurde in den letzten 15 Jahren erkannt und findet seit dem zunehmend Eingang in die klinische Diagnostik [67-69]. Dabei wurden im Laufe der Zeit eine Anzahl unterschiedlicher Scoringssysteme entwickelt, deren Inkompatibilität den Vergleich von klinischen Daten und Studien erschwerte. In einer ‚roundtable conference‘ im Jahr 2006 einigten sich führende Wissenschaftler auf zwei gut handhabbare und aussagefähige Scoringssysteme: den Score nach De Backer et al [70] und den „microvascular flow index (MFI) score“ [71, 72]. Diese Systeme basieren auf Mikrozirkulationsdaten, die bei Sepsispatienten in der Mundschleimhaut mit der SDF-Methode gewonnen werden. Eine Gegenüberstellung wesentlicher Merkmale und Unterschiede wird in Tabelle 8 vorgenommen [71]:

**Tabelle 8:** Score nach De Backer und MFI-Score aus Mikrozirkulationsmessungen bei Sepsispatienten, gemessen in der Mundschleimhaut mit der SDF-Methode, im Vergleich

	<b>De Backer score [70]</b>	<b>MFI score [72, 73]</b>
<b>Zu bestimmende Variable</b>	Gesamte Gefäßdichte	Mikrovaskulärer ‚flow index‘ (MFI)
	Dichte der kleinen Gefäße (< 20 µm)	
	Anteil durchströmter Gefäße gesamt	
	Anteil durchströmter kleiner Gefäße (< 20 µm)	
	Dichte durchströmter Gefäße gesamt (PVD gesamt)	
	Dichte durchströmter kleiner Gefäße (< 20 µm) (PVD small)	
<b>Hauptmerkmale</b>	Zahlreiche Variable inkl. funktionaler Kapillardichte (FCD)	Schnell bestimmbar
	Gute Reproduzierbarkeit	Ergibt auch Informationen zum Typ des Blutflusses (stockend, normal, schnell)
<b>Nachteile</b>	Score ist empfindlich gegenüber Isotropie (Bildvergrößerung)	Keine Aussagen zu funktionaler Kapillardichte

PVD...“perfused vessel density“ (Dichte durchströmter Gefäße)

FCD...“functional capillary density“ (funktionale Kapillardichte)

Der Mikrovaskuläre Flussindex ist hierbei eine Kenngröße zur semiquantitativen Charakterisierung der Flussgeschwindigkeit in den kleinen und kleinsten Gefäßen. Der MFI kann dabei für einen zu beurteilenden Gewebeausschnitt die Werte 0 (keine Perfusion), 1 (intermittierender Fluss), 2 (verzögerter Fluss) und 3 (Normalzustand) annehmen.

### **Diagnostische Aussagen**

Es liegt nahe, dass die Mikrozirkulation wegen ihrer zentralen Bedeutung für Sauerstoffversorgung, Stoffwechsel und Immunsystem für praktisch alle internistischen Fragestellungen von Relevanz ist. In der Konsequenz wurden in den vergangenen Jahren entsprechende Parameter für eine Vielzahl sowohl von systemischen als auch von organbezogenen, lokalen Krankheiten erhoben und ausgewertet. Als Beispiele seien genannt: Dünndarmentzündungen bei Ratten [74], Hyperviskositätssyndrom und Schädigung der Niere [75], Hörstörungen, Messung in der Hörschnecke [76], Gerinnungsstörungen [77], Influenza [78], Nierenfunktionsstörungen [79], Darmkrebs [80], Hirnfunktionsstörungen [81], Zahnmedizin / Verträglichkeit von Implantaten [82], Wundheilung [83], Leberchirurgie / -transplantationen [84, 85], Diabetes [86], Pulmonale Hypertonie [87], Hämorrhagischer Schock [88] sowie verschiedene Krankheitsbilder von Intensivpatienten [89].

Während die Mikrozirkulationsdaten und deren zeitliche Änderung bei eher chronisch verlaufenden Krankheiten – wie Diabetes oder Bluthochdruck – nicht unmittelbar kritisch für Prognose und Therapie sind, stellt sich die Situation bei akuten Erkrankungen mit hoher Letalität anders dar. Ein solches systemisches Krankheitsbild ist die Sepsis. Zusammenhänge

zwischen Mikrozirkulationsdaten und Schwere bzw. Verlauf einer Sepsis wurden daher in den vergangenen zehn Jahren zunehmend untersucht [51-53, 90, 91].

Bei der Suche nach einem geeigneten Gewebe, dessen Durchblutung repräsentativ für die Erkrankungsschwere ist, fiel die Wahl in den Anfangsjahren der Mikrozirkulationsuntersuchungen zunächst auf äußere, leicht zugängliche Gewebe wie den Fingernagelfalz [92]. Allerdings erwies sich die Korrelation der dort gemessenen Durchblutung mit der Schwere von systemischen, inneren Erkrankungen wie der Sepsis als unzureichend [93]. De Backer et al zeigten dann, dass wichtige Mikrozirkulationsparameter der Mundschleimhaut, z.B. der Anteil kleiner durchflossener Gefäße, mit der Sepsisschwere korrelieren [70]. Seit dieser grundlegenden Studie gelten Messungen in der Mundschleimhaut als "Goldstandard" für das Sepsis-Monitoring [68, 94].

Die bei einer Sepsis zu beobachtenden Gefäßschädigungen mit Auftreten von Entzündungsmediatoren und Gerinnungsstörungen in Verbindung mit der septischen Kardiomyopathie beeinflussen und stören den Blutfluss in den kleinen Gefäßen ganz entscheidend. Medikamentös kann die Störung der Mikrozirkulation durch Levosimendan [95] und – ungesichert - durch Dobutamin [96] positiv beeinflusst werden. Asakura zeigte in einer Untersuchung an Ratten, dass Ähnliches auch für die Gabe von Immunglobulinen gilt. Die Begleiterscheinungen einer durch Endotoxinapplikation induzierten intravaskuläre Koagulation – wie erhöhte Titer an Tumor-Nekrosefaktoren, an Kreatinin und Interleukin-6 sowie glomeruläre Fibrinablagerungen – wurden durch Immunglobuline reduziert [97]. Für endotoxische Hamster konnte die Arbeitsgruppe um Hoffmann ähnliche Wirkungen von Immunglobulinen nachweisen [98]. Während in der nur mit Kochsalzlösung behandelten Vergleichsgruppe neben Leckagen in Venolen massive Mikrozirkulationsstörungen durch Wechselwirkungen von Endothel- und Leukozytenzellen sowie durch eine Verklumpungen von Thrombozyten auftraten, waren diese Effekte bei den mit Immunglobulinen behandelten Tieren deutlich und signifikant geringer. Außerdem stellte Hoffmann et al einen Unterschied zwischen IgG und IgM fest. Beide Immunglobulintypen reduzierten zwar gleichermaßen die Ausblutungen aus Venolen, aber nur IgM waren darüber hinaus in der Lage, das Ausmaß der Zell-Koagulation im Blut zu verringern und damit die Mikrozirkulation zu verbessern.

Diese beiden - zunächst nur an Tieren durchgeführten - Studien mit festgestellter positiver Korrelation von Immunglobulingabe und Verbesserung der Mikrozirkulation waren der Ausgangspunkt für die in dieser Arbeit vorgenommene Übertragung der analogen Fragestellung auf Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock. Wie wichtig eine frühzeitige Stabilisierung des mikrozirkulatorischen Flusses bei Sepsispatienten ist, zeigten eine Reihe von Studien. Sowohl die Arbeitsgruppe um Pranskunas als auch jene von Trzeciak wiesen nach, dass die Stabilisierung der Mikrozirkulation mit der Abnahme der Häufigkeit eines Multiorganversagens korrelierte [73, 99]. In den 2013 veröffentlichten International Guidelines

for Management of Severe Sepsis and Septic Shock wurde als ein ergänzendes Diagnosekriterium eine verminderte Kapillardurchblutung aufgenommen [100]. Die Gruppe um De Backer bestätigte auch in neueren Untersuchungen einen direkten Zusammenhang zwischen Parametern der Mikrozirkulation und der Überlebensrate bei schwerer Sepsis [101]. Vor dem Hintergrund der wachsenden Bedeutung von Mikrozirkulationsdaten für Diagnose, Monitoring und Prognose häufiger und schwerer Erkrankungen war und ist die Entwicklung leicht handhabbarer, schneller, präziser und vor allem reproduzierbarer Aufnahmetechniken eine zentrale Aufgabenstellung der klinischen Diagnostik.

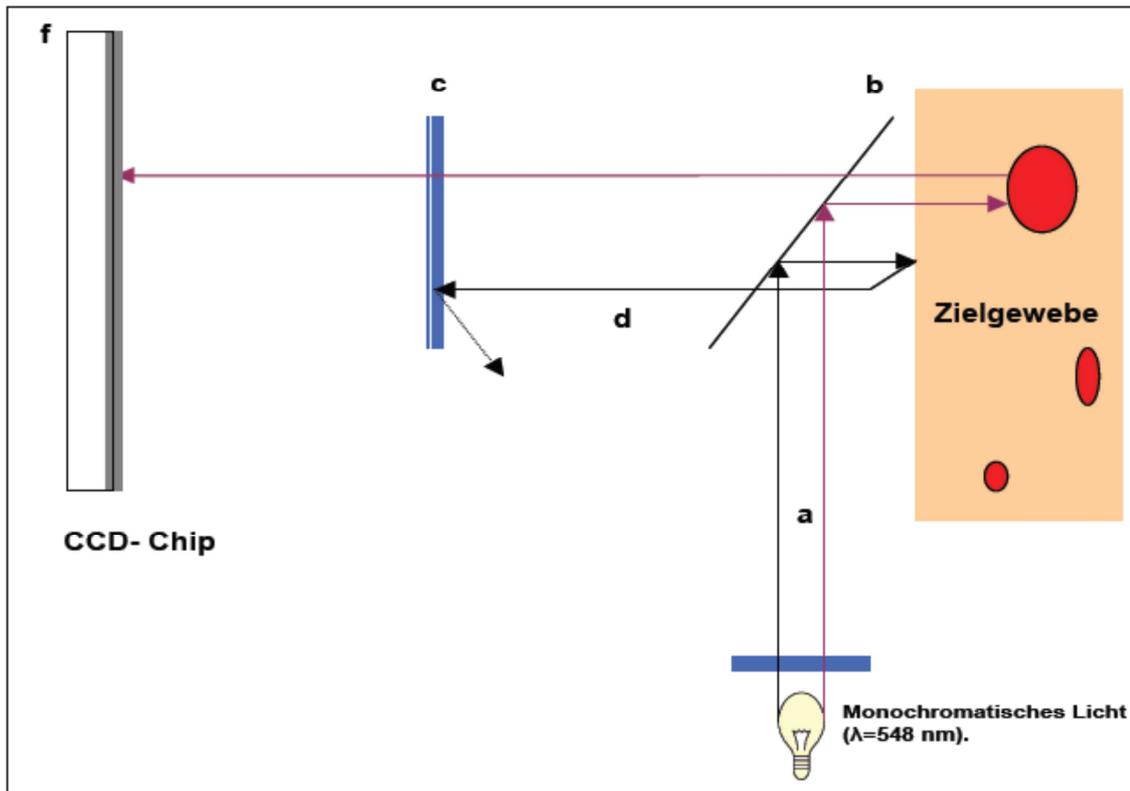
### **Messmethoden**

Indirekte Bestimmungsmethoden der Mikrozirkulation beruhen nicht eigentlich auf der Messung eines Flusses, sondern auf der Ermittlung von Laborparametern, die bekanntermaßen die Zirkulation beeinflussen. Solche Parameter sind beispielsweise die für den DIC-Score relevanten Konzentrationen von Thrombozyten oder Fibrin im Blut bzw. Plasma. Außerdem kommen Resultate aus der pathologischen Diagnostik von in Bezug auf Mikrozirkulationsstörungen besonders empfindlichen Gewebsarten – wie dem Nierengewebe – in Betracht. Solche indirekten Bestimmungen wurden beispielsweise in der Studie von Asakura an Ratten angewendet [97]. Hier wurden Fibrinablagerungen im Nierengewebe nach Tötung der Tiere untersucht. Es liegt auf der Hand, dass diese Methoden im Gegensatz zu direkten Strömungs-Messungen gravierende Nachteile aufweisen. So ist bereits fraglich, welcher dieser indirekten Parameter in welchem Ausmaß mit der Mikrozirkulation korreliert. Zudem erfolgen diese Messungen notwendigerweise zeitversetzt und erfordern zum Teil invasive Eingriffe bis hin zur Tötung des Versuchstieres.

Zu den ältesten und einfachsten direkten Methoden der Gewinnung von Daten über die Mikrozirkulation zählt die intravitale Kapillarmikroskopie. Hier wurden Hautfalten zwischen Lichtquelle und Mikroskop fixiert und beobachtet [102] – oder äußerlich direkt zugängliche Gewebe – wie der Nagelfalz beim Menschen – direkt mikroskopiert [92]. Eine aufwändigere Methode, die Laser-Doppler-Fluxmetrie, erlaubt präzisere Aussagen insbesondere bei dermatologischen Fragestellungen. Hierbei wird streng monochromatisches Laserlicht auf das zu untersuchende Gewebe gerichtet. Es dringt bis zu 1,5 mm ein und wird reflektiert. Das reflektierte Licht erfährt durch sich bewegende Flüssigkeiten im Gewebe über den Dopplereffekt eine geringe Frequenzverschiebung. Diese wird im Reflexionslicht gemessen und erlaubt direkte Aussagen zum subkutanen Blutfluss [103].

Eine Weiterentwicklung gegenüber diesen konventionellen, nur auf Reflexion beruhenden bildgebenden Verfahren stellt die „OPS-Gefäßmikroskopie“ dar (OPS: orthogonal polarized spectral imaging) [104]. Hier wird ebenfalls monochromatisches Licht – zumeist im grünen Spektralbereich – genutzt. Allerdings erfolgt vor dem Auftreffen auf das Gewebe zusätzlich

eine Polarisation über einen semitransparenten Spiegel. Der prinzipielle Aufbau ist in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2:** Prinzip der OPS-Gefäßmikroskopie: Monochromatisches, polarisiertes Licht im grünen Spektralbereich wird an einem halbdurchlässigen Spiegel **b** reflektiert und in das zu untersuchende Gewebe eingestrahlt. Das aus dem Gewebe wieder austretende Licht besteht aus reflektierten und gestreuten Anteilen. An Grenzflächen zu Gefäßen überwiegt Reflexion unter Erhalt der Polarisation. Im Gegensatz dazu verliert im Gewebe gestreutes Licht den polarisierten Charakter. Nach Trennung der beiden Anteile im zweiten Polarisator **c** und Detektion mittels einem lichtempfindlichen Sensor, der auf dem inneren Photoeffekt beruht („charged coupled device“, CCD – Chip), lassen sich die Gefäßverläufe kontrastreich darstellen. (aus [105]; modifiziert nach [104])

Durch diese Messmethode werden sehr kontrastreiche Bilder erhalten, da nur die durchflossenen Gefäße über ihren Inhalt sichtbar werden - schwach durchblutete Kapillaren dagegen kaum erkennbar sind.

Die OPS – Technologie wurde durch apparatives Design weiter entwickelt. Eine solche Weiterentwicklung ist die auch in dieser Studie verwendete Sidestream Darkfield Imaging – Gefäßmikroskopie (SDF) [71, 93]. Der Anteil gestreuten Lichtes wird hier durch eine ringförmige Anordnung der emittierenden grünen Leuchtdioden minimiert und der Kontrast dadurch weiter erhöht. Bei minimaler Beeinträchtigung des Patienten können so schnell, präzise und beliebig häufig Rohdaten durch Aufnahmen der Mundschleimhaut gewonnen werden, die über die nachfolgende genormte und reproduzierbare Auswertung in belastbaren Parametern der oben genannten Mikrozirkulation – Scoringsysteme resultieren.

## 1.5. Immunglobuline

Immunglobuline - auch „Antikörper“ - sind körpereigene Glycoproteine, welche von Plasmazellen, speziell den B-Lymphozyten, produziert werden. Sie bilden einen wesentlichen Teil des Immunsystems von Wirbeltieren und werden in spezifischer Weise als Reaktion auf die Präsenz von Antigenen potentiell gefährlicher Partikel - wie Bakterien, Viren und körperfremde Makromoleküle - im Organismus gebildet. Über nichtkovalente Wechselwirkung der zueinander komplementären Fragmente von Antikörper und Antigen – Paratop und Epitop – wird die Eliminierung der Pathogene initiiert [106].

Immunglobuline bestehen immer aus je einem Paar identischer „leichter“ und „schwerer“ Proteinketten, welche durch Disulfidbindungen und durch elektrostatische Kräfte zusammen gehalten werden. Die konstanten Domains bilden auch die Basis für die Einteilung der Antikörper in verschiedene Typen. Für den menschlichen Organismus insgesamt sind dabei die Immunglobuline A, D, E, G und M von besonderer Bedeutung, wobei die Typen D (Antigen-stimulierte Differenzierung von B-Zellen) und E (gebunden an Mastzellen, Wirkung gegen Parasiten) bei der akuten Abwehr von Infekten nicht im Vordergrund stehen [107, 108].

Wegen ihrer essentiellen Funktion in der Immunabwehr ist es naheliegend, bei schweren Infekten den Blut- und Serumspiegel speziell der Immunglobuline A, G und M einerseits zu überwachen und andererseits therapeutisch zu beeinflussen. So ist die schwere Sepsis meist begleitet von deutlich erniedrigten Konzentrationen an Immunglobulinen [65, 109-111]. Neuere Publikationen zeigen hier ein differenzierteres Bild, doch bleibt der naheliegende Zusammenhang von Ig(G) Titern und Sepsiserkrankungen wahrscheinlich [112, 113].

Aus diesem Grund wurden schon vor mehreren Jahrzehnten erste Versuche unternommen, Immunglobuline bei Sepsis therapeutisch zu verabreichen [114, 115]. Für diesen Zweck stehen eine Reihe von Präparaten zur Verfügung, die als Lösung intravenös zu verabreichen sind. Das hier verwendete Präparat „Pentaglobin®“ besteht im Unterschied zu anderen Immunglobulinpräparaten aus einer Mischung dreier Antikörpertypen (IgM, IgA und IgG mit je 0,6 g, 0,6g und 3,8 g je 100 ml Infusionslösung) und gewährleistet so einen breiteren Wirkungsansatz als die – zumeist nur IgG enthaltenden – Monopräparate.

Der therapeutische Erfolg einer Ig-Therapie bei Sepsis wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte bei Medikation mit IgG-Präparaten (5%- und 10%-haltige Infusionslösung) kein therapeutischer Effekt nachgewiesen werden [65, 116]. Die Untersuchungen mit dem einzig verfügbaren IgGMA-Präparat Pentaglobin® zeigen in Meta-Analysen tendenziell einen positiven Effekt auf Krankheitsschwere bzw. Überlebensrate, doch sind die Ergebnisse teilweise widersprüchlich bzw. wegen des Fehlens größerer randomisierter Studien nicht allgemein aussagekräftig [117-119]. Eine Differenzierung der mit IgG- und IgGMA-Präparaten erzielten Ergebnisse wurde von Kreyman et al vorgenommen [120].

Die Ursache für das Fehlen größerer evidenzbasierter Studien zur Wirkung von polyfunktionellen Ig in der Sepsistherapie liegt wahrscheinlich in der Problematik der stringenten Umsetzung eines einheitlichen Studiendesigns bei diesem (zeit-)kritischen und so facettenreichen Krankheitsbild. Andererseits rechtfertigen die bisher vorliegenden Daten zu dieser Therapieoption sowohl deren weitere, tiefergehende Erforschung als auch die Formulierung von Therapieleitlinien mit Ig in Bezug auf spezielle Indikationen (u.a. Sepsis). Die tendenziell positive Datenlage des Einsatzes polyfunktioneller Ig bei Sepsis stimuliert sowohl die Entwicklung neuer solcher Präparate - z.B. des „BT086“ mit 23% IgM – Anteil, Fa. Biotest, Dreieich [121] - als auch die Durchführung weiterer Untersuchungen - wie z.B. die hier zugrunde liegende MIGESIM-Studie [97, 98, 121].

## 2 Zielstellung der Arbeit

In der prospektiven monozentrischen Fallbeobachtungsstudie „MIGESIM“ (Mikrozirkulation und Gerinnungsstörungen bei Sepsistherapie mit intravenösem IgGMA) und zeitgleicher nichtrandomisierter Kontrollgruppe sollten folgende Fragestellung beantwortet werden:

1. Welchen Einfluss hat die Gabe von intravenösem IgGMA-haltigem Immunglobulin (Pentaglobin®) bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock auf:

- a) den Verlauf des Schweregrades der Erkrankung (serieller APACHE II Score),
- b) den Verlauf von Inflammations- (CRP) und Sepsis-Schweregrad (PCT) sowie Nierenfunktionseinschränkung,
- c) die Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut (gemessen mit der SDF-Technologie).
- d) Darüber hinaus wurde auch die Letalität der beiden Gruppen verglichen.

2. Finden sich Unterschiede in der Wirkung der intravenösen IgGMA-Gabe (Pentaglobin®) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung (gemessen mit dem APACHE II Score)?

In dieser Arbeit werden folgende Parameter der Mikrozirkulation unter dem Einfluss von Pentaglobin® betrachtet (siehe Methoden):

- „L/A Ratio“: Gefäßdichte
- „Percentage Small Vessels“: Anteil der kleinen Gefäße
- „Percentage Large Vessels“: Anteil der großen Gefäße
- „MFI“: mikrovaskulärer „flow-Index“
- „PVD <20µm“: Dichte der kleinen Gefäße (< 20 µm)
- „PVD gesamt“: Gesamte Gefäßdichte

Es erfolgte eine nicht randomisierte Betrachtung des pharmakologischen Einflusses von Pentaglobin® im Verlauf der Sepsis, in Bezug auf die Mikrozirkulation. Zusätzlich wurde die Abhängigkeit des Ausmaßes der Mikrozirkulationsstörung im zeitlichen Verlauf vom Schweregrad der Erkrankung, gemessen mit dem APACHE II Score am Tag 0, geprüft.

Die Beantwortung dieser Fragestellungen sollten zur Überprüfung der folgenden Hypothesen beitragen:

1. Die Mikrozirkulation bei Sepsispatienten wird durch die Gabe von Pentaglobin® positiv beeinflusst.
2. Das Ausmaß der Mikrozirkulationseinschränkung korreliert mit der Mortalität bei Sepsis.
3. Der initiale APACHE –Wert korreliert mit der Mikrozirkulationseinschränkung.
4. Ein fehlender Abfall des APACHE II Scores im zeitlichen Verlauf korreliert mit der Letalität bei Sepsis.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1. Studiendesign

Alle Daten wurden mit Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg im Rahmen der prospektiven monozentrischen MIGESIM-Studie (Evaluation von **M**ikrozirkulation und **G**erinnungsstörungen bei Sepsistherapie mit intravenösem **IgGMA**) erhoben. Diese betrachtete alle Patienten auf der internistisch-kardiologischen Intensivstation der Universitätsklinik Halle unmittelbar nach der Verdachtsdiagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks mit einem Serumprocalcitonin-Wert über 2 ng/ml im Zeitraum September 2008 bis Dezember 2009. Die Studie sollte zur Klärung der folgenden Fragen beitragen:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen Schwere der Sepsis und der Mikrozirkulation?
- Korrelieren die Mikrozirkulationsparameter mit folgenden Scores: APACHE II, SAPS II und SOFA?
- Korreliert der DIC-Score mit den Verläufen der Mikrozirkulationsparameter?
- Gibt es Änderungen in der Mikrozirkulation nach Einleitung der leitliniengerechten Standard-Sepsistherapie – insbesondere der Gabe von ivIgGMA (Pentaglobin®)?

Die Datenerhebung entstand als Gemeinschaftsarbeit von Sabine Franz, Stefanie Siebelist und der Verfasserin dieser Dissertationsarbeit (Christiane Seidelmann), wobei die Datenauswertung jeweils unabhängig von den drei Genannten im Konsens ohne Doppelungen zu unterschiedlichen Aspekten der Mikrozirkulationsstörung bei Sepsis erfolgte. Für das Studienprotokoll wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt:

##### Einschlusskriterien:

- Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks gemäß den damals geltenden S2-Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft und Vorstellung zur Aufnahme in die Studie innerhalb von 24 Stunden nach Diagnose [122].
- Procalcitonin (PCT)  $\geq 2$  ng/ml

##### Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre,
- Patienten mit maligner Hyperthermie,
- Patienten mit palliativmedizinischer Behandlung, Verbrennungspatienten,
- Patienten mit akuter Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen,
- Patienten, die an anderen Studien teilnehmen

Insgesamt konnten zwischen September 2008 und Dezember 2009 42 Patienten in die MIGESIM Studie einbezogen werden. Die Medikation der Patienten mit Pentaglobin® erfolgte

dabei – unbeeinflusst durch die Studie - nach der „SOP Pentaglobin®“ der internistischen Intensivstation. Dort geregelte Ausschlusskriterien sind:

- Zustand nach präklinischer Reanimation mit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer schlechten neurologischen Prognose
- Neutropenie (Leukozyten <2 Zellen / nl)
- Operativer Eingriff innerhalb der letzten 14 Tage
- Rezidivierende septische Schübe
- aktives Malignom mit erfolgter Therapie innerhalb der letzten drei Monate oder aktueller Progress)
- Krankenhausaufenthalt > 14 Tage
- Kardiogener Schock (bei modifiziertem Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) >6)

Unter Anwendung dieser Kriterien erhielten von den 42 Patienten 11 das Präparat Pentaglobin®, die übrigen 31 nicht. Daraus ergab sich die erste Gruppeneinteilung für die vorliegende Untersuchung (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Gruppeneinteilung nach Pentaglobin® (PG)-Medikation

Zahl der Patienten	n = 42	
PG	n = 11	
nicht PG	n = 31	
	Ausschlusskriterium für PG-Gabe	Anzahl
	Kardiopulmonale Reanimation	3
	Kardiogener Schock	2
	Kardiopulmonale Reanimation, Kardiogener Schock	3
	Neutropenie	1
	Krankenhausaufenthalt >14 Tage	12
	Aktives Malignom	4
	Krankenhausaufenthalt >14 Tage, Aktives Malignom	6

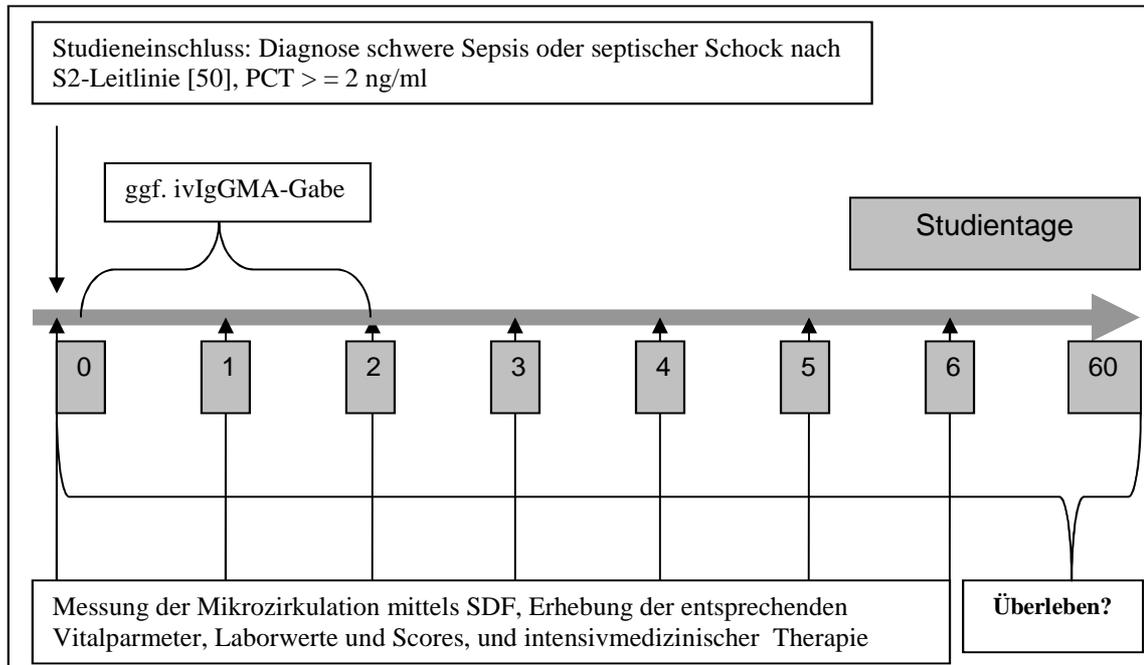
Das untersuchte Kollektiv aus 42 Patienten wurde gemäß der Zielstellungen dieser Arbeit anhand eines weiteren Kriteriums, dem APACHE II Score am Tag 0, unterteilt. Diese Einteilung resultierte in den drei in Tabelle 10 dargestellten Untergruppen:

**Tabelle 10:** Gruppeneinteilung nach APACHE II Score

Gruppe	APACHE II (d0)
1	< 25
2	25<30
3	≥ 30

### 3.2. Versuchsablauf und erhobene Parameter

Patienten wurden in die Studie einbezogen, wenn die Einschlusskriterien erfüllt waren, keine Ausschlusskriterien vorlagen und sie – bzw. nahe Angehörige - eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie unterzeichnet hatten. Am Aufnahmetag (Tag 0) sowie an den folgenden Tagen 1 bis 6 wurden SDF-Untersuchungen durchgeführt (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Zeitlicher Ablauf der Studie (SDF = „Side-stream Dark-Field Imaging“).

Bei jedem der eingeschlossenen Patienten wurden über sieben Tage verschiedene klinische Werte und Laborparameter sowie intensivmedizinische Scores bestimmt (siehe unten) und die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut gemessen. Dazu wurden von jedem Patienten an jedem Tag 5 Filmsequenzen von 4 Sekunden Länge der Mundschleimhaut aufgenommen. Ein Score-Tag begann um 10 Uhr morgens und endete um 10 Uhr am Folgetag. Der initiale Studientag wurde als Scoretag 0 definiert. An d0 erfolgte zudem die Erfassung bedeutsamer Diagnosen, wichtiger Aspekte der Intensivtherapie sowie spezielle Pharmakotherapien. Zusätzlich wurden studienunabhängig im Rahmen der täglichen Diagnostik die hämodynamischen Parameter, sowie Körpertemperatur, aktuelle Medikation und Labordaten erfasst. Hierbei handelte es sich im Einzelnen um die in Tabelle 11 aufgeführten Daten:

**Tabelle 11:** Übersicht zu allen erhobenen Studienparametern (Erfassung der seriellen Daten jeweils an d0 bis d6)

<b>intensivmedizinische Zustände / bedeutsame Diagnosen</b>	bestehende Immunsuppression, Kardiogener Schock, aktueller Herzinfarkt, MODS, portaler Hochdruck, vorbestehende pulmonale Erkrankung, Vorliegen/Entstehen einer Pneumonie
<b>Wichtige Aspekte der Intensivtherapie</b>	Z.n. CPR, Beatmung, Nierenversagen, Dialyse, Sedierung
<b>Spezielle Pharmakotherapie</b>	Xigris <sup>®</sup> , Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin, Pentaglobin <sup>®</sup>
<b>Hämodynamik</b>	ZVD, MAP, Herzfrequenz
<b>Beatmungsparameter</b>	Peep, Pmax, Atem -Zugvolumen, -Frequenz, -Minutenvolumen
<b>Blutgasanalyse</b>	Lactat, paO <sub>2</sub> , paCO <sub>2</sub> , pH-Wert, SaO <sub>2</sub>
<b>Laborparameter</b>	Kalium (K <sup>+</sup> ), Natrium (Na <sup>++</sup> ), CK-MB, Trop I, BNP, PCT, CRP, Leukozyten, Creatinin
<b>Mikrozirkulations-Messung nach internationaler Empfehlung [71]</b>	Mikrozirkulations-Fließ-Index (“Microcirculatory Flow Index”, MFI) Gefäßdichte gesamt (“Perfused Vessel Density”, PVD) Gefäßdichte der Gefäße <20µm („Perfused Vessel Density <20µm“) Gefäßdichte der Gefäße >20µm („Perfused Vessel Density >20µm“)
<b>Mikrozirkulations-Messung nach Gerätehersteller-Empfehlung</b>	Gefäßdichte (“L/A-ratio”) Anteil großer Gefäße (“Percentage large”) Anteil kleiner Gefäße („Percentage medium”) Anteil kleiner Gefäße („Percentage small“)
<b>Seriellles Scoring</b>	APACHE II Score, SAPS II Score, DIC Score

Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich des Überlebensstatus wurde bis zum Tag 60 nach Studieneinschluss durchgeführt. Alle Patienten wurden gemäß dem Studienprotokoll der MIGESIM-Studie leitliniengerecht mit einer Standardsepsistherapie behandelt [122]. Entsprechend einer Klasse C Empfehlung der deutschen Sepsis-Leitlinie für den Einsatz von IgM-haltigen Immunglobulinpräparaten wurde den Patienten studienunabhängig an den Tagen 0, 1 und 2 das intravenöse Immunglobulinpräparat (Pentaglobin<sup>®</sup>; ivIgGMA, Fa. Biotest, Dreieich, Deutschland) appliziert. Dieses enthält in 100 ml Lösung 5 g Protein mit  $\geq 95\%$  Immunglobulin vom Menschen, bestehend aus 0,6 g IgM, 0,6 g IgA sowie 3,8 g IgG.

### 3.3. SDF - Gefäßmikroskop und Aufnahmetechnik

Die Videosequenzen wurden mit dem SDF - Gefäßmikroskop „Microscan“ der Firma MicroVisionMedical aufgenommen. Das Gerät besteht aus einer Zentraleinheit, an die mittels eines Kabels ein Aufnahmekopf angeschlossen ist, der die Optik und einen CCD-Chip enthält und in den Mund der zu untersuchenden Person eingeführt wird (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Aufnahmekopf und Zentraleinheit des SDF-Gefäßmikroskops der Firma MicroVisionMedical [123].

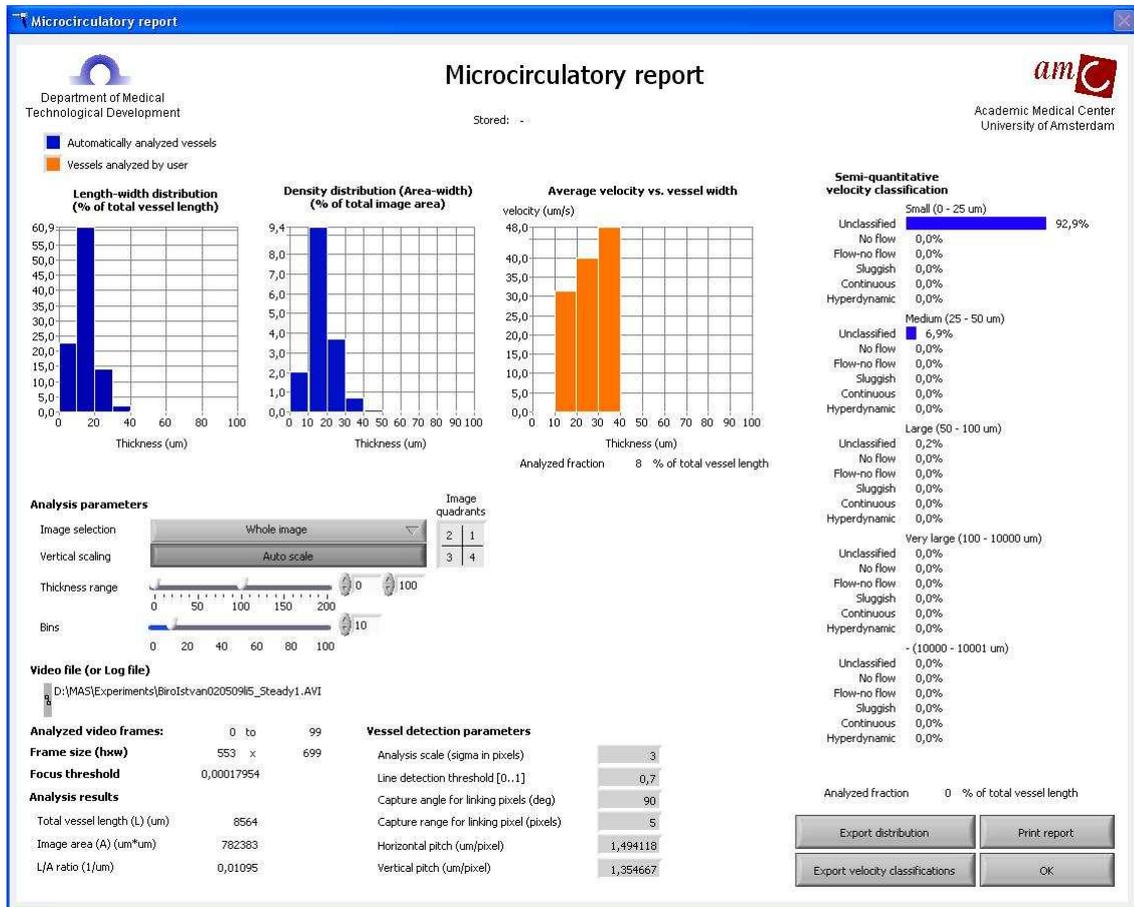
Die in dieser Arbeit ausgewerteten Videosequenzen der Mundschleimhaut wurden im Vestibulum oris des Oberkiefers, in der Region zwischen Eckzahn und Molaren aufgenommen. Die aufgenommenen Bildsequenzen bestanden aus jeweils 125 Einzelbildern über eine Zeitspanne von 5 Sekunden. Pro Proband und Aufnahmesitzung wurden jeweils 5 Bildsequenzen aufgezeichnet. Diese wurden im Anschluss per Computer mit dem Programm Microscan Analysis Software (MAS) der Firma MicroVisonMedical ausgewertet [124].

### **3.4. Auswertung der Bildsequenzen nach MicroScan Analysis Software**

Jede Bildsequenz wurde zunächst gesichtet und entsprechend der im Folgenden aufgeführten Schritte aufbereitet. Das Programm führte anschließend die Berechnung der Mikrozirkulationsparameter automatisch durch [124].

- Bildoptimierung und Berechnung von gemittelten Bildinformationen. Hierzu gehörte eine automatische Korrektur des Hintergrundes und des Kontrastes. Weiterhin erfolgte hier die Auswahl geeigneter Bildausschnitte sowie die Korrektur von Verwackelungen.
- Ermittlung der Zentralachse für jedes dargestellte Gefäß, Verbindung dieser Linienabschnitte entlang der Gefäße, Bestimmung der Gefäßlängen.
- Ermittlung der Gefäßwände, ggf. Ausschluss nicht ausreichend scharf abgebildeter Gefäße und Erkennung von Gefäßverzweigungen.
- Manuelle Aufbereitung der aufgenommenen Sequenzen. Dies umfasste insbesondere die Markierung von nicht korrekt erkannten Gefäßabschnitten sowie die Löschung von anatomische Strukturen, die fälschlich als Gefäße eingestuft worden waren. Es wurden insbesondere die Anzahl der Gefäße und deren Größe sowie die Gefäßdichte erfasst.
- Erstellung eines Berichtes mit den Ergebnissen der Video-Sequenz-Auswertung. Folgende Parameter wurden durch das Programm ermittelt und im Rahmen dieser Studie ausgewertet: Anteil der Kapillargefäße nach drei Größenklassen (small: Durchmesser bis 25  $\mu\text{m}$ , medium: 25 bis 50  $\mu\text{m}$  und large: über 50  $\mu\text{m}$ ) und die

Gefäßdichte (L/A-ratio) als Quotient der messbaren Gesamtlänge von Kapillaren und der Fläche der Aufnahme Abbildung 5.



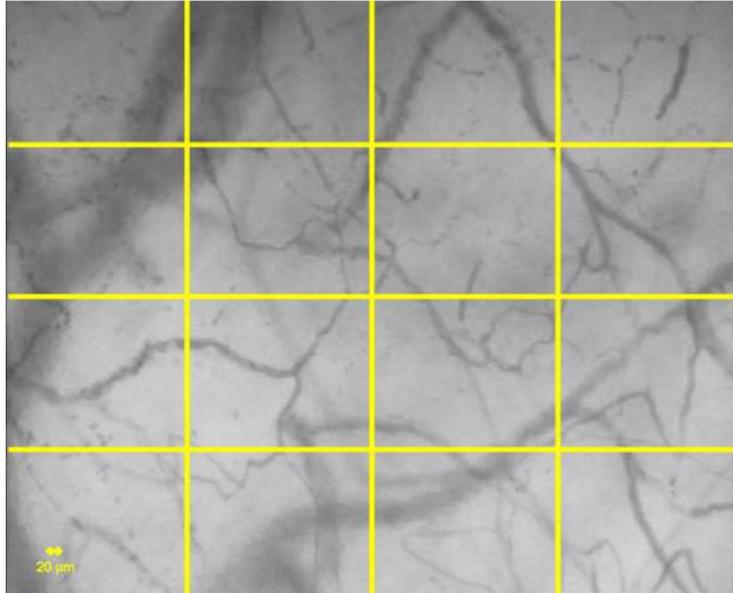
**Abbildung 5:** Beispiel eines Auswertungsreportes einer Bildsequenz (Weitere Erläuterungen siehe Text)

### 3.5. Auswertung der Bildsequenzen nach De Backer et al (2007)

Als Methode zur Auswertung von Videosequenzen für die Erhebung von Parametern zur Beurteilung der Mikrozirkulation wurde zusätzlich das Verfahren von De Backer et al. benutzt [71]. Die Auswertung erfolgte auf der Basis derselben Videosequenzen wie in Kap. 3.4 und wurde manuell durchgeführt. Hierbei wurden folgende Parameter, jeweils getrennt für die Gefäßkategorien  $< 20 \mu\text{m}$  und  $\geq 20 \mu\text{m}$  (Durchmesser der Gefäße), erhoben:

Dichte perfundierter Gefäße („Perfused Vessel Density“, PVD) (Abbildung 6):

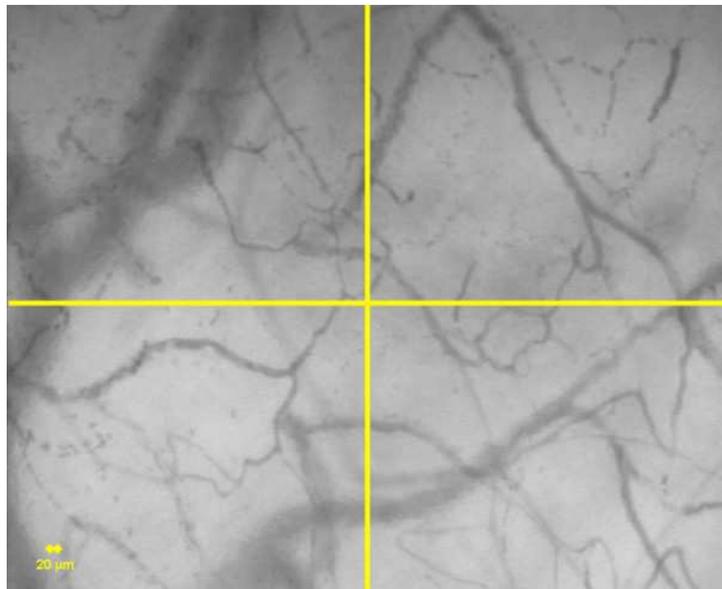
- Teilung der Aufnahme in ein gleichförmiges 4x4 Raster
- Ermitteln der Gefäßdichte (Anzahl Gefäße / mm) als PVD aus der manuell ermittelten Zahl der die Rasterlinien schneidenden Gefäße geteilt durch die Länge der entsprechenden Rasterlinien



**Abbildung 6:** Bildunterteilung für Gefäßdichte-Auswertung nach De Backer

„Microvascular Flow Index“, MFI als Maß für den mittleren Fluss – (Abbildung 7):

- Teilung der Aufnahme in ein gleichförmiges 2x2 Raster (4 Quadranten)
- Visuelle Beurteilung des Blutflusses in den Gefäßen für jeden Quadranten als: nicht vorhanden (0), intermittierend (1), träge (2) bzw. normal (3)
- Die Mittelung der Zahlenwerte der 4 Quadranten ergibt den Zahlenwert des MFI.



**Abbildung 7:** Bildunterteilung für MFI-Auswertung nach De Backer et al 2007

Seit der ‚round-table conference‘ zur Etablierung geeigneter Scoringsysteme für Mikrozirkulationsmessungen im Jahr 2006 werden üblicherweise diese - auch in **Tabelle 8** - aufgeführten - Parameter ermittelt und zur Auswertung herangezogen. Zuvor nutzten und benannten verschiedene Arbeitsgruppen diese und andere Kenngrößen in unterschiedlicher Weise, was bei

entsprechenden Studienvergleichen berücksichtigt werden muss. In einigen Studien wurden zusätzliche Kenngrößen - wie z.B. der Heterogenitätsindex oder die Fließgeschwindigkeit roter Blutzellen - aus den Mikrozirkulationsmessungen abgeleitet. Um einen Vergleich der numerischen Werte zu ermöglichen, ist eine Zuordnung der hier verwendeten Parametertypen mit den in der Literatur genutzten vorzunehmen (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Übersicht zu erhobenen Mikrozirkulationsparametern

Parameter in vorliegender Arbeit [Einheit]	Vergleichbare Parameter anderer Studien [Einheit]	Bemerkung
MFI [-]	MFI, MFI(s), MFI(m), MFI(l) [-]	MFI(x) berücksichtigt nur jeweils eine Gefäß-Größenklasse
PVD (gesamt) [n/mm]	PVD (ges) [n/mm]	Korrelation zu Perc. Perfused (ges)
PVD (<20µm) [n/mm]	PVD (small) [n/mm]	Korrelation zu Perc. Perfused (s)
L/A [n/µm]	L/A [n/mm, mm/mm <sup>2</sup> ] (funktionelle) Kapillargefäßdichte (FCD) [n/mm]	Entweder Gefäßlänge / Fläche oder Gefäßzahl / Linie
Perc. (large) [%]	Perc. Perfused (large) Perc. Perfused (ges) / (m) [%]	Korrelation zu PVD (ges)
Perc. (small) [%]	Perc. Perfused (small) Perc. Perfused (ges) / (m) [%]	Korrelation zu PVD (s)

MFI = Microvascular Flow Index; PVD = „Perfused Vessel Density“; L/A = „Kapillargefäßdichte“; Perc. = „Percentage“; n = Anzahl; ges. = gesamt; s = „small“; m = „medium“; l = „large“

Diese Gegenüberstellung verdeutlicht, dass identische Parameter manchmal nur anders benannt werden (L/A vs. Gefäßdichte) oder sich in anderen Fällen nur die Einheiten unterscheiden (n/µm vs. n/mm). Insbesondere aber bei der Gegenüberstellung der miteinander in enger Beziehung stehenden Kenngrößen PVD-, Perc. (x) und Perc. Perfused (x) sind bei Vergleichen der Absolutwerte die tatsächlichen Unterschiede in der Parameter - Definition zu berücksichtigen. Interpretationen von Änderungen oder relativen Differenzen sind bei diesen verwandten Größen jedoch auch ohne Rückführung auf einen dieser Parameter möglich.

### 3.6. Statistische Auswertung und grafische Gestaltung

Die Studie wurde als prospektive Fallbeobachtungsstudie durchgeführt, die Auswertung sollte auf der Basis der Intent-To-Treat-Stichprobe (ITT) erfolgen, das heißt, die Daten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der Auswertung berücksichtigt. Fehlende Daten von Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, wurden durch das Verfahren „Last-Observation-Carried-Forward“ (LOCF) ergänzt [125].

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. T. Kottmann, Medizinische Statistik, Hamm. Die Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingegeben und auf Plausibilität geprüft. Anschließend erfolgte die Ergänzung fehlender Werte mit der

LOCF-Methode. Für Werte unterhalb der Nachweisgrenze wurde die Nachweisgrenze als Wert angenommen. Für Werte, die nur bis zu einem maximalen Grenzwert angegeben werden, wurde bei Überschreiten dieses Wertes der maximale Grenzwert angenommen. Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 20.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden.

Die metrischen Variablen wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Shapiro-Wilk-Test:  $p < 0,05$ ), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Shapiro-Wilk-Test:  $p \geq 0,05$ ). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der t-Test verwendet. Dabei wurde vorher zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen der Levene-Test durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrisches Verfahren angewendet.

Beim Vergleich von mehr als 2 verbundenen, normalverteilten Stichproben wurde das allgemeine lineare Modell (ALM) mit Messwiederholungen verwendet, während beim Vergleich von mehr als 2 verbundenen, nicht normalverteilten Stichproben der Friedman-Test Anwendung fand. Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Die Korrelation zwischen zwei Parametern wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman- Rho berechnet. Dabei wurde der Korrelationskoeffizient nach folgender Einteilung bewertet:

$r < 0,2$	→ sehr geringe Korrelation
$r = 0,2 - 0,5$	→ geringe Korrelation
$r = 0,5 - 0,7$	→ mittlere Korrelation
$r = 0,7 - 0,9$	→ hohe Korrelation
$r = > 0,9$	→ sehr hohe Korrelation

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde. Auf eine Korrektur des p-Wertes aufgrund multipler Testanwendung wurde wegen des explorativen Charakters der Studie verzichtet [126, 127].

In den ebenfalls mit SPSS erstellten grafischen Darstellungen wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile

aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind.

## 4 Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika und Gruppeneinteilung

Die demographischen Daten des Patientenkollektivs finden sich in Tabelle 13.

Die Verumgruppe von elf der 42 Patienten (26,5%) erhielt entsprechend der oben erläuterten Methodik als medikamentöse Therapiekomponente das intravenöse Immunglobulin Pentaglobin®; 31 Patienten wurde das Pentaglobin® nicht verabreicht. Dieses Kollektiv entspricht der nichtrandomisierten Vergleichsgruppe.

**Tabelle 13:** Patientencharakterisierung der PG-Gruppen (n=42)

	Pentaglobin®		p
	nein (n=31)	Ja (n=11)	
Alter (Jahre) [MW±SD; Median]	68,2 ± 10,9 (69,0)	66,4 ± 14,9 (68,0)	0,68*
Geschlecht [% männlich]	67,7	72,7	1,00§
BMI [MW±SD; Median]	25,5 ± 4,7 (24,9)	30,7 ± 8,2 (28,4)	0,04#

\* t-Test

§ Fisher-Test

# Mann-Whitney-U-Test

Insgesamt unterschieden sich die beiden Gruppen „Pentaglobin® vs. ohne Pentaglobin®“ nicht nur hinsichtlich der Probandenzahl, sondern in moderatem Ausmaß auch in Bezug auf die betrachteten Basisparameter.

Die zweite Gruppeneinteilung nach dem APACHE II – Score Wert an Tag 0 (d0) ergab drei vergleichbar große Kollektive mit 10 bis 18 Patienten. Wesentliche Kennzahlen dieser Gruppen sind in **Tabelle 14** zusammengestellt:

**Tabelle 14:** Patientencharakterisierung der APACHE-Gruppen (n=42, PG=Pentaglobin®)

	APACHE			p
	< 25 (n=14)	25 – 30 (n=10)	> 30 (n=18)	
Alter [Jahre, MW±SD]	68,7 ± 14,4	66,9 ± 10,6	67,4 ± 11,1	0,93*
Median	72,0	68,5	68,0	
Geschlecht [% männlich]	64,3	60,0	72,2	0,26§
BMI [MW±SD] (Median)	27,6 ± 8,0 (25,1)	25,2 ± 7,1 (22,8)	27,4 ± 4,3 (27,5)	
PG-Gabe n (%)	6 (42,9)	2 (20,0%)	3 (16,7)	

\* Anova-Test

§ Kruskal-Wallis-Test

Die drei so entstandenen Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der betrachteten Grundparameter – Alter, Geschlecht und BMI – nicht signifikant. Dem Kollektiv mit den an d0 niedrigsten APACHE II – Score – Werten (<25) wurde deutlich häufiger eine Medikation mit Pentaglobin® verordnet als den beiden anderen Gruppen (42,9% vs. 20,0% bzw. 16,7% für APACHE 25-30 bzw. > 30).

## 4.2. Verlauf prognoserelevanter Parameter in den Patientengruppen

Im Folgenden werden die ausgewählten Parameter für die Pentaglobin-Gruppe einerseits und die Kontrollgruppe andererseits sowie – separat – in Bezug auf die APACHE II-Score – Gruppen betrachtet.

### 4.2.1. Serielles Scoring (APACHE II, SAPS II, DIC) bei Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung

#### Seriell APACHE II - Scoring

In Abbildung 8 und Tabelle 15 sind die APACHE II Werte der Tage d0 bis d4 im Verlauf für die Gruppen ohne vs. mit Pentaglobin® dargestellt.

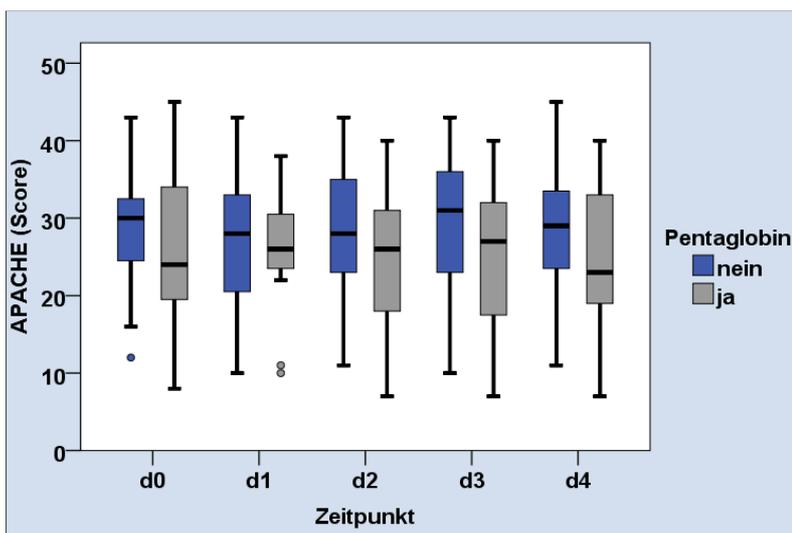


Abbildung 8: APACHE ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf (d = Tag)

Tabelle 15: Serielles APACHE II – Scoring ohne vs. mit Pentaglobin®

	APACHE II d0	APACHE II d1	APACHE II d2	APACHE II d3	APACHE II d4
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	28,7 ± 7,6	27,6 ± 8,5	28,3 ± 8,0	28,5 ± 8,7	27,8 ± 8,7
Median	30,0	28,0	28,0	31,0	29,0
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	26,2 ± 10,8	25,7 ± 9,0	25,0 ± 10,7	24,8 ± 10,7	24,7 ± 10,7
Median	24,0	26,0	26,0	27,0	23,0
PG vs. ohne PG P <sup>#</sup>	0,64	0,77	0,63	0,62	0,79

p<sup>#</sup>...t-Test

Die APACHE II-Werte in beiden Gruppen reflektierten mit Median-Werten zwischen 23,0 und 31,0 deutlich das Vorliegen schwerer Erkrankungen. In der nicht-PG – Gruppe änderte sich der APACHE-Wert über den Beobachtungszeitraum praktisch nicht (Mittelwert ± SD schwankte zwischen 27,6 ± 8,5 und 28,7 ± 7,6), während er in der PG-Gruppe leicht sank (Mittelwert ± SD

- d0:  $26,2 \pm 10,8$ ; d4:  $24,7 \pm 10,7$ ). Sowohl die Daten des direkten Gruppenvergleichs als auch die zum Verlauf des APACHE Wertes wiesen keine statistische Signifikanz auf.

### Serielles SAPS II-Scoring

Die SAPS II Score – Werte beider Gruppen sind in der Abbildung 9 bzw. in Tabelle 16 für die Tage d0 bis d4 dargestellt.

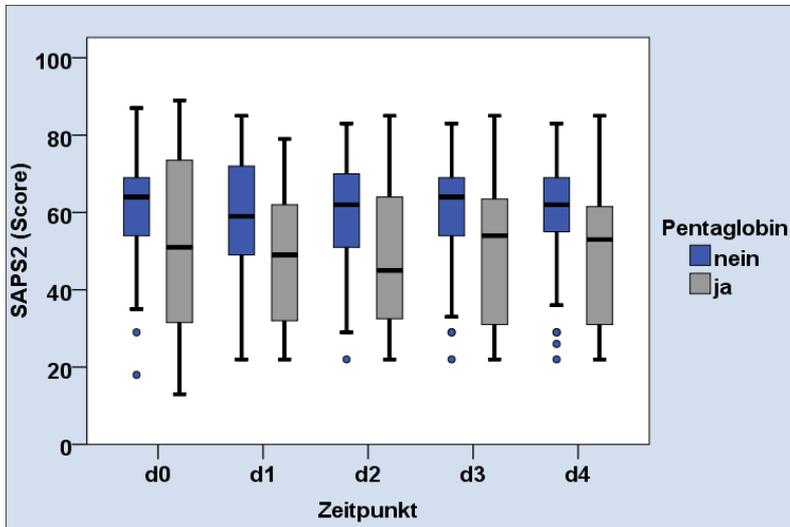


Abbildung 9: SAPS2 ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

Tabelle 16: SAPS2 ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

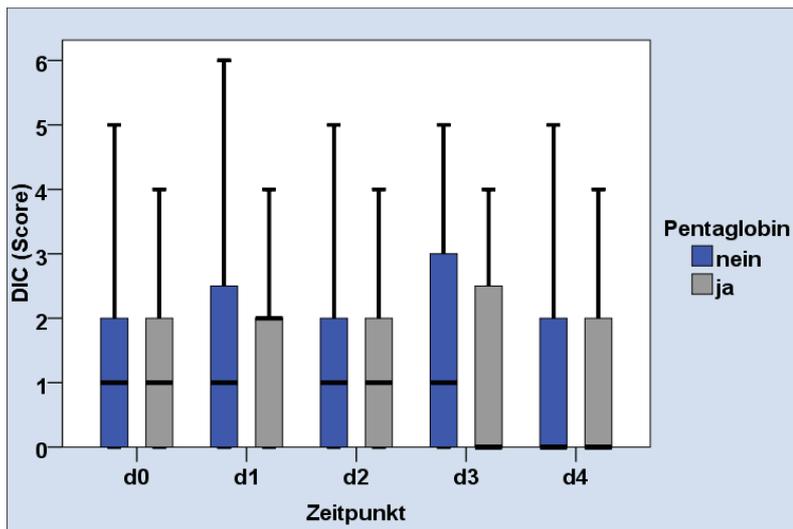
	SAPS2 d0	SAPS2 d1	SAPS2 d2	SAPS2 d3	SAPS2 d4
n ohne PG	29	29	29	29	29
Mittelwert $\pm$ SD	$60,0 \pm 16,2$	$58,0 \pm 17,7$	$57,9 \pm 16,3$	$58,2 \pm 16,3$	$57,7 \pm 16,2$
Median	64,0	59,0	62,0	64,0	62,0
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert $\pm$ SD	$51,6 \pm 25,3$	$48,8 \pm 19,8$	$50,5 \pm 21,9$	$50,4 \pm 21,9$	$49,8 \pm 21,6$
Median	51,0	49,0	45,0	54,0	53,0
PG vs. ohne PG p <sup>#</sup>	0,36	0,46	0,41	0,33	0,42

p<sup>#</sup>... Mann-Whitney-U-Test

Die SAPS II Score – Werte beider Gruppen lagen deutlich über den Kennzahlen bei Gesunden (<30), wobei die Mediane der nicht-PG – Gruppe (59,0 – 64,0) gegenüber denen des PG-Kollektivs nochmals deutlich höher waren (45,0 – 54,0).

### Serielles DIC-Scoring:

Die zeitlichen Verläufe der DIC Score-Werte in beiden PG-Gruppen werden in Abbildung 10 bzw. in Tabelle 17 dargestellt.



**Abbildung 10:** DIC ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

**Tabelle 17:** DIC ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

	DIC d0	DIC d1	DIC d2	DIC d3	DIC d4
n ohne PG	27	27	27	27	27
Mittelwert ± SD	1,4 ± 1,6	1,4 ± 1,7	1,4 ± 1,6	1,6 ± 1,7	1,1 ± 1,5
Median	1,0	1,0	1,0	1,0	0,0
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	1,3 ± 1,4	1,5 ± 1,4	1,3 ± 1,4	1,2 ± 1,5	1,1 ± 1,4
Median	1,0	2,0	1,0	0,0	0,0
PG vs. ohne PG p <sup>#</sup>	0,92	0,79	0,84	0,51	0,92

p<sup>#</sup> ... Mann-Whitney-U-Test

Der DIC Score-Wert war in beiden Kollektiven leicht gegenüber dem Normalwert ( $\leq 1$ ) erhöht. In beiden Gruppen sank der Median dieses Parameters ohne statistische Signifikanz von Werten zwischen 1,0 und 2,0 auf 0,0 zum Zeitpunkt d4 ab.

#### 4.2.2. Mortalität der Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung

Die 28-Tage – Sterblichkeit, differenziert nach PG-Medikation ist in Tabelle 18 dargestellt.

**Tabelle 18:** 28 - Tage - Überleben ohne vs. mit Pentaglobin®

	Pentaglobin®		Gesamt (n=42)
	Nein (n=31)	Ja (n=11)	
Überleben [Anzahl, %]	13 (41,9%)	8 (72,7%)	21 (50%)

Insgesamt überlebten 50% aller Patienten die ersten 28 Krankheitstage. Die 28-Tage – Überlebensrate war mit PG-Gabe gegenüber der Gruppe ohne Immunglobulingabe erhöht (72,7% vs. 41,9%). Diese Werte zeigten keine statistische Signifikanz, sondern lediglich einen Trend ( $p = 0,16$ ; Fisher-Test).

Analog zur 28-Tage Mortalität zeigt Tabelle 19 die Daten zur 60-Tage Überlebensrate.

**Tabelle 19:** 60 - Tage - Überleben ohne vs. mit Pentaglobin®

	Pentaglobin®		Gesamt (n=42)
	Nein (n=31)	Ja (n=11)	
Überleben [Anzahl, %]	10 (32,2%)	7 (63,6%)	17 (40,5%)

Insgesamt war nach 60 Tagen die Überlebensrate in der PG-Gruppe mit 63,6% fast doppelt so hoch wie die in der nicht-PG-Gruppe (32,3%). Diese Aussagen zeigten allerdings nur einen Trend und waren statistisch nicht signifikant ( $p=0,09$ ; Fisher-Test).

#### 4.2.3. Laborparameter der Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung: Lactat, PCT, CRP, Kreatinin

Als Grundlage für die Beurteilung der Laborparameter wurden die ersten vier Tage der Beobachtung herangezogen. Tabelle 20 enthält die erhobenen Daten.

**Tabelle 20:** Laborwerte „Pentaglobin® vs. ohne Pentaglobin®“ im Verlauf

	d0	d1	d2	d3	d4
(mmol/l)	Lactat				
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	2,6 ± 2,8	2,1 ± 1,7	1,8 ± 1,5	2,1 ± 1,7	1,9 ± 1,5
Median	1,7	1,6	1,4	1,7	1,6
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	2,9 ± 1,9	2,7 ± 2,6	2,0 ± 2,0	2,2 ± 2,0	2,0 ± 2,1
Median	2,6	1,6	0,9	1,9	0,9
PG vs. nicht PG $p^{\#}$	0,22	0,67	0,52	0,76	0,50
(ng/ml)	PCT				
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	30,5 ± 60,4	26,2 ± 59,8	21,3 ± 57,1	21,1 ± 57,4	19,6 ± 57,3
Median	7,6	5,2	5,1	5,1	4,9
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	24,2 ± 35,8	28,2 ± 55,3	26,1 ± 55,9	25,0 ± 56,3	24,8 ± 56,4
Median	6,0	5,8	2,8	3,10	2,1
PG vs. nicht PG $p^{\#}$	0,50	0,82	0,52	0,46	0,57
(mg/l)	CRP				
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	227,6 ± 119,2	211,9 ± 105,3	185,0 ± 100,4	164,6 ± 106,2	150,9 ± 107,6
Median	215,2	197,3	164,2	143,4	122,9
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	234,2 ± 88,0	255,0 ± 99,5	217,1 ± 106,9	187,4 ± 102,6	161,8 ± 105,2
Median	210,5	247,9	211,8	220,6	175,6
PG vs. nicht PG $p^{\#}$	0,72	0,19	0,32	0,43	0,64
	d0	d1	d2	d3	d4
(µmol/l)	Kreatinin				
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	190,5 ± 136,4	192,3 ± 149,4	195,8 ± 142,6	200,4 ± 144,8	194,2 ± 145,8

Median	128,0	128,0	128,0	150,0	128,0
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert $\pm$ SD	148,6 $\pm$ 71,7	158,9 $\pm$ 82,0	162,1 $\pm$ 96,2	160,1 $\pm$ 103,2	168,0 $\pm$ 119,0
Median	115,0	139,0	139,0	137,0	113,0
PG vs. nicht PG p <sup>#</sup>	0,57	0,91	0,80	0,59	0,66

# Mann-Whitney-U-Test

Der Lactatspiegel war in beiden Gruppen gegenüber dem Normalwert erhöht, nahm aber im Beobachtungszeitraum ab. Diese Abnahme kann für beide Gruppen als Trend bewertet werden ( $p = 0,05$  bzw.  $p = 0,06$ , Friedman-Test). Die PCT-Mittelwerte lagen für beide Kollektive über den gesamten Beobachtungszeitraum deutlich über der für eine Sepsisdiagnose kritischen Schwelle von 2 ng/ml. Der Parameter sank innerhalb der vier Beobachtungstage in beiden Gruppen deutlich (Median von 7,6 auf 4,9 bzw. von 6,0 auf 2,1 ng/ml [ohne PG vs. mit PG]) und signifikant (jeweils  $p < 0,001$ , Friedman - Test) ab.

Der CRP - Wert sank in beiden Gruppen im Verlauf signifikant ab ( $p < 0,001$  (ohne PG) bzw.  $p = 0,013$  (mit PG), Friedman - Test). Sowohl auf Basis des PCT- als auch bezüglich des CRP-Wertes ergab sich kein Hinweis für einen Einfluss der PG-Medikation auf inflammatorische Prozesse.

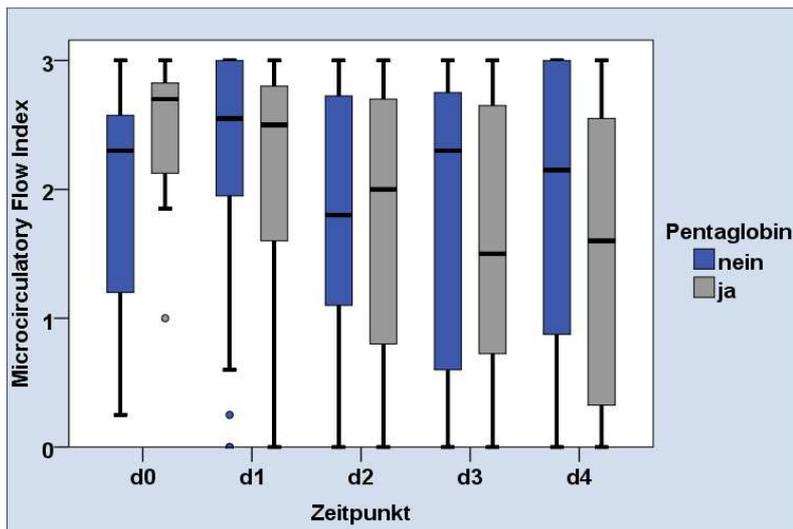
#### **Laborparameter der Patienten in den APACHE II – Sub-Gruppen: PCT, CRP, Kreatinin**

Auch für die drei APACHE-Subkollektive wurden die gleichen Laborparameter wie für das Gesamtkollektiv erfasst und statistisch ausgewertet. Gemäß der geringen Fallzahlen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden. Auf die detaillierte Aufstellung der Einzeldaten wurde daher hier verzichtet.

#### **4.2.4. Mikrozirkulation der Patienten mit und ohne Pentaglobinbehandlung**

##### **MFI**

Abbildung 11 zeigt den Verlauf des MFI für beide Patientenkollektive über den Beobachtungszeitraum, die entsprechenden Daten sind in Tabelle 21 zusammengefasst.



**Abbildung 11:** Microcirculatory Flow Index ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

**Tabelle 21:** Microcirculatory Flow Index ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

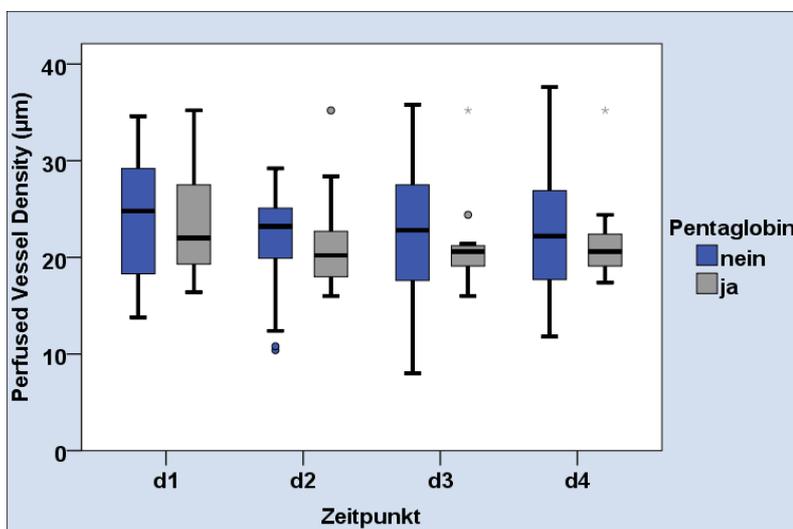
	MFI d0	MFI d1	MFI d2	MFI d3	MFI d4
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	1,9 ± 0,9	2,2 ± 1,0	1,8 ± 1,1	1,7 ± 1,2	1,8 ± 1,2
Median	2,3	2,6	1,8	2,3	2,2
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	2,4 ± 0,6	2,00 ± 1,1	1,8 ± 1,1	1,6 ± 1,1	1,5 ± 1,2
Median	2,7	2,5	2,0	1,5	1,6
PG vs. nicht PG					
p <sup>#</sup>	0,14	0,32	0,93	0,70	0,46

P<sup>#</sup>... Mann-Whitney-U-Test

Während der MFI-Median in der nicht-PG Gruppe im Beobachtungszeitraum zwischen 1,8 und 2,6 schwankte, sank er in der PG-Gruppe deutlich von 2,7 auf 1,6. Diese Daten waren nach dem Friedman – Test nicht statistisch signifikant (p = 0,46 bzw. p = 0,50, nicht-PG- vs. PG-Gruppe).

### PVD (gesamt)

In der Abbildung 12 ist die Gesamt-Gefäßdichte für beide Pentaglobin-Gruppen im Verlauf dargestellt. Die entsprechenden Werte enthält Tabelle 22.



**Abbildung 12:** Perfused Vessel Density (gesamt) ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

**Tabelle 22:** PVD (gesamt) ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

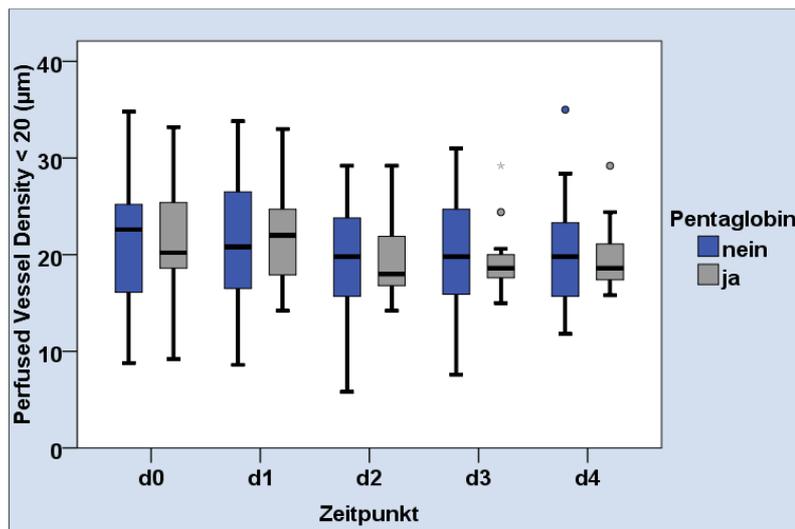
n/mm	PVD d0	PVD d1	PVD d2	PVD d3	PVD d4
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	23,7 ± 8,3	24,1 ± 6,4	22,0 ± 5,1	22,3 ± 6,6	22,3 ± 6,4
Median	24,6	24,8	23,2	22,8	22,2
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	23,4 ± 7,0	24,0 ± 6,7	21,7 ± 5,7	21,4 ± 5,1	21,8 ± 5,0
Median	23,2	22,0	20,2	20,6	20,6
PG vs. nicht PG p <sup>#</sup>	0,91	0,98	0,90	0,69	0,81

p<sup>#</sup> ... t-Test

Die Gesamt-Gefäßdichte nahm im Studienverlauf in beiden Gruppen leicht ab ( Median nicht PG - Gruppe: 24,6 → 22,2 n/mm; Median PG-Gruppe: 23,2 → 20,6 n/mm). Wegen eines hohen p-Wertes können diese Verläufe aber nicht als statistisch signifikant gewertet werden (ALM nicht PG vs. PG: p = 0,35 bzw. p = 0,60).

**PVD (<20µm)**

Den zeitlichen Verlauf der Gefäßdichte PVD (<20µm) zeigt Abbildung 13. Die entsprechenden Daten für beide Kollektive (nicht PG- bzw. PG-Gruppe) sind in Tabelle 23 zusammengestellt.



**Abbildung 13:** Perfused Vessel Density < 20 ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

**Tabelle 23:** Perfused Vessel Density < 20 ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

n/mm	PVD d0	PVD d1	PVD d2	PVD d3	PVD d4
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	21,8 ± 8,1	21,5 ± 6,2	19,6 ± 5,6	20,1 ± 6,1	20,1 ± 5,7
Median	22,6	20,8	19,8	19,8	19,8
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	21,8 ± 7,1	22,0 ± 5,7	19,8 ± 5,1	19,6 ± 4,0	19,9 ± 4,0
Median	20,2	22,0	18,0	18,6	18,6
PG vs. nicht PG p <sup>#</sup>	1,00	0,81	0,92	0,81	0,93

p<sup>#</sup> ... t-Test

Die Gefäßdichten  $< 20\mu\text{m}$  sanken im Beobachtungszeitraum bei beiden Patientengruppen leicht (Median:  $22,6 \rightarrow 19,8$  n/mm bzw.  $20,2 \rightarrow 18,6$  n/mm, nicht-PG vs. PG-Gruppe). Diese Reduktion war statistisch ohne Signifikanz (ALM:  $p = 0,33$  bzw.  $p = 0,53$ ).

### L/A-Verhältnis

Die erhobenen Daten zum L/A-Verhältnis als einem Parameter der Mikrozirkulation sind in der Abbildung 14 grafisch und in der Tabelle 24 (ohne vs. mit PG) zusammengefasst.

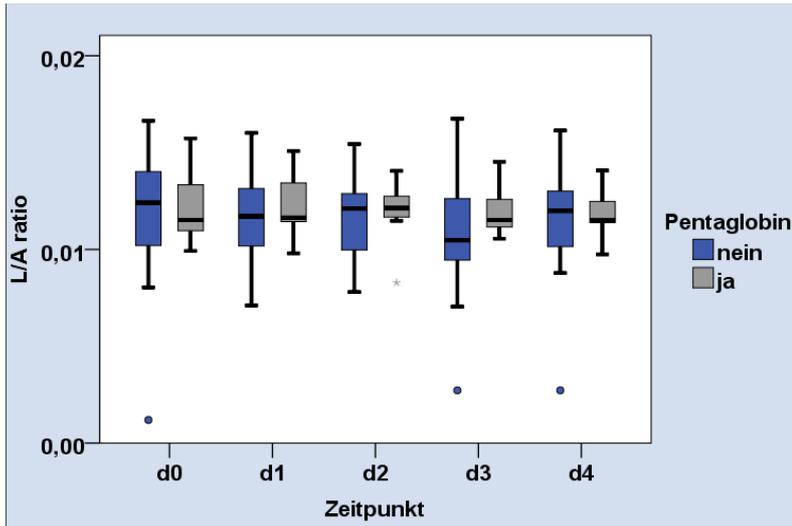


Abbildung 14: L/A ratio ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

Tabelle 24: L/A ratio ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

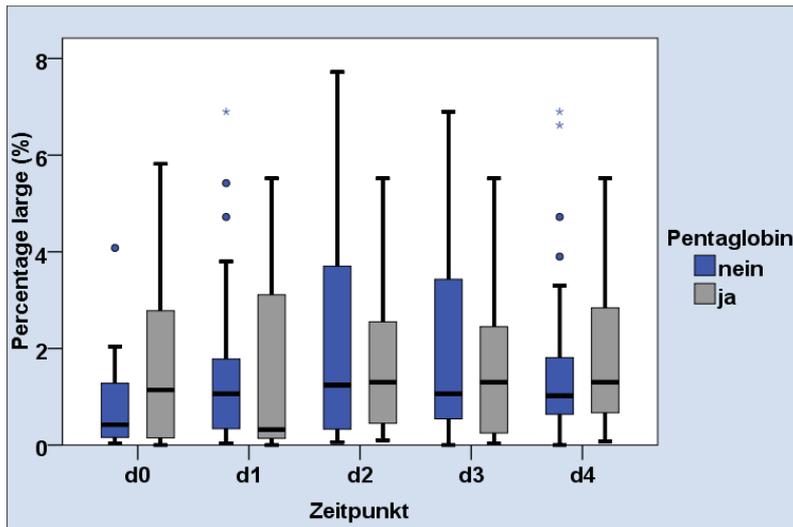
1/ $\mu\text{m}$	L/A d0	L/A d1	L/A d2	L/A d3	L/A d4
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert $\pm$ SD	$0,012 \pm 0,003$	$0,012 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,003$	$0,012 \pm 0,003$	$0,012 \pm 0,003$
Median	0,012	0,012	0,012	0,011	0,012
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert $\pm$ SD	$0,012 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,002$	$0,012 \pm 0,001$	$0,012 \pm 0,001$
Median	0,012	0,012	0,012	0,012	0,012
PG vs. nicht PG					
p <sup>#</sup>	0,99	0,54	0,47	0,09	0,93

p<sup>#</sup> ... Mann-Whitney-U-Test

In beiden Kollektiven blieb der Parameter L/A über den Beobachtungszeitraum annähernd konstant. Sowohl die Verlaufsdaten (Friedman-Test:  $p = 0,92$  bzw.  $p = 0,68$ , nicht-PG- vs. PG) als auch die Werte aus dem Kollektivvergleich waren statistisch ohne signifikante Unterschiede.

### Anteil großer Gefäße

Der Anteil großer Gefäße im Verlauf ist grafisch in Abbildung 15 und numerisch in der Tabelle 25 dargestellt.



**Abbildung 15:** Percentage large ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf (ohne Extremausreißer)

**Tabelle 25:** Percentage large ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

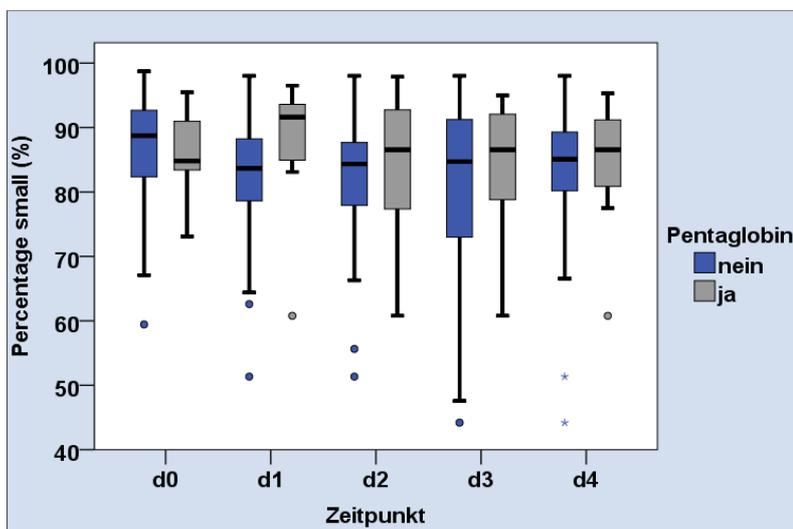
	%	Perc. large d0	Perc. large d1	Perc. large d2	Perc. large d3	Perc. large d4
n ohne PG		31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD		1,07 ± 1,94	2,29 ± 4,70	2,34 ± 2,81	2,33 ± 2,64	1,64 ± 1,77
Median		0,42	1,06	1,24	1,06	1,02
n mit PG		11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD		1,61 ± 1,84	1,49 ± 1,93	2,26 ± 2,66	1,78 ± 1,81	1,95 ± 1,76
Median		1,14	0,32	1,30	1,30	1,30
PG vs. nicht PG						
p <sup>#</sup>		0,44	0,33	0,77	0,81	0,53

p<sup>#</sup> ... Mann-Whitney-U-Test

Für beide Gruppen schwankte der Anteil großer Gefäße im Studienzeitraum. Diese Verlaufswerte waren nach dem Friedman – Test für die erste Gruppe statistisch signifikant (p = 0,04), für die zweite nicht (p = 0,84).

### Anteil kleiner Gefäße

In Abbildung 16 ist der zeitliche Verlauf des Anteils kleiner Gefäße über den Beobachtungszeitraum grafisch dargestellt. Die numerischen Daten dazu enthält Tabelle 26.



**Abbildung 16:** Percentage small ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

**Tabelle 26:** Percentage small ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf

%	Perc. large d0	Perc. large d1	Perc. large d2	Perc. large d3	Perc. large d4
n ohne PG	31	31	31	31	31
Mittelwert ± SD	86,4 ± 9,0	80,1 ± 16,5	81,6 ± 10,5	79,9 ± 15,2	83,0 ± 11,9
Median	88,7	83,7	84,3	84,7	85,1
n mit PG	11	11	11	11	11
Mittelwert ± SD	86,0 ± 7,4	87,4 ± 10,0	83,3 ± 12,7	84,5 ± 10,2	84,9 ± 10,0
Median	84,8	91,6	86,5	86,5	86,5
PG vs. nicht PG					
p <sup>#</sup>	0,62	0,05	0,50	0,50	0,62

p<sup>#</sup> ... Mann-Whitney-U-Test

Der Anteil kleiner Gefäße lag in beiden Gruppen im Mittel zwischen 80 und 87%. Im Studienverlauf sank der Anteil kleiner Gefäße in der nicht-PG-Gruppe von 86,4 auf 83,0%. Diese Verringerung war statistisch signifikant (Friedman-Test:  $p < 0,05$ ). In der PG-Gruppe war ebenfalls ein Sinken des Anteils kleiner Gefäße zu verzeichnen (von 86,0% auf 84,9%), allerdings ohne statistische Signifikanz (Friedman-Test:  $p = 0,77$ ). Im Gruppenvergleich konnte für d1 mit  $p = 0,05$  ein Trend für einen höheren Anteil kleiner Gefäße in der Gruppe mit Penatglobin konstatiert werden.

#### 4.2.5. Mikrozirkulation bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung (APACHE II - Sub-Gruppen)

##### Apache <25

In Tabelle 27 sind die ermittelten Mikrozirkulationswerte für die Subkollektive ohne vs. mit PG der Patienten im Verlauf zusammengefasst, deren APACHE II an d0 < 25 betrug.

**Tabelle 27:** MFI, PVD (gesamt), PVD < 20 µm, L/A, Perc. large und Perc. small ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf (APACHE < 25)

APACHE II (d0) < 25			
	ohne PG n = 8	mit PG n = 6	PG vs. nicht PG
<b>MFI</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p<sup>*</sup></b>
d0	2,2 ± 1,0 (2,4)	2,7 ± 0,2 (2,8)	0,60
d1	2,7 ± 0,4 (3,0)	1,9 ± 1,1 (2,4)	0,04
d2	2,1 ± 0,8 (2,2)	1,7 ± 1,1 (2,0)	0,56
<b>p<sup>#</sup></b>	0,31	0,18	
<b>PVD (gesamt) [n/mm]</b>			
c	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p<sup>**</sup></b>
d0	29,0 ± 9,4 (27,3)	22,5 ± 4,2 (22,9)	0,14
d1	28,9 ± 3,9 (28,8)	26,3 ± 5,3 (24,9)	0,29
d2	23,5 ± 2,8 (23,7)	22,6 ± 6,7 (20,5)	0,74
<b>p<sup>##</sup></b>	0,14	0,14	
	ohne PG n = 8	mit PG n = 6	PG vs. nicht PG

<b>PVD &lt; 20 µm [n/mm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p<sup>**</sup></b>
d0	25,8 ± 10,0 (24,0)	21,3 ± 3,7 (20,7)	0,31
d1	25,8 ± 4,4 (25,0)	23,8 ± 3,3 (23,6)	0,36
d2	21,0 ± 3,7 (20,3)	20,4 ± 5,4 (18,7)	0,82
<b>p<sup>##</sup></b>	0,21	0,06	
<b>L/A ratio [1/µm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p<sup>*</sup></b>
d0	0,011 ± 0,004 (0,011)	0,013 ± 0,002 (0,013)	0,12
d1	0,011 ± 0,002 (0,012)	0,012 ± 0,002 (0,012)	0,52
d2	0,011 ± 0,001 (0,011)	0,012 ± 0,002 (0,012)	0,30
<b>p<sup>#</sup></b>	0,14	0,96	
<b>Perc. large [%]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p<sup>*</sup></b>
d0	1,46 ± 1,25 (1,42)	1,95 ± 2,20 (1,31)	0,13
d1	2,27 ± 1,90 (1,50)	2,56 ± 2,11 (3,11)	0,21
d2	2,61 ± 2,64 (1,58)	3,17 ± 3,28 (1,80)	0,64
<b>p<sup>#</sup></b>	0,34	0,87	
<b>Perc. small [%]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p<sup>*</sup></b>
d0	82,0 ± 10,1 (77,7)	84,1 ± 6,2 (84,5)	0,80
d1	78,8 ± 7,8 (81,3)	83,6 ± 12,1 (85,3)	0,16
d2	80,5 ± 6,0 (80,6)	76,6 ± 12,2 (81,5)	1,00
<b>p<sup>#</sup></b>	0,90	0,55	

# Friedman-Test      ## ALM      \* Mann-Whitney-U-Test      \*\* t-Test

Praktisch alle der Tabelle 27 aufgeführten Wertepaare des Gruppenvergleichs nicht-PG vs. PG sind statistisch nicht signifikant. Auch für den zeitlichen Verlauf der Parameter in beiden Kollektiven konnte für keinen Einzelwert statistische Signifikanz festgestellt werden.

### Apache 25-30

Die gerade für die Patientengruppe mit einem APACHE < 25 (d0) dargestellten sechs Mikrozirkulations – Parametersätze werden in Tabelle 28 für das Kollektiv mit einem mittleren APACHE II an d0 (25 - 30) zusammengefasst.

**Tabelle 28:** MFI, PVD (gesamt), PVD < 20 µm, L/A, Perc. large und Perc. small ohne vs. mit Pentaglobin<sup>®</sup> im Verlauf (25 ≤ APACHE II (d0) ≤ 30)

<b>25 ≤ APACHE II (d0) ≤ 30</b>			
	ohne PG n = 8	mit PG n = 2	PG vs. nicht PG
<b>MFI</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p<sup>*</sup></b>
d0	2,1 ± 0,6 (2,3)	2,0 ± 1,4 (2,0)	0,79
d1	2,1 ± 1,0 (2,2)	1,5 ± 2,1 (1,5)	0,90
d2	1,5 ± 0,8 (1,5)	1,7 ± 1,8 (1,7)	0,79
<b>p<sup>#</sup></b>	0,20	0,87	
	ohne PG n = 8	mit PG n = 2	PG vs. nicht PG

<b>PVD (gesamt) [n/mm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> <sup>**</sup>
d0	21,6 ± 7,4 (20,4)	20,6 ± 3,7 (20,6)	0,79
d1	20,4 ± 6,1 (17,8)	17,4 ± 0,8 (17,4)	0,90
d2	18,2 ± 6,5 (19,1)	23,2 ± 7,4 (23,0)	0,79
<b>p</b> <sup>##</sup>	0,48	0,50	
<b>PVD &lt; 20 µm [n/mm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> <sup>**</sup>
d0	20,1 ± 7,1 (19,6)	18,6 ± 0,8 (18,6)	0,78
d1	19,3 ± 5,2 (17,8)	16,1 ± 2,7 (16,1)	0,44
d2	15,9 ± 6,6 (15,6)	22,9 ± 6,9 (22,9)	0,22
<b>p</b> <sup>##</sup>	0,38	0,50	
<b>L/A [1/µm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> <sup>*</sup>
d0	0,013 ± 0,003 (0,012)	0,012 ± 0,002 (0,012)	1,00
d1	0,012 ± 0,003 (0,012)	0,014 ± 0,001 (0,014)	0,30
d2	0,013 ± 0,006 (0,012)	0,013 ± 0,001 (0,013)	0,60
<b>p</b> <sup>#</sup>	0,36	0,37	
<b>Percentage large [%]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> <sup>*</sup>
d0	0,78 ± 0,69 (0,64)	1,39 ± 1,74 (1,39)	0,60
d1	1,61 ± 2,31 (0,82)	0,31 ± 0,21 (0,31)	0,60
d2	2,05 ± 2,47 (0,67)	1,35 ± 1,77 (1,35)	0,43
<b>p</b> <sup>#</sup>	0,91	0,87	
<b>Percentage small [%]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> <sup>*</sup>
d0	86,39 ± 4,1 (85,24)	88,22 ± 4,8 (88,22)	0,60
d1	78,13 ± 14,3 (81,17)	88,34 ± 4,6 (88,22)	0,30
d2	80,82 ± 13,0 (85,45)	87,77 ± 14,3 (87,77)	0,60
<b>p</b> <sup>#</sup>	0,53	0,87	

# Friedman-Test      ## ALM      \* Mann-Whitney-U-Test      \*\* t-Test

Gruppenvergleiche an einzelnen Studientagen ergaben für keinen Parameter statistische Signifikanz. Gleiches gilt für die Betrachtung der Parameter innerhalb eines Kollektivs im zeitlichen Verlauf.

### **APACHE > 30**

Für die Patientengruppe mit einem APACHE II von > 30 an d0 werden in Tabelle 29 die sechs bereits für die anderen beiden APACHE – Kollektive dargestellten Mikrozirkulationsparameter zusammengefasst.

**Tabelle 29:** MFI, PVD (gesamt), PVD < 20 µm, L/A, Perc. large und Perc. small ohne vs. mit Pentaglobin® im Verlauf (APACHE II (d0) > 30)

<b>APACHE (d0) &gt; 30</b>			
	ohne PG n = 15	mit PG n = 3	PG vs. nicht PG
<b>MFI</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> *
d0	1,7 ± 1,0 (1,7)	2,2 ± 0,5 (2,0)	0,48
d1	2,0 ± 1,2 (2,5)	2,6 ± 0,5 (2,8)	0,95
d2	1,8 ± 1,3 (2,5)	1,9 ± 1,2 (2,0)	0,95
<b>p</b> #	0,30	0,61	
<b>PVD ges. [n/mm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> **
d0	22,1 ± 7,3 (23,2)	27,2 ± 12,8 (34,0)	0,34
d1	23,5 ± 6,4 (20,8)	24,1 ± 9,9 (20,6)	0,90
d2	23,1 ± 4,5 (24,0)	18,9 ± 2,5 (20,2)	0,14
<b>p</b> ##	0,64	0,54	
<b>PVD &lt; 20 µm [n/mm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> ***
d0	20,6 ± 7,3 (22,6)	25,1 ± 13,8 (33,0)	0,40
d1	20,4 ± 6,8 (19,8)	22,4 ± 9,2 (17,8)	0,66
d2	20,8 ± 5,3 (22,4)	16,4 ± 1,4 (16,4)	0,015
<b>p</b> ##	0,97	0,50	
<b>L/A [1/µm]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> *
d0	0,013 ± 0,003 (0,013)	0,011 ± 0,001 (0,011)	0,21
d1	0,012 ± 0,002 (0,012)	0,011 ± 0,001 (0,011)	0,52
d2	0,012 ± 0,002 (0,012)	0,012 ± 0,001 (0,012)	0,95
<b>p</b> #	0,70	0,22	
<b>Percentage large [%]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> *
d0	1,01 ± 2,63 (0,24)	1,11 ± 1,59 (0,32)	0,72
d1	2,66 ± 6,52 (0,92)	0,16 ± 0,16 (0,16)	0,04
d2	2,35 ± 3,20 (1,28)	1,04 ± 1,26 (0,32)	0,95
<b>p</b> #	0,18	0,22	
<b>Percentage small [%]</b>			
	Mittelwert ± SD (Median)	Mittelwert ± SD (Median)	<b>p</b> *
d0	88,8 ± 9,8 (90,9)	88,2 ± 12,1 (95,0)	0,86
d1	81,9 ± 21,0 (87,1)	94,9 ± 2,2 (95,0)	0,05
d2	82,6 ± 11,5 (84,8)	93,9 ± 3,0 (95,0)	0,07
<b>p</b> #	0,04	0,61	

# Friedman-Test

## ALM

\* Mann-Whitney-U-Test

\*\* t-Test

\*\*\* Welch-Test

Im Gruppenvergleich ergaben sich für folgende Parameter signifikante Unterschiede:

Für PVD < 20 µm an d2, für den Anteil großer Gefäße an d1 und für den Anteil kleiner Gefäße an d1. Alle weiteren Kennzahlen waren im Gruppenvergleich ohne statistische Signifikanz.

Im zeitlichen Verlauf verringert sich der Anteil der kleinen durchströmten Gefäße in der nicht-PG-Gruppe deutlich von (Median) 90,9 % an d0 auf 84,8 % an d2. Dieser Verlauf ist statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ). Für die PG – Gruppe ist demgegenüber im Verlauf ein Stagnieren des Gefäßanteils bei (Median) 95,0 % - ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,61$ ) festzustellen.

#### 4.3. Korrelation des Schweregrads der Erkrankung - gemessen mit dem APACHE II Score - und der Mikrozirkulationsstörung mit der Mortalität

##### 4.3.1. Korrelation des seriellen APACHE II Scoring und Mortalität

In der Tabelle 30 wird die 28-Tage - Mortalität in Abhängigkeit der seriellen Änderung des APACHE II – Scores für beide PG-Kollektive zusammenfassend dargestellt. Eine analoge Übersicht für die 60-Tage – Mortalität enthält Tabelle 31.

**Tabelle 30:** Änderung des APACHE II (d4-d0), ohne vs. mit Pentaglobin<sup>®</sup>, in Bezug auf die 28 – Tage Mortalität

	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Mittelwert $\pm$ SD	Median	p <sup>#</sup>
Überleben	ja		nein		
Ohne PG (n= 25)	n = 10		n = 15		
delta APACHE	-2,4 $\pm$ 8,2	-2,0	+0,1 $\pm$ 7,4	+1,0	0,45
Mit PG (n = 9)	n = 8		n = 1		
delta APACHE	-2,4 $\pm$ 4,7	-1,5	+8,0 $\pm$ 5,6	+8,0	0,12

<sup>#</sup> Mann-Whitney-U-Test

**Tabelle 31:** Änderung des APACHE II (d4-d0), ohne vs. mit Pentaglobin<sup>®</sup>, in Bezug auf die 60 – Tage Mortalität

	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Mittelwert $\pm$ SD	Median	p <sup>#</sup>
Überleben	ja		nein		
Ohne PG (n= 25)	n = 7		n = 18		
delta APACHE	+0,9 $\pm$ 6,4	+1,0	-1,6 $\pm$ 8,2	-1,5	0,47
Mit PG (n = 9)	n = 7		n = 2		
delta APACHE	-3,0 $\pm$ 4,7	-1,5	+5,0 $\pm$ 4,2	+8,0	0,08

<sup>#</sup> Mann-Whitney-U-Test

Für den Endpunkt der 28-Tage – Mortalität können keine statistisch signifikanten Aussagen getroffen werden. Bei der 60-Tage – Mortalität wurde für den Subkollektiv-Vergleich der PG-Gruppe eine analoge Veränderung der APACHE II-Scores gefunden (Überlebende vs. nicht-Überlebende: -3,0  $\pm$  4,7 vs. +5,0  $\pm$  4,2). Mit einem  $p = 0,08$  (Mann-Whitney-U – Test) kann dieser Befund als Trend gewertet werden. Für die nicht-PG – Gruppe waren dagegen in keinem der Subkollektive signifikante APACHE II – Score – Änderungen zu konstatieren. Zusammenfassend kann zwar ein qualitativer Zusammenhang zwischen Sinken des APACHE II-Scores und Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden – statistisch signifikante Aussagen sind allerdings auf dieser Datenbasis bei der kleinen Fallzahl nicht möglich.

#### 4.3.2. Korrelation des seriellen Verlaufs der Mikrozirkulationsstörung und Mortalität

Die Tabelle 32 enthält eine Übersicht zur 28-Tage - Mortalität in Abhängigkeit der seriellen Verläufe der Mikrozirkulationsparameter beider PG-Kollektive. Eine entsprechende Übersicht für die 60-Tage - Mortalität enthält Tabelle 33.

**Tabelle 32:** Änderungen der Mikrozirkulationsparameter (d4-d0), ohne vs. mit Pentaglobin®, in Bezug auf die 28 - Tages-Mortalität

	Mittelwert ± SD	Median	Mittelwert ± SD	Median	p
Überleben	ja		nein		
Ohne PG (n= 25)	n = 10		n = 15		
Δ MFI	+0,4 ± 0,7	+0,2	0,0 ± 1,2	0,0	0,42 <sup>*</sup>
Δ PVD gesamt [n/mm]	+1,4 ± 9,3	-0,6	-3,5 ± 6,9	-4,4	0,15 <sup>*</sup>
Δ PVD <20 μm [n/mm]	+0,8 ± 8,6	-2,8	-4,3 ± 6,6	-5,6	0,11 <sup>*</sup>
Δ PVD >20 μm [n/mm]	+0,7 ± 4,2	0,0	+0,6 ± 1,1	+0,4	0,40 <sup>#</sup>
Δ L/A [1/μm]	0,0 ± 0,0	0,0	0,0 ± 0,0	0,0	0,55 <sup>*</sup>
Δ Percentage small [%]	-2,8 ± 10,2	-3,2	-4,2 ± 17,4	-4,1	0,78 <sup>#</sup>
Δ Percentage large [%]	+0,6 ± 1,3	+0,3	+0,2 ± 3,2	+0,6	0,82 <sup>#</sup>
Mit PG (n = 9)	n = 8		n = 1		
Δ MFI	-1,0 ± 1,6	-0,6	-1,1	-1,1	0,96 <sup>*</sup>
Δ PVD gesamt [n/mm]	-0,5 ± 7,9	0,0	-8,0	-8,0	0,40 <sup>*</sup>
Δ PVD <20 μm [n/mm]	-1,0 ± 6,6	0,0	-5,4	-5,4	0,55 <sup>*</sup>
Δ PVD >20 μm [n/mm]	+0,5 ± 2,3	0,0	-2,6	-2,6	0,24 <sup>#</sup>
Δ L/A [1/μm]	0,0 ± 0,0	0,0	0,0	0,0	0,90 <sup>*</sup>
Δ Percentage small [%]	-4,2 ± 11,1	-4,4	+5,7	+5,7	0,25 <sup>#</sup>
Δ Percentage large [%]	+0,8 ± 2,9	+0,2	-2,2	-2,2	0,25 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>\*</sup> t-Test

In der nicht-PG-Gruppe nahmen die Dichten der durchflossenen Gefäße PVD gesamt und PVD <20 μm bei den Überlebenden zu, während sie sich bei den Verstorbenen reduzierten (+1,4 ± 9,3 und +0,8 ± 8,6 n/mm vs. -3,5 ± 6,9 und -4,3 ± 6,6 n/mm). Der entsprechende Vergleich der Subkollektive nach dem t-Test ergab keine statistische Signifikanz (p = 0,15 bzw. 0,11). Auch alle übrigen Gruppenvergleiche ergaben keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 33:** Änderung der Mikrozirkulationsparameter (d4-d0), ohne vs. mit Pentaglobin®, in Bezug auf die 60 - Tages-Mortalität

	Mittelwert ± SD	Median	Mittelwert ± SD	Median	p
Überleben	ja		nein		
Ohne PG (n= 25)	n = 7		n = 18		
Δ MFI	+0,6 ± 0,7	+0,6	0,0 ± 1,1	0,0	0,15 <sup>*</sup>
Δ PVD gesamt [n/mm]	+3,9 ± 9,5	+6,8	-3,6 ± 6,7	-3,1	0,03 <sup>*</sup>
Δ PVD <20 μm [n/mm]	+4,1 ± 7,0	+6,8	-4,8 ± 6,6	-6,2	0,01 <sup>*</sup>
Δ PVD >20 μm [n/mm]	-0,1 ± 3,7	0,0	+0,9 ± 2,3	+0,3	0,47 <sup>#</sup>
Δ L/A [1/μm]	0,0 ± 0,0	0,0	0,0 ± 0,0	0,0	0,22 <sup>*</sup>
Δ Percentage small [%]	-4,2 ± 11,8	-4,2	-3,4 ± 15,9	-2,8	0,67 <sup>#</sup>
Δ Percentage large [%]	+0,9 ± 1,4	+0,7	+0,2 ± 2,9	+0,5	0,55 <sup>#</sup>
Mit PG (n = 9)	n = 7		n = 2		
Δ MFI	-0,7 ± 1,5	0,0	-2,0 ± 1,3	-2,0	0,30 <sup>*</sup>
Δ PVD gesamt [n/mm]	-1,7 ± 7,7	0,0	-0,1 ± 11,2	-0,1	0,82 <sup>*</sup>
Δ PVD <20 μm [n/mm]	-1,6 ± 6,9	0,0	-1,1 ± 6,1	-1,1	0,93 <sup>*</sup>
Δ PVD >20 μm [n/mm]	-0,1 ± 1,7	0,0	+1,0 ± 5,1	+1,0	0,77 <sup>#</sup>
Δ L/A [1/μm]	0,0 ± 0,0	0,0	0,0 ± 0,0	0,0	0,13 <sup>*</sup>
Δ Percentage small [%]	-1,5 ± 8,5	-3,6	-8,8 ± 20,5	-8,8	0,77 <sup>#</sup>
Δ Percentage large [%]	+0,3 ± 2,8	+0,1	+0,9 ± 4,4	+0,9	1,00 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> Mann-Whitney-U-Test

<sup>\*</sup> t-Test

Die deutlichsten seriellen Änderungen traten in der Nicht-PG-Gruppe in Bezug auf die Parameter PVD gesamt und PVD <20 μm auf. Bei den Überlebenden betrug die Differenz +3,9 ± 9,5 bzw. +4,1 ± 7,0 und bei den nicht-Überlebenden -3,6 ± 6,7 bzw. -4,8 ± 6,6. Der entsprechende Vergleich der Subkollektive nach dem t-Test ergab statistische Signifikanz (p = 0,03 bzw. 0,01). Die restlichen Gruppenvergleiche resultierten in keinen signifikanten Unterschieden. Von den sieben Mikrozirkulationsparametern waren folglich nur bei PVD gesamt, bei PVD <20 μm und, in eingeschränktem Maß, bei „Percentage small“ Änderungen im seriellen Verlauf zu beobachten. Nur in der Nicht-PG-Gruppe korrelierte der Anstieg dieser Gefäßdicke-Parameter umgekehrt mit der 60-Tage-Mortalität.

## **5 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit befasste sich entsprechend der Aufgabenstellung mit zwei grundsätzlich verschiedenen Aspekten des Krankheitsbildes „Sepsis“. Einerseits war die Wirkung eines Therapeutikums (Pentaglobin®) auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen. Andererseits galt es mit der Untersuchung der Mikrozirkulation durch SDF - Mikroskopie, deren Störung als eine Begleiterscheinung dieser komplexen Erkrankung diagnostisch zu erfassen und die Ergebnisse mit etablierten Diagnoseparametern und Scoring – Systemen hinsichtlich ihrer Belastbarkeit und Relevanz zu vergleichen. Schnittpunkt beider Teilaspekte war der hier im Zentrum stehende Versuch einer direkten Korrelation zwischen Medikation mit Pentaglobin® und den gemessenen Mikrozirkulationsdaten.

### **5.1. Beurteilung der Ergebnisse**

#### **5.1.1. Immunglobuline in der Sepsistherapie: klassisches Monitoring**

Immunglobuline als natürliche Bestandteile der humanen Immunantwort werden seit über 30 Jahren therapeutisch bei einer Vielzahl von Infektionskrankheiten eingesetzt. Eine der ersten Studien zur Wirkung von polyvalentem Immunglobulin (SRK) bei der Behandlung von Sepsis führte Sidiropoulos bei Neugeborenen durch [128]. Dort wurde ein positiver Effekt bei der Mortalität gefunden. Die Sterblichkeit sank bei Ig-Gabe auf 10% gegenüber 26% ohne Ig-Gabe. Haque et al führte, darauf aufbauend, die prophylaktische Applikation von Intraglobulin bei Frühgeborenen zur Vermeidung neonataler Sepsis mit Erfolg ein. So sank der Anteil der Infekte statistisch signifikant von 16% auf 4% ( $p < 0,005$ ) [129]. In einer weiteren Studie konnte die gleiche Arbeitsgruppe nachweisen, dass die Gabe von IgM die Sterblichkeit bei neonataler Sepsis signifikant von 20% auf 3,3% senkt [130].

Während diese frühen Studien an Neugeborenen einen positiven Einfluss von Immunglobulinen belegten, waren die Studienresultate an Erwachsenen und im Zusammenhang mit anderen Sepsisursachen weniger eindeutig. So konnte Glinz bei schwer Verwundeten mit künstlicher Beatmung keine positiven Effekte bei Administration eines polyvalenten Immunglobulins in Verbindung mit Sepsis beobachten [131]. Just fand bei frisch operierten Sepsispatienten und Gabe von Immunglobulin gegenüber der Kontrollgruppe signifikant kürzere Liegezeiten auf der Intensivstation, kürzere künstliche Beatmungszeiten und einen insgesamt günstigeren Krankheitsverlauf [132]. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden im Wesentlichen endpunktbezogene Kenngrößen wie die Mortalität oder Zeiträume für eine notwendige Behandlung zur Erfolgsbeurteilung des Therapiekonzepts „Immunglobulingabe“ herangezogen. Spätestens hier wurde aber deutlich, dass für die Beurteilung des Schweregrades einer Sepsis, deren Verlauf – und damit auch für den Erfolg von Therapieansätzen - validierte und allgemein akzeptierte serielle Kenngrößensysteme notwendig sind. Im Jahr 1987 nutzte Grundmann bei der Evaluierung des

Nutzens von Immunglobulinen bei postoperativer Sepsis den Endotoxin-Titer des Plasmas als solchen seriellen Indikator. Er fand zwar eine Titersenkung bei Ig – Gabe und fortschreitender Genesung, mahnte aber umfassendere Scoring-Systeme an, die dem komplexen Krankheitsbild der Sepsis besser gerecht werden [133]. Änderungen im Krankheitsverlauf ohne Erreichen von zeitlich fixierten Endpunkten konnten so kaum untersucht werden.

Das änderte sich ab etwa 1990 mit der zunehmenden Implementierung serieller Kennzahlensysteme - insbesondere des Scores nach Elebute und Stoner und des APACHE II Scores - in derartige Studien. Wesoly et al zeigten positive Effekte der Pentaglobin® – Medikation bei transplantationsbedingten Sepsispatienten [134]. Das konnte nicht nur an der Mortalität und Dauer von Beatmung und Hospitalisierung festgestellt werden, sondern auch am Sinken des Elebute und Stoner Scores. Die Arbeitsgruppe um Werdan korrelierte dann erstmals in zwei Studien die Mortalität mit dem APACHE II Score bei Sepsis und IgG-Gabe und fand einen direkten Zusammenhang zwischen dieser Medikation über 4 Tage, der Reduktion der Mortalität und einem Sinken des APACHE II – Scores um 4 Punkte im gleichen Zeitraum. Damit war dieser Score als Indikator für Schwere und Verlauf der Sepsis validiert und etabliert. Der APACHE II Score konnte nun auch als belastbarer Parameter für die Einteilung von Sepsisstudien - Subkollektiven genutzt werden. Hier fanden die Arbeitsgruppe von Werdan bei Hochrisikopatienten nach Herzoperationen mit initialen APACHE II – Werten von mindestens 24, signifikant stärker positive Effekte unter Behandlung mit Immunglobulin G bzw. IgGMA als bei Patienten mit niedrigerem anfänglichen APACHE II Score [115, 135]. So sank der APACHE II Score um 7 Punkte in 4 Tagen bei 54-62% der Patienten der Immunglobulingruppe vs. 19% in der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse begründen auch die besondere Stellung des APACHE II – Scores als Indikator für die Erkrankungsschwere im Rahmen der hier vorliegenden Studie. Eine positive Wirkung von IgM – speziell Pentaglobin® – bei Sepsis wurde ebenfalls in einigen nachfolgenden Studien gefunden. Sowohl Schedel et al als auch Rodriguez stellten eine signifikante Verringerung der Mortalität bei PG-Gabe fest [136, 137]. Die Arbeitsgruppe von Werdan konnte in einer weiteren Studie die Korrelation zwischen APACHE II Score und Mortalität bestätigen, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen IgG und IgGMA (Pentaglobin®) finden: beide wirkten gleichermaßen auf die Verringerung der Krankheitsschwere [138].

Diesen positiven Studienergebnissen stehen allerdings auch eine Reihe von Resultaten entgegen, die keinen Einfluss von Ig-Gaben auf den Verlauf einer Sepsis erkennen ließen. So fand Tugrul in zwei Studien bei PG-Administration zwar signifikant verbesserte Procalcitonin Spiegel, aber keine Verbesserung bezüglich Mortalität, Hospitalisationszeit, SOFA- oder APACHE II – Score [139, 140]. Sandberg et al konnten keinen positiven Effekt von prophylaktischen IgG-Gaben bei Frühgeborenen mit IgG-Defizit in Bezug auf neonatale Sepsis feststellen [141]. Dieser Befund wurde später in der sehr umfangreichen paneuropäischen INIS -

Studie an 3493 Neugeborenen bestätigt [142]. Ebenso konnten weder Hentrich für die Medikation neutropenischer Sepsispatienten mit IvIGMA noch Werdan im Rahmen der SBITS und der ESSICS - Studien positive Effekte bezüglich der 7- und 28-Tage – Mortalität, der Lungenfunktion bzw. des APACHE II Scores nachweisen [65, 116, 118]. Die SBITS – Studie untersuchte die Folgen der IvIG Verabreichung bei Sepsispatienten mit initialem APACHE II – Score zwischen 20 und 35 und die ESSICS-Studie die IvIG-Gabe bei Sepsispatienten nach Herzoperationen. Toth fand bei Patienten mit septischem Schock und Atemstillstand keine statistisch signifikante Verbesserung von MODS-Score, PCT, Behandlungsdauer und Mortalität unter Behandlung mit IgM angereichertem Immunglobulin [143].

Eine der aktuellsten Studien, untersuchte die Korrelation zwischen Plasmaspiegel an Immunglobulinen (G, M und A) und Sterblichkeit bei Sepsis [144]. Hier konnte ein inverser Zusammenhang gefunden werden, was die Schlussfolgerung eines positiven Effektes der therapeutischen IG-Titer-Anhebung nahelegt. Eine systematische Metaanalyse von Shankar-Hari et al kam dagegen nicht zu dem Schluss, dass niedrige IgG – Spiegel zu Beginn einer Sepsis mit einer erhöhten Sterblichkeit korrelieren [113].

Aufbauend auf dieser Historie an klinischen Studien zur Ig-Administration bei Sepsispatienten wurden zunächst auch hier als Zustandsindikatoren sowohl die Zeitpunkt-bezogene Mortalität (28- und 60-Tage) als auch der serielle APACHE II Score herangezogen. Bei der Interpretation der hier erfassten Daten musste allerdings immer die aufgrund der kleinen Patientenzahl vergleichsweise geringe Aussagekraft berücksichtigt werden. Da die Indikation zur Verabreichung von PG unabhängig von der Studie nach klinischer Indikationsstellung erfolgte, konnte kein Einfluss auf eine noch bessere Vergleichbarkeit von PG- und Kontrollgruppe genommen werden. Beide Gruppen unterschieden sich insbesondere in der Patientenzahl (11 vs. 31) – mit entsprechender Auswirkung auf statistisch begründete Bewertungen. Die Unterschiede in Bezug auf Kollektivzusammensetzung (Alter, Geschlecht, BMI, Erkrankungsschwere) waren aber gering, was trotz der unterschiedlichen Gruppengrößen mit begrenzter Fallzahl in der PG-Gruppe einen entsprechenden Gruppenvergleich erlaubte.

Das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts (69% insgesamt) spiegelt sich ohne signifikante Unterschiede auch in den beiden Subkollektiven wider (PG vs. nicht PG: 72,7% vs. 67,7%,  $p=1,00$ ). Der Gruppenvergleich wurde dadurch somit nicht beeinflusst; die Ungleichverteilung der Geschlechter ist ggf. beim Vergleich mit externen Studien zu berücksichtigen. Nachtigall et al hatten für Frauen mit Sepsis auf Intensivstationen eine deutlich erhöhte Sterblichkeit gegenüber Männern gefunden [145].

Wichtig für das Monitoring des Behandlungserfolgs mit Pentaglobin<sup>®</sup> über den seriellen Verlauf des APACHE II – Scores war dessen Vergleichbarkeit für beide Subkollektive am Tag 0 (d0). Hier waren tatsächlich keine signifikanten Unterschiede festzustellen (PG vs. nicht PG:  $26,2 \pm 10,8$  vs.  $28,7 \pm 7,6$ ;  $p=0,64$ ). Die Absolutwerte reflektieren die Schwere des Krankheitsbildes

beider Patientengruppen und stimmen damit mit den von Werdan definiertem Aufnahmekriterium eines APACHE II  $\geq 20$  für den Einschluss in die SBITS – Studie überein [65]. Die Messung dieses wichtigen, für das Mortalitätsrisiko validierten Parameters über den Zeitraum d0-d4 ergab in beiden Gruppen keinen statistisch signifikant unterschiedlichen Verlauf. In der PG-Gruppe sank er leicht um 1.5 Punkte (Mittelwert  $\pm$  SD - d0:  $26,2 \pm 10,8$ ; d4:  $24,7 \pm 10,7$ ), während er in der Kontrollgruppe mit + 0.9 um den Ausgangswert schwankte (Mittelwert  $\pm$  SD: zwischen  $27,6 \pm 8,5$  und  $28,7 \pm 7,6$ ). Auch der Gruppenvergleich ergab keine signifikanten Unterschiede. Diese Intergruppen-Differenz des APACHE II Scores nach 4 Tagen von 2,4 Punkten ist mit der in der SBITS – Studie vergleichbar. Dort verringerten sich die APACHE II Scores um 4,5 bzw. 3,25 Punkte (IgG vs. nicht IgG). Damit lagen die Intergruppen-Differenzen sowohl in der vorliegenden als auch in der SBITS Studie (1,25) deutlich unter der für einen Wirksamkeitsnachweis nötigen Abstand von rund 4,5 Punkten [115].

Damit kann aus den erhobenen Daten auf Basis des APACHE II – Scores in Analogie zu den SPITS- und ESSICS- Studien mit IgG kein Einfluss von Pentaglobin<sup>®</sup> auf die Sepsis-Behandlung abgeleitet werden. Dieses Ergebnis wird durch Einbeziehung der entsprechenden SAPS II- und DIC-Scores noch bestätigt und steht somit aber im Gegensatz zu den Resultaten der Arbeitsgruppen von Schedel und Rodriguez, die gerade für das „Pentaglobin<sup>®</sup>“ positive Wirkungen fanden [136, 137]. So beobachtete Schedel bei Pentaglobin<sup>®</sup> - Gabe eine APACHE II – Score Absenkung von rund 6 Punkten innerhalb von 4 Tagen und eine gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant niedrigere 42-Tage – Mortalität (4% vs. 32%). Für die Bewertung der in den zitierten Studienergebnissen gefundenen Differenzen werden in der Literatur folgende weitere zu berücksichtigende Einflussfaktoren genannt: Unterschiede in wichtigen Basisparametern zwischen den Patientengruppen verschiedener Studien – wie z.B. Alter und Vorerkrankungen, Unterschiede in zusätzlich begleitender Medikation, Applikation sich unterscheidender Ig-Präparate [117].

Neben den genannten Scoring-Systemen werden als weitere wichtige Indikatoren für die Schwere einer Sepsiserkrankung die Entzündungsparameter Procalcitonin (PCT) und C-reaktives Protein (CRP) sowie der Kreatininspiegel als Nierenfunktionsparameter genutzt. Der CRP-Spiegel wurde bereits früher als der PCT-Spiegel für die Diagnostik von Infekten ausgewertet. Werte über 10 mg/l zeigen das Vorliegen eines Krankheitsprozesses an [146]. Untersuchungen über die Eignung des CRP-Spiegels speziell für die Sepsisdiagnostik führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Während einige Forscher diesem Parameter – auch im Vergleich mit dem PCT-Spiegel - eine Schlüsselstellung einräumten [147, 148], konnten andere Studien keine direkte Korrelation zwischen CRP-Wert und der Mortalität bei Sepsis zeigen – weder bei Menschen noch bei Tieren [149, 150].

Der insbesonders für bakterielle Infektionsbeteiligung relevante PCT-Wert liegt bei einer Sepsis über 2 ng/ml und damit um mehr als das Fünfhundertfache über dem Normalspiegel [151].

Oberhoffer konnte zeigen, dass die prognostische Relevanz des PCT-Wertes bei einer Sepsis deutlich über der anderer klinischer Parameter – wie CRP oder Leukozytenzahl – liegt [152]. Darauf aufbauend, verglich Guven in einer umfassenderen Studie nochmals CRP und PCT bei Sepsispatienten [153]. Einerseits konnte bestätigt werden, dass Patienten mit Sepsis zwar einen signifikant höhere PCT – Wert haben als die Kontrollgruppe (Median: 68,7 ng/ml vs. 0,23 ng/ml), Analoges aber für den CRP-Spiegel nicht festgestellt werden kann. Andererseits wurde herausgearbeitet, dass der PCT-Wert gegenüber dem CRP-Wert viel besser als Marker für die Sepsisdiagnostik geeignet ist.

Der Plasma-Kreatininspiegel wird seit Jahrzehnten als Indikator für die Nierenfunktion, konkret der glomerulären Filtrationsrate (GFR), herangezogen, mit der er umgekehrt korreliert. Die Sepsis als komplexe, schwere und systemische Infektion ist praktisch immer mit einer deutlichen Einschränkung der Nierenfunktion – bis hin zum akuten Nierenversagen verbunden [154, 155]. In zahlreichen Studien konnte ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhtem Kreatinin Spiegel bei Sepsispatienten als Prädiktor für ein Nierenversagen und eine insgesamt schlechtere Prognose gefunden werden [156]. Die Aussagekraft des Kreatininspiegels bei Sepsis wird jedoch in neueren Studien relativiert. So sinkt bei diesem Krankheitsbild nicht nur die Kreatinin-Ausscheidung als Folge der Nierenfunktionsstörung, sondern auch die Kreatininproduktion. Insofern kann hier nicht mehr direkt zwischen Titer und Nierenfunktion korreliert werden [157].

In der vorliegenden Studie zeigten beide Kollektive an d0 mit Werten von im Median > 200 mg/l die für eine Sepsis typisch hohen CRP-Spiegel. Diese Titer sanken in beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum signifikant um rund 80 mg/l. Für den PCT-Wert konnte zunächst ebenfalls ein Sepsis-typischer Spiegel von deutlich > 2 ng/ml festgestellt werden. Dieser sank analog zum CRP-Wert in beiden Gruppen deutlich und signifikant (Median von 6,0 auf 2,1 ng/ml bzw. von 7,6 auf 4,9). Signifikante Gruppenunterschiede waren nicht messbar. Diese Daten erlauben zum einen keine differenzierte Betrachtung zwischen diesen beiden Entzündungsparametern. Zum anderen kann in Ermangelung von Gruppenunterschieden kein Einfluss der Pentaglobin®-Medikation auf die inflammatorischen Prozesse abgeleitet werden. Da diese Parameter unstrittig Inflammationsindikatoren sind, kann nur eine generelle Verringerung der Entzündungsprozesse – unabhängig von der PG-Gabe geschlussfolgert werden.

In Bezug auf Kreatinin zeigten alle Patienten in der vorliegenden Untersuchung typisch überhöhte Kreatinin-Titer im Bereich von 150 bis 200 µmol/l. Dieses Niveau entspricht dem in vergleichbaren Studien gefundenen - z.B. SBITS – Studie: 2,2 mg/dl ~ 190 µmol/l. Es liegt damit deutlich über der von Hoste gefundenen kritischen Kreatininschwelle von 88 µmol/l, ab der das Risiko, gegenüber anderen Sepsispatienten ein Nierenversagen zu erleiden um den Faktor 7,5 steigt [158]. Weder der Verlauf des Kreatininspiegels innerhalb der ersten vier Tage

noch der Gruppenvergleich ergaben signifikante Ergebnisse. Folglich konnte dieser Parameter hier nicht für die Beurteilung der Wirksamkeit einer PG-Medikation herangezogen werden.

### **5.1.2. Immunglobuline in der Sepsistherapie: Monitoring per Mikrozirkulation**

Die Mikrozirkulation, also die Durchblutung kleiner und kleinster peripherer Gefäße, wird seit etwa 15 Jahren zunehmend als zusätzlicher Indikator für die Schwere und Prognose sepsisbezogener Erkrankungen herangezogen. Bindeglied zwischen den klassischen Scoringsystemen und der Mikrozirkulation ist der DIC-Score. Dieser Score basiert auf Konzentrationen von Gerinnungsfaktoren wie Fibrin und Thrombozyten im Blut. Damit erlaubt er indirekte Rückschlüsse auf die Zirkulation, insbesondere in peripheren Gefäßen [66]. Diese Gerinnungsfaktoren wurden beispielsweise in der Studie von Asakura zur Abschätzung der Wirkung von Immunglobulinen bei Ratten mit induzierter „disseminated intravascularer coagulation“ (DIC) herangezogen [97]. Zwar lassen sich die dem DIC-Score zugrunde liegenden Laborparameter im Rahmen der routinemäßigen Labordiagnostik gut bestimmen, doch liegen die Nachteile einer solchen indirekten Bestimmung der Zirkulation in kleinen und kleinsten Gefäßen auf der Hand. Neben der zeitlichen Verzögerung zwischen Blutentnahme und Vorliegen der Laborergebnisse ist hier insbesondere anzuführen, dass die Mikrozirkulation durch weitaus mehr Faktoren bestimmt wird als im DIC-Score erfasst werden, eine direkte Verknüpfung von Parametern der DIC und der Mikrozirkulation also unzulässig ist [159]. Folglich sind direkte Messungen an Gefäßen aussagekräftiger, wenn auch apparativ deutlich aufwendiger.

Die OPS- bzw. SDF- Mikroskopie erlaubt keine direkte Messung der Fließgeschwindigkeit selbst. Stattdessen werden die Mikrozirkulationsparameter semiquantitativ aus den Aufnahmen abgeleitet und unterliegen damit zusätzlich subjektiven Fehlerquellen. Boerma et. al zeigten aber in einer prospektiven Validierungsstudie, dass dieser subjektive Fehler beherrschbar ist und die semiquantitativen Auswertungen für die klinische Forschung hinreichend reproduzierbar und transparent sind [51].

Als erste umfassende Studie zum Monitoring der Sepsis mittels in der Mundschleimhaut gemessenen Mikrozirkulationsparametern gilt die Arbeit von De Backer et al aus dem Jahr 2002 [70]. In dieser Untersuchung mit insgesamt 86 Patienten wurden bei Sepsispatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Sepsis signifikante Verringerungen des L/A Verhältnisses und von PVD (small) gefunden (Median [n/mm] L/A = 4,5 vs. 5,4; PVD (small) = 1,1 vs. 3,1). Bei Überlebenden war diese Abnahme weniger ausgeprägt. Es folgten bis heute zahlreiche weitere Untersuchungen mehrerer Arbeitskreise, die sich der gleichen Methodik bedienten und damit die Mikrozirkulationsmessung als neues, schnelles, alternatives und komplementäres Diagnostikverfahren bei Sepsiserkrankungen etablierten. Eine Übersicht wird in Tabelle 34 gegeben.

**Tabelle 34:** Wichtige Studien mit Mikrozirkulationsmonitoring bei Sepsis

Studie	Untersuchungsziel / Patientenzahl	Ausgewertete sublinguale Mikrozirkulations-Daten	Wesentliche Ergebnisse (numerisch)
De Backer 2002 [70]	Änderung der Mikrozirkulation bei Sepsis/ 10 Gesunde, 16 vor Herz-OP 10 IS ohne Sepsis 50 IS mit Sepsis	L/A PVD (ges.) PVD (large) PVD (small)	Median [n/mm]: Nicht-Sepsis / Sepsis: 5,4 / 4,5 5,4 / 3,6 2,3 / 1,7 3,1 / 1,1
<p>-Keine sign. Änderungen bei nicht-Sepsis - Patienten;                      -Bei Sepsis:                      -signifikante Änderung von L/A- und PVD (small) – Abnahme, ausgeprägter bei Versterbenden;                      -signifikant: PVD (ges) und PVD (small) &gt; bei Überlebenden</p>			
De Backer 2006 [160]	Effekt von Dobutamin auf Mikrozirkulation bei septischem Schock / 22 Patienten	% small perf. Kapillardichte	Median [%] Vor / nach Gabe 48 / 67 Keine Änderung
-signifikante Erhöhung % small perf.			
Spronk 2002 [72]	Nitroglyceringabe bei septischem Schock – Wirkung auf die Mikrozirkulation / 8 Patienten	MFI small MFI medium MFI large	Bereich Einzelwerte [-] Sepsis vor / nach Gabe: 0..1,5 / 2,5..3,0 0..1,6 / 1,6..3,0 0,8..3,0 / 2,7..3,0
-Nitroglycerin erhöht MFI signifikant			
Boerma 2007 [161]	Beziehung zwischen sublingualer und intestinaler Mikrozirkulation bei abdominaler Sepsis / 23 Patienten	MFI (<20 µm)	Median [-] Vergl. / Sepsis d1 / d3 3,0 / 2,08 / 2,66
-signifikante Erhöhung MFI d1 bis d3			
Sakr 2004 [162]	Zusammenhang Mikrozirkulation und Organversagen / Tod bei sept. Schock / 49 Patienten (davon 36 Schock-Überlebende)	L/A % small perf.	Bereich Einzelwerte [1/mm bzw. %] d1: 5,6..6,2 d1: 58,4..65,0 nach Schock-Ende: Überlebende.: 79,3 Sterbende: 58,4
<p>-Mikrozirkulation bessert sich bei Überlebenden signifikant ggü. den an Organversagen Versterbenden;                      -24h-Änderung % small perf. ist guter Indikator für Prognose (bei &gt;8% Besserung – signifikant verbesserte Prognose)</p>			

Studie	Untersuchungsziel / Patientenzahl	Ausgewertete sublinguale Mikro- zirkulations- Daten	Wesentliche Ergebnisse (numerisch)
Sakr 2007 [163]	Auswirkung von Bluttransfusion auf Mikrozirkulation bei Sepsis/ 35 Patienten (10 Schock, 25 ohne Schock)	L/A % all perf. PVD <20µm %small perf.	Mittelwerte vor Transfusion 5,7 n/mm 85 % 2,4 n/mm <sup>3</sup> 74 %
	-Transfusion ändert Mikrozirkulation nicht -keine signifikante Korrelation zwischen Mikrozirkulation u. Hämodynamik		
Trzeciak 2008 [73]	Mikrozirkulation als Indikator für MOF bei Sepsis / 33 Patienten	MFI	Bereich Einzelwerte [-] 0,9..2,7 Verbesserung: 0,23 bei „SOFA improvers“ und 0,13 bei Überlebenden
	-MFI stieg (nicht signifikant) bei „SOFA improvers“ vs. „non-improvers“ (um 0,23 vs. 0,13) -signifikante prozentuale MFI Steigerung zu SOFA Senkung		
Boerma 2010 [164]	Wirkung von Nitroglycerin auf die Mikrozirkulation bei Sepsis / 70 Patienten (je 35 mit/ohne Applikation)	MFI small MFI medium MFI large	Median [-] 2,7 3 3
	-Nitroglycerin hat keinen signifikanten Effekt auf Mikrozirkulation -MFI small wird bei 60% der Patienten nach 1 Tag größer		
Morelli 2010 [165]	Einfluss von Levosimendan auf die Mikrozirkulation bei septischem Schock / 40 Patienten (20 mit, 20 ohne Applikation)	MFI small MFI medium PVD L/A	Median (mit Appl.) d0 / d1 2,7 / 2,9 (sign.) 2,9 / 3,0 (sign.) 12 / 15 [1/mm] 14 / 15 [1/mm]
	-Levosimendan verbessert Mikrozirkulation unabhängig von systemischen Flussvariablen		
Dubin 2010 [166]	Effekt von i.v. Flüssigkeitsgabe auf die Mikrozirkulation bei Sepsis/ 20 Patienten	L/A MFI small PVD small %small perf.	Median mit / ohne Appl. 21 / 20 [n/mm <sup>2</sup> ] 2,5 / 1,6 19 / 5 [n/mm] 84 / 53 [%]
	-keine signifikanten Aussagen; Hinweise, Fluidgabe könnte helfen		

Studie	Untersuchungsziel / Patientenzahl	Ausgewertete sublinguale Mikrozirkulations-Daten	Wesentliche Ergebnisse (numerisch)
Edul 2012 [68]	Vergleich Mikrozirkulation in Gesunden mit der bei Patienten mit septischem Schock / 50 Patienten (je 25 Gesunde u. Schock)	PVD<20 µm % small perf. MFI L/A	Median gesund / Sepsis 16,6 / 13,2 [1/mm] 100 / 78 [%] 2,97 / 2,15 16,7 / 16,9 [1/mm]
	-Versterbende weisen kleinere PVD<20 µm, kleinere % small perf., kleinere MFI und größere Heterogenität auf -Korrelation MFI – PVD – L/A zeigte hohe R-Werte (0,92; 0,65)		
Hernandez 2013 [96]	Effekte von Dobutamin auf Perfusionsparameter bei septischem Schock / 20 Patienten (je 10 mit/ohne Applikation)	PVDges % ges. Perf. MFI L/A	Median Alle Patienten 8,2 [1/mm] 74 [%] 2,0 11,8 [1/mm]
	-Dobutamin hat keinen signifikanten Effekt		

Aus dieser Aufstellung wird deutlich, dass einerseits die jeweils tatsächlich untersuchten Mikrozirkulationsparameter, je nach Studiendesign, verschieden sind. Zum anderen sind keine global einheitlichen Schlussfolgerungen ableitbar. So fanden Spronk et al im Jahr 2002 zwar für die Nitroglyceringabe eine signifikante Erhöhung des MFI, konnten daraus aber keine validierte Aussage zur Verbesserung der Prognose schlussfolgern. Dagegen stellten Sakr et al 2004 für die Parameter L/A und Perc. perfused (s) einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Mikrozirkulation und der Verringerung der Mortalität fest.

Boerma et al arbeiteten in ihrer 2007 veröffentlichten Studie die Bedeutung des sublingual gemessenen MFI – Parameters heraus. Für diesen konnte eine Korrelation mit der intestinalen Mikrozirkulation gefunden werden. Trzeciak dagegen, konnte 2008 in seiner Studie den MFI nicht als Indikator für sepsisinduziertes Multiorganversagen etablieren. Die Arbeitsgruppe um Hoffmann nutzte 2008 mit der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie an einer Hautfalte ein alternatives apparatives Design, um die Wirkung von Immunglobulinen auf septische Hamster anhand der Mikrozirkulation zu verfolgen [98]. Im Ergebnis wurde die Überlegenheit von IgM-haltigen Immunglobulinen gegenüber IgG nachgewiesen, allerdings auf der Basis des so nur mittelbar mit dem L/A vergleichbaren Parameters „funktionale Kapillardichte“.

Im Jahr 2010 wurden drei Studien zum Einfluss von Substanzapplikationen auf die Mikrozirkulation bei Sepsispatienten publiziert: Nitroglycerin, 70 Patienten [164], Levosimendan, 40 Patienten [165] und Flüssigkeitsgabe i.v., 20 Patienten [166]. Dabei konnte Boerma keinen signifikanten Effekt auf den MFI feststellen. Morelli fand für die Parameter MFI

(s) und MFI (m) bei Levosimendangabe jeweils eine signifikante Erhöhung zwischen d0 und d1 (Median: von 2,7 auf 2,9 bzw. von 2,9 auf 3,0). Dubin konnte in seiner vergleichsweise kleinen Studie für keinen der untersuchten Parameter (L/A, MFI (s), PVD (s), Perc. perf. (s)) eine signifikante Änderung durch Flüssigkeitsapplikation finden. Die gleiche Feststellung traf Hernandez in einer 2013 veröffentlichten Studie an ebenfalls nur 20 Patienten zum Effekt von Dobutamin bei septischem Schock [96].

Dagegen sprechen die Ergebnisse von Edul et al aus dem Jahr 2012 für den Nutzen bestimmter Mikrozirkulationsparameter als Indikator für Schwere und Verlauf einer Sepsis. In dieser vergleichenden Studie an 25 Gesunden und 25 Patienten mit septischem Schock wurde insbesondere der prognostische Wert von  $PVD < 20 \mu m$ , Perc. perf. (s), MFI und dem Heterogenitätsindex herausgearbeitet [68]. Während der letztgenannte Parameter bei den Versterbenden gegenüber den Überlebenden signifikant größer war, wiesen die drei übrigen Parameter signifikant niedrigere Werte auf. Zudem korrelierte der MFI Wert sehr gut mit der  $PVD < 20 \mu m$  ( $R=0,92$ ) und gut mit dem L/A Verhältnis ( $R=0,65$ ).

Zu den genannten und weiteren Studien liegen unterdessen mehrere Reviews vor, die aus den einzelnen Ergebnissen generelle Aussagen und Trends ableiten [52, 91, 101]. Während die sechs hier untersuchten Mikrozirkulationsparameter in unterschiedlichem Ausmaß mit dem Schweregrad einer Sepsis korrelieren, so gilt doch auf Basis der vorliegenden Studien als gesichert, dass die Mikrozirkulation durch Sepsis beeinflusst wird und sie sich gegenüber Gesunden verschlechtert. Diese Erkenntnis begründet die Messung von Mikrozirkulationsdaten im Zusammenhang mit Sepsis und rechtfertigt deren Nutzung zur Diagnose und zum Monitoring dieses komplexen Krankheitsbildes [98].

In der vorliegenden Arbeit weisen die an d0 erhobenen Daten des MFI auf eine generell stark eingeschränkte Mikrozirkulation hin. So liegt der Median des MFI mit 2,3 bzw. 2,7 (ohne vs. mit PG) deutlich unter dem gesunder Probanden (Werte  $\geq 3,0$ ). In der Größenordnung entsprechen die MFI Werte gut denen in anderen Studien bei Sepsispatienten gefundenen (1,5 bis 2,9) [72, 73]. Damit konnte hier bestätigt werden, dass speziell der MFI ein geeigneter Indikator für das Vorliegen einer Sepsis ist. MFI-Werte unter 3,0 sind zwar nicht hinreichend, um eine Sepsis diagnostizieren zu können, es gibt aber praktisch keine Sepsispatienten, die diesen oder einen höheren MFI aufweisen. Auch die Beziehung zwischen Mikrozirkulation und DIC-Score wird an dieser Stelle deutlich. Mit Werten  $>1$  an d0 für alle Patientengruppen weist der DIC-Score auf anomale Konzentrationen an Gerinnungsfaktoren hin und damit, indirekt, auf eine gestörte Mikrozirkulation. Weitere Auswertungen zum DIC-Score des Patientenkollektivs dieser MIGESIM Studie sind Gegenstand einer weiteren Dissertation [167].

Von den Absolutwerten der anderen fünf Mikrozirkulationsparameter lassen sich demgegenüber keine Einschränkungen der Mikrozirkulation an d0 ableiten. So liegt der Anteil

kleiner Gefäße mit Medianen von 88,7% bzw. 84,8% (ohne vs. mit PG) deutlich über den Werten anderer Studien, die für Sepsispatienten immer Anteile deutlich unter 80% nachwiesen [160, 163]. Als Ursachen für die hier zu hohen Anteile an kleinen Gefäßen können neben subjektiven Fehlern bei der Beurteilung der Gefäßdicke auch Unterschiede in der Einschätzung und Einbeziehung durchflossener bzw. nicht durchflossener Gefäße eine Rolle spielen.

Der Anteil großer Gefäße beträgt im Median 0,42 % bzw. 1,14 % (ohne vs. mit PG). Diese Kenngröße wird in anderen Untersuchungen aufgrund des geringen Einflusses der Erkrankung auf Gefäße mit mehr als 50 µm Durchmesser selten erfasst. Belastbare, absolute, für eine Sepsis spezifische Vergleichswerte existieren nicht. Die gesamte Gefäßdicke L/A beträgt für beide Patientengruppen an d0 im Median 0,012 /µm. Dieser Wert stimmt, nach Umrechnung auf die Einheit 1/mm, gut mit den von Hernandez ermittelten Gefäßdichten überein (11,8 /mm) [96]. Auch die Studien von Edul, Dubin und Morelli ergaben ähnliche Werte (13,0 bis 21,0 /mm) [68, 165, 166]. Vergleichbares gilt für die von Hoffmann an Hamstern durchgeführte Studie, deren Werte allerdings mit der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie gewonnen wurden (7,0 bis 15,0 /mm) [98]. Lediglich De Backer sowie Sakr ermittelten nur etwa halb so große Gefäßdichten (4,5 bis 6,2 /mm) [70, 163]. Hier ist eher von einer systematischen Abweichung in der Art der Auswertung auszugehen als von tatsächlich derartig verschiedenen Gefäßdichten.

Wegen des deutlich überwiegenden Anteils kleiner Gefäße unterscheiden sich die hier gefundenen Werte von PVD ges. und PVD <20µm naturgemäß kaum voneinander. Zu Studienbeginn wurden dabei jeweils die folgenden Mediane ermittelt: 24,6 vs. 23,2 bzw. 22,6 vs. 20,2 /mm (ohne vs. mit PG). Die PVD-Absolutwerte hängen sehr stark von den Aufnahmebedingungen und evtl. Bildvergrößerungen bei der Auswertung ab. Diese können folglich nur innerhalb eines Protokolls verglichen werden. Die bisher zitierten Studien weisen für diese PVD-Parameter entsprechend große Streuungen zwischen 2,4 /mm und 19 /mm auf [163, 166]. Abgesehen vom MFI lassen einzelne Werte der übrigen Kennzahlen keinen direkten Schluss auf die Schwere einer Sepsiserkrankung zu. Hier sind, vor allem wegen der großen Wahrscheinlichkeit systematischer Abweichungen zwischen verschiedenen Untersuchungen, die seriellen Verläufe, die Relationen zu Vergleichsmessungen innerhalb der gleichen Studie aussagekräftiger.

Der MFI sank im Beobachtungszeitraum in der PG-Gruppe von 2,7 auf 1,6, während er in der nicht-PG-Gruppe zwischen 1,8 und 2,6 schwankte. Beide Verläufe waren allerdings statistisch nicht signifikant. Vergleichbare Studien lassen tendenziell einen Anstieg des MFI bei Besserung des Krankheitsbildes erwarten. Boerma et al zeigte darüber hinaus, dass sich der sublingual gemessene MFI in den ersten drei Studientagen selbst bei stabil Kranken grundsätzlich erhöht und dann wieder signifikant mit den MFI anderer innerer Gewebe korreliert [161]. Sie postulierten zu Sepsisbeginn eine besonders gestörte Mikrozirkulation in der Mundschleimhaut. Eine generelle Stabilisierung der Mikrozirkulation - und damit auch des MFI - im Sepsisverlauf

wird auch von De Backer festgestellt, wobei diese Tendenz bei den wieder Genesenden besonders ausgeprägt ist [101]. So zeigen 122 ausgewertete ITS-Überlebende einen MFI von 2,35, während dieser Wert bei den nicht Überlebenden im Mittel bei 1,95 lag. Einen niedrigeren MFI bei nicht Überlebenden wies auch Edul nach [68]. Einzig die Studie von Trzeciak konnte keine signifikante MFI – Erhöhung bei genesenden Patienten mit verbessertem SOFA-Score feststellen [73]. Einschließlich der weiter oben bereits zitierten Studien zu Auswirkungen von Medikationen/Interventionen an Sepsispatienten auf den MFI Wert ergibt sich aus der Literatur ein weitgehend einheitliches Bild der Korrelation des MFI mit einem Behandlungserfolg, einer Prognoseverbesserung des Sepsis-Patienten. Dieser Parameter hat sich als belastbarer Indikator für das Monitoring von Sepsispatienten etabliert.

In der vorliegenden Studie konnte aus den seriellen MFI-Daten mangels statistischer Signifikanz kein Rückschluss auf eine Wirkung der Pentaglobinmedikation abgeleitet werden. Zu berücksichtigen sind bei der Bewertung dieses Befundes allerdings auch die Unterschiede der Zeitintervalle, in denen der serielle Verlauf des MFI beobachtet wurde. Während in der vorliegenden Studie ein Beobachtungszeitraum von 4 Tagen genutzt wurde, betrug er beispielsweise bei Boerma (2007) 3 Tage und (2010) 1 Tag, bei Trzeciak 3 bis 6 Stunden und bei Spronk nur 2 Minuten! Da laut Literatur sowohl die Kapillardichte als auch der Anteil von kleinen Gefäßen ( $<20\ \mu\text{m}$ ) umgekehrt mit dem Schweregrad einer Sepsis korrelieren, sollte der Verlauf von Perc. Small bzw. PVD  $<20\ \mu\text{m}$  im Beobachtungszeitraum Aufschluss über die Wirksamkeit einer PG – Medikation geben können [68, 70, 162, 163, 168]. Der Anteil kleiner Gefäße änderte sich in den beiden Probandenkollektiven im Mittel von 86,4 auf 83,0%,  $p < 0,05$ , bzw. von 86,0 auf 84,9%,  $p = 0,77$  (nicht PG vs. PG). Bezüglich der PVD  $<20\ \mu\text{m}$  wurden im Verlauf jeweils leichte Absenkungen, allerdings ohne statistische Signifikanz, ermittelt: 22,6 auf 19,8 n/mm bzw. 20,2 auf 18,6 n/mm, nicht-PG vs. PG-Gruppe. Auch diese beiden Parameter geben folglich für die vorliegende Studie keinen Hinweis auf eine Wirkung von Pentaglobin®. Gleiches kann für den Anteil großer Gefäße konstatiert werden.

Die zeitlichen Verläufe der beiden verbleibenden Parameter PVD (ges) und L/A gestattet wegen fehlender Signifikanz ebenfalls keine auf das Pentaglobin® bezogene Aussage. Der bei Hoffmann et al an Hamstern 24 Stunden nach PG-Gabe beobachtete signifikant größere L/A Wert, im Vergleich zu den Kontrollgruppen ohne Immunglobulinmedikation bzw. mit IgG-Gabe, konnte hier nicht festgestellt werden [98]. Insgesamt lässt sich damit aus dem seriellen Verlauf der erhobenen Mikrozirkulationsdaten nichts über den Einfluss von Pentaglobin® auf die Sepsis ableiten. Aber auch die Aussage, dass Pentaglobin® keine Wirkung entfaltet, ist nicht begründet zu treffen. Insofern entspricht dieses Ergebnis dem schon bei der Auswertung des APACHE-Scores festgestellten. Da aber in den jeweils benannten zahlreichen externen Studien sowohl der APACHE-Score als auch die Mikrozirkulationsdaten – hier insbesondere der MFI und PVD  $<20\ \mu\text{m}$  - als prognoserelevante Indikatoren für viele sepsisbezogene

Erkrankungszustände validiert wurden, sind die Ursachen für das Fehlen statistisch signifikanter serieller Verläufe dieser Parameter im hier vorliegenden Studiendesign zu suchen. Insbesondere die zu geringe Patientenzahl, speziell hinsichtlich des PG-Kollektivs, ist zu berücksichtigen. Zudem kommen die bei den SDF-Aufnahmen und deren semiquantitativen Auswertungen möglichen subjektiven und systematischen Fehler hinzu. Diese Variabilität erschwert auch in anderen Studien, gerade bei geringen Patientenzahlen, das zuverlässige Monitoring der Mikrozirkulation – so bei Untersuchungen zur Wirkung von Nitroglycerin bei Sepsis oder zum kardiogenen Schock [72, 105].

Unzweifelhaft konnte aber in der vorliegenden Studie der Zusammenhang zwischen Sepsis und gestörter Mikrozirkulation bestätigt werden. Insbesondere der MFI erwies sich dabei als aussagekräftiger Parameter. Die Folgen dieser gestörten Mikrozirkulation auf Multiorganversagen und generell eine schlechte Prognose wurden vielfach ebenso diskutiert, wie die Notwendigkeit, diese deshalb dezidiert neben den hämodynamischen Parametern zu messen [73, 169].

### **5.1.3. Immunglobuline in der Sepsistherapie: Mortalität und Mikrozirkulation**

Während der Vorteil von validierten Scoringsystemen, von Blutparametern und von Mikrozirkulationsmessungen im praktischen ‚Echtzeit-Monitoring‘ des Krankheitszustandes mit gewisser Prognosekraft liegt, ist die Mortalität demgegenüber wegen ihres Charakters als unumkehrbarer und zeitlich finaler Endpunkt einer Erkrankung naturgemäß nicht für die Erfassung aktueller Statusänderungen geeignet. Dafür besitzt die Mortalitätsrate zweifellos die stärkste Aussagekraft für die globale Wirksamkeit einer Therapie; sie ist das aussagefähigste Prognosekriterium überhaupt. Eine Einordnung der Mortalität als Endpunkt von Sepsisstudien im Vergleich zu alternativen Monitoring-Parametern hatten Vincent et al 2005 in einem Übersichtsartikel vorgenommen [170]. Aufgrund der geringen Patientenzahlen dieser hier vorliegenden, nicht randomisierten Studie, können keine statistisch validen Aussagen zur Sepsisletalität getroffen werden. Trotzdem wurden sowohl die 28-Tage – als auch die 60-Tage Mortalitäten mit erfasst, um die Darstellung des Therapieerfolgs mindestens deskriptiv zu ergänzen.

Umfangreiche Studien zur Administration von IgG-Präparaten im Vergleich zum IgGMA-Präparat Pentaglobin® bei Sepsispatienten - wie SBITS und ESSICS - konnten keine signifikante Änderung der Mortalität nachweisen [65, 116]. Die Untersuchungen zur Wirkung von IgGMA ergaben in anderen Studien ein differenziertes Bild. So fanden weder Hentrich und Tugrul einen Einfluss auf die 28- oder die 60-Tage-Mortalität [118, 140]. Demgegenüber konnte eine Metaanalyse sieben Studien mit insgesamt 560 Patienten identifizieren, die bei Gabe von IgGMA zu einer Erhöhung der Überlebensrate führte [171]. Zu einer differenzierteren Aussage kommt die diesbezüglich aktuellste Analyse des Chochrane Zentralregisters

kontrollierter Studien [117]. Hier wurden insgesamt 43 randomisierte Studien mit 19202 Patienten ausgewertet. Über alle Studien hinweg wurde eine Senkung der Sterblichkeit durch sowohl IgG- als auch IgGMA – Präparate bei Erwachsenen, nicht aber bei Kindern, festgestellt. Eine Beschränkung auf die qualitativ besten Studien zeigte jedoch diese Senkung der Letalität bei Erwachsenen nicht mehr.

In der vorliegenden Untersuchung war die 28-Tage – Überlebensrate beim PG-Subkollektiv gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht: 72,7% vs. 41,9%. Mit dem abgeleiteten  $p = 0,16$  könnte dieser Befund für eine randomisierte Population als Trend interpretiert werden. Für das hier untersuchte Patientenkollektiv ist eine derartige Schlussfolgerung nicht zulässig. Es kann lediglich deskriptiv eine geringere Letalität für die PG-Gruppe festgestellt werden. Eine gleiche Aussage ergab sich für die 60-Tage – Mortalität. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 63,6% in der PG- und 32,3% in der nicht-PG – Gruppe ( $p = 0,09$ , Fisher Test). Wenn auch diese Daten lediglich einen Trend aufzeigen und keine statistische Signifikanz im engeren Sinn besitzen, passen die gefundenen Daten qualitativ zu den Grundaussagen der Metastudien von von Turgeon und Alejandria [117, 171]. Das Ergebnis deckt sich auch mit einer aktuellen Studie, die den Einfluss des natürlich vorhandenen Ig-Spiegel bei Sepsispatienten auf deren Mortalität untersuchte [144]. Es liegt nahe, hinsichtlich des Effekts ausgehend von endogenen Plasmaspiegeln auch auf exogen erzeugte zu schließen. Unter Berücksichtigung der Limitationen unserer Studie können allerdings keine direkten Zusammenhänge zwischen der Gabe von Polyglobin und möglicher Effekte auf die Letalität bei Sepsispatienten geschlussfolgert werden.

Die bisherigen Untersuchungen zwischen PG-Gabe und Mortalität betrachteten zwar den Therapieerfolg global, berücksichtigen dabei aber nicht patientenspezifische Unterschiede des Krankheitsverlaufs in den ersten Tagen der Sepsiserkrankung. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass – unabhängig von analysierten Medikationen – gerade der Verlauf der Sepsis in den ersten 1-4 Tagen prognoserelvant in Bezug auf die Mortalität des Patienten ist. Zum Monitoring der Sepsisschwere wurden dabei bevorzugt sowohl der APACHE II Score als auch Parameter der Mikrozirkulation herangezogen. So wies die Arbeitsgruppe von Werdan nicht nur eine Korrelation zwischen APACHE II-Score und Sepsisschwere nach, sondern zeigte in zwei Studien zudem, dass der serielle Verlauf dieses Scores direkt mit der Mortalität korreliert.

Bereits 1991 wurde in der Arbeitsgruppe von Werdan nachgewiesen, dass die Verbesserung des APACHE II-Scores um mindestens 4 Punkte bei Sepsispatienten innerhalb der ersten 4 Studientage zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt [115]. So starben in dieser Patientengruppe 24% gegenüber 55% im Kollektiv ohne diesen positiven seriellen Score-Verlauf. Ein analoger, aber noch deutlicher ausgeprägter Befund ergab sich bei einer 1997 veröffentlichten Studie [138]. Hier betrug die Mortalitätsrate bei den sogenannten „APACHE –

improvern“ 0% vs. 67% bei den „non-improvern“. Die Aussagekraft des seriellen APACHE II Score – Verlaufs für die Prognose wurde auch von Fahn et. al bestätigt [172]. Sank dieser Score innerhalb von 7 Tagen unter den Wert 10, starb keiner der Patienten mehr innerhalb von 60 Tagen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser Zusammenhang zwischen seriellem APACHE Verlauf d0-d4 und den beiden Mortalitäts – Endpunkten qualitativ bestätigt werden. So wiesen bei der 28-Tage – Mortalität die Überlebenden im Mittel eine APACHE – Score Senkung von  $-2,4 \pm 8,2$  bzw.  $-2,4 \pm 4,7$  (Mittelwert  $\pm$  SD, nicht PG vs. PG) auf. Demgegenüber konnte bei den bis zu diesem Zeitpunkt Verstorbenen mit  $+0,1 \pm 7,4$  bzw.  $+8,0 \pm 5,6$  keine entsprechende Score – Verbesserung konstatiert werden. Die Aussagekraft dieser Daten im Gruppenvergleich zwischen Überlebenden und Gestorbenen ist allerdings wegen der fehlenden statistischen Signifikanz begrenzt. Im 60-Tage Zeitraum konnte zumindest für das PG-Kollektiv ein Trend in der Korrelation von seriellem APACHE II und Mortalität gefunden werden. Hier sank der APACHE II Score bei den Überlebenden um  $-3,0 \pm 4,7$ , während er bei den Verstorbenen mit  $+5,0 \pm 4,2$  ( $p = 0,08$ ) innerhalb der ersten vier Tage sogar anstieg. Bei Berücksichtigung der durch die geringe Patientenzahl begründeten Limitationen dieser Studie können diese Ergebnisse mindestens als tendenzielle Bestätigung der Resultate früherer Untersuchungen von Pilz und Fahn interpretiert werden: Der serielle APACHE II Score – Verlauf ist bei Sepsispatienten ein geeignetes Prognosemittel in Bezug auf die Mortalität [115, 172].

Mit der Etablierung von Mikrozirkulationsdaten als zu den Scoring-Systemen alternative Monitoring-Parameter für die Schwere von Krankheitsverläufen wurde auch deren serielle Änderung mit der Mortalität korreliert. Dabei fand beispielsweise die Gruppe um De Backer einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Änderung des Anteils durchflossener Kapillaren  $<20 \mu\text{m}$  mit der Mortalität bei Sepsispatienten. Analoges wurde in geringerem Umfang im Rahmen der selben Studie auch bezüglich des gesamten Anteils durchbluteter Gefäße festgestellt [70]. Dieselben Autoren konnten diesen Befund in einer weiteren Studie zum kardiogenen Schock bestätigen [173]. Sakr et al. identifizierten die 24-Stunden - Änderung des Anteils kleinster durchströmter Gefäße  $<20 \mu\text{m}$  als statistisch signifikante Prognosegröße für das Überleben eines septischen Schocks [162]. Die prognostische Relevanz gerade der auf die kleinsten Gefäße bezogenen Mikrozirkulationsparameter Percentage perfused small bzw. PVD  $<20 \mu\text{m}$  bestätigte Wimmer bei seinen Untersuchungen an Patienten mit kardiogenem Schock [105]. Im Gegensatz dazu wurden für die anderen Mikrozirkulationsparameter PVD  $>20 \mu\text{m}$ , MFI, L/A und Percentage large diese Zusammenhänge nicht gefunden.

In der vorliegenden Studie konnten bei Betrachtung der seriellen Verläufe aller sechs erfassten Mikrozirkulationsparameter d4-d0 in Bezug auf die 28-Tage Mortalität keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. In der PG-Gruppe verbietet sich bei nur einem einzigen

Todesfall ohnehin ein Vergleich zwischen den Subkollektiven der Verstorbenen und Überlebenden. In der nicht-PG – Gruppe konnte zumindest qualitativ eine Erhöhung von sowohl PVD  $<20\ \mu\text{m}$  als auch PVD gesamt bei den Überlebenden und demgegenüber eine Verminderung bei den Nichtüberlebenden beobachtet werden. So betragen die entsprechenden Differenzen der Gefäßdichten bei den Überlebenden  $+0,8 \pm 8,6\ \text{n/mm}$  bzw.  $+1,4 \pm 9,3\ \text{n/mm}$  (Mittelwert  $\pm$  SD) gegenüber  $-4,3 \pm 6,6\ \text{n/mm}$  bzw.  $-3,5 \pm 6,9\ \text{n/mm}$  bei den Verstorbenen. Bei Betrachtung der 60-Tage-Mortalität fand sich diese qualitative Aussage statistisch signifikant bestätigt. Der serielle Verlauf der Parameter PVD  $< 20\ \mu\text{m}$  und PVD gesamt unterschied sich in der nicht-PG – Gruppe signifikant zwischen den Subkollektiven der Überlebenden bzw. Verstorbenen ( $p = 0,01$  bzw.  $p = 0,03$ ). Beim ersteren betrug die Differenz d4-d0 der beiden Gefäßdichten im Beobachtungszeitraum  $+4,1 \pm 7,0$  bzw.  $+3,9 \pm 9,5\ \text{n/mm}$ . Die Dichte an durchbluteten Kapillargefäßen nahm also deutlich zu. Dagegen sank sie bei den Nicht-Überlebenden. Die entsprechenden Differenzwerte d4-d0 betragen  $-4,8 \pm 6,6$  bzw.  $-3,6 \pm 6,7\ \text{n/mm}$ . Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Resultaten der Studien von de Backer und Sakr. Das betrifft zunächst die Tatsache, dass speziell die Parameter, welche sich auf den Anteil bzw. die Dichte durchflossener kleiner Gefäße beziehen – im Gegensatz zu den übrigen Mikrozirkulationsparametern der ‚round table conference‘ - hinsichtlich der Mortalität prognoserelevant sind [71]. Zum anderen wurden in diesen früheren Studien vergleichbare Änderungen und Unterschiede zwischen den Parametern der Überlebenden und der nicht Überlebenden gefunden. So fand Sakr bei den Überlebenden eines septischen Schocks im Gegensatz zu den Verstorbenen ebenfalls eine Erhöhung des Anteils kleiner durchflossener Gefäße. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von bis zu 7 Tagen erhöhte sich dieser Anteil bei den Überlebenden signifikant von 65,0 % auf 79,3 %, während er bei den nicht Überlebenden mit 57,4 gegenüber ursprünglichen 58,4% fast unverändert blieb ( $p < 0,05$ ) [162]. Wie auch in der vorliegenden Studie, wurde von Sakr dagegen keine Änderung bei den Mikrozirkulationsparametern großer Gefäße gefunden. Dessen ungeachtet besteht spätestens seit der zusammenfassenden Betrachtung über die Zusammenhänge zwischen Mikrozirkulation und Sepsis von Spronk et. al. Konsens darüber, dass die Durchblutung der kleinsten Kapillaren sowohl Ziel jeder Sepsistherapie als auch Indikator des aktuellen Krankheitszustands sind [174]. Seine Interpretation der Sepsiskomplikationen als Folge eines „Mitochondrialen Distress Syndroms“ zeigt die Bedeutung der peripheren Zirkulation für die Prognose dieses komplexen Krankheitsbildes. Die so begründete Korrelation des seriellen Verlaufs der Mikrozirkulationsparameter kleinster Gefäße mit Prognose und Mortalität konnte in der vorliegenden Studie zumindest für das nicht-PG – Kollektiv bestätigt werden. Eine entsprechend der Studie von De Backer et al zu erwartende umgekehrte Korrelation des MFI-Verlaufs mit der Letalität war auf Basis der hier vorliegenden Studiendaten mit sehr geringer Patientenzahl nicht festzustellen [101].

#### **5.1.4. Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei Sepsis unterschiedlichen Schweregrades**

Bisher erfolgte die Betrachtung von Krankheits- und Therapieverlauf im Vergleich zwischen den beiden Patientensubkollektiven „PG vs. nicht PG“. Da die Gabe von Pentaglobin® nach klinischer Indikation und unabhängig von dieser Studie angeordnet wurde, orientiert sich diese Gruppeneinteilung an keinem in dieser Untersuchung erhobenen objektiven Parameter. Insbesondere reflektiert diese Kollektivbildung nicht die initiale Krankheitsschwere und die daraus mittelbar oder unmittelbar resultierenden, möglicherweise unterschiedlichen Konsequenzen für Therapie und Therapieerfolg.

Bereits 1990 empfahl die Gruppe um Nystöm den APACHE II Score als Kriterium für die Beurteilung der Erkrankungsschwere bei Sepsis [175]. Seit der von der Arbeitsgruppe Werdan vorgenommenen Korrelation dieses Scores mit der Mortalität und der folgenden Validierung ist diese Kennzahl ein allgemein anerkannter Indikator für den Status einer Sepsis [115]. In der Folgezeit wurde dieser Score nicht nur für das serielle Monitoring der Erkrankung, sondern zunehmend auch für die initiale Einteilung von Patientensubkollektiven genutzt. Dabei wurden von Werdan et. al. Patientengruppen mit APACHE-Werten <19 in Bezug auf die Mortalität als „low-risk“ – Kollektive klassifiziert, solche mit Werten zwischen 19 und 23 als Risikogruppe und Patienten mit einem APACHE II Score > 23 als „high-risk“ Gruppe [135]. In der gleichen Studie wurde sowohl die Überlegenheit dieses Summenparameters als Prognoseindikator gegenüber Einzelparametern gezeigt als auch tatsächliche Unterschiede im Therapieerfolg zwischen den so gebildeten Gruppen herausgearbeitet. Zwar wies von Bierbrauer auf die im Vergleich zu serielltem Monitoring von Scores beschränkte Prognosekraft von Einmalerhebungen dieser Parameter zu Studienbeginn hin [176], doch überwogen bei der Auswertung zahlreicher anderer Studien die Vorteile einer derart vorgenommenen Patientensubkollektiveinteilung die bei von Bierbrauer thematisierten Limitationen. So zeigten Pilz und Werdan den Prognosewert des APACHE II Scores für entsprechend eingeteilte Patientengruppen vom Tag 1 nach einer Herzoperation und verwiesen einerseits auf den Vorteil, solchermaßen differenzierte Kollektive frühzeitig spezifisch therapieren zu können und andererseits aber auch auf die beschränkte Prognoserelevanz für Individuen der Gruppen [177]. Auch in den später durchgeführten großen Studien zur Score-basierten Immunglobulintherapie bei Sepsis (SBITS – Studie) und zur Immunglobulinbehandlung von systemischen Entzündungen herzoperierter Patienten (ESSICS – Studie) wurden initiale APACHE II Scores zur Patientenklassifizierung herangezogen [65, 116]. In der SBITS-Studie wurden Patienten mit einem anfänglichen APACHE II Score zwischen 20 und 35 als ‚sepsisprominent‘, also mit Sepsis – typischen APACHE II – Werten, einbezogen. In der frühen Phase der ESSICS-Studie wurde ein direkter Zusammenhang zwischen APACHE II-Werten an d1 nach einer

Herzoperation und der Mortalität nachgewiesen [178]. Aufbauend auf diese Daten wurden die drei APACHE II - Gruppen dieser Studie gebildet.

Aus der so vorgenommenen Dreiteilung des ohnehin schon kleinen Patientenkollektivs resultierten Subgruppen mit nur sehr wenigen Patienten. Dadurch war hier die Ableitung belastbarer Resultate nochmals deutlich erschwert. Nur sehr große Effekte hätten überhaupt erkannt werden können. Vor diesem Hintergrund wird im Folgenden die Diskussion der in Kapitel 4.2.5 dargestellten Ergebnisse nur auf das Wesentlichste beschränkt.

Betrachtet man die Laborparameter PCT, CRP und Kreatinin für die so gebildeten Patienten-Subgruppen, so findet man die bereits für das Gesamtkollektiv getroffenen wesentlichen Feststellungen bestätigt. Sowohl der PCT- als auch der CRP – Wert sind an d0 deutlich gegenüber Normalwerten erhöht. Beide Laborparameter fallen in allen Subkollektiven im Beobachtungszeitraum, wobei dieser Abfall für die nicht mit PG therapierten Patienten in mehreren Fällen statistisch signifikant ist. Das betrifft die Entwicklung des PCT-Wertes in allen drei APACHE II – Gruppen und den Verlauf des CRP-Wertes für die beiden Kollektive mit APACHE II an  $d0 \leq 30$ . Für die PG-Subgruppen konnten dagegen keine statistisch signifikanten Verläufe festgestellt werden.

Vergleicht man diese Ergebnisse der drei APACHE-Subkollektive mit denen ohne eine solche Unterteilung nach Erkrankungsschwere am Tag 0, so ergeben sich in Bezug auf die drei untersuchten Laborparameter insgesamt keine neuen Erkenntnisse. Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund der kleinen Patientenzahlen in den PG-Gruppen eher als Bestätigung der Aussage von Pilz und Werdan zu werten, nur größere Kollektive so betrachten zu können [177] denn als prinzipielle Limitation des Wertes einer Patienteneinteilung nach APACHE II – Scores zu Therapiebeginn im Sinn von von Bierbrauer [176].

In Analogie zu den Laborwerten wurden auch die sechs erhobenen Parameter der Mikrozirkulation herangezogen, um Unterschiede im Krankheitsverlauf und im Therapieerfolg mit PG zwischen den drei APACHE II-Gruppen zu untersuchen. Schon bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs im Kapitel 5.1.2 wurde in Übereinstimmung mit der Literatur herausgearbeitet, dass von diesen sechs Parametern insbesondere der MFI,  $PVD < 20 \mu m$  sowie Percentage small sensibel die Änderungen der Mikrozirkulation einer Sepsiserkrankung reflektieren. Diese Feststellung findet sich bei Betrachtung der Daten aller drei APACHE II-Gruppen bestätigt. Der Absolutwert des MFI zeigte für alle drei APACHE II-Gruppen an d0 eine deutlich eingeschränkte Mikrozirkulation gegenüber den Normalwerten von  $\geq 3,0$  (Kapitel 5.1.2). Diese Einschränkung war in der APACHE II-Gruppe  $< 25$  mit Medianen von 2,4 bzw. 2,8 (nicht PG vs. PG) am geringsten ausgeprägt und in der APACHE II-Gruppe  $> 30$  mit Werten von 1,7 bzw. 2,0 (nicht PG vs. PG) am deutlichsten. Im Studienverlauf konnten allerdings bei keinem Subkollektiv signifikante Änderungen des MFI beobachtet werden. Insofern

entsprechen die MFI-Daten der APACHE – II-Gruppen weitestgehend denen für das gesamte Patientenkollektiv.

Auch der Parameter PVD < 20 µm ergab für die drei APACHE -Kollektive keine zusätzlichen Erkenntnisse. Während er bei der APACHE II-Gruppe 25 – 30 und PG – Medikation um Werte zwischen 18,6 und 22,9 n/mm schwankte, sank er in allen anderen 5 Subkollektiven im Studienverlauf. Diese Absenkung war mit rund 50% bei den PG – Patienten der APACHE II-Gruppe >30 am ausgeprägtesten. Der Anteil kleiner Gefäße an d0 lag auch bei dieser Gruppeneinteilung jeweils über dem in anderen Sepsisstudien beobachteten. Zudem stieg er qualitativ und wider Erwarten mit der Schwere der Sepsiserkrankung. Alle Percentage small – Werte schwankten oder sanken ohne Signifikanz. Lediglich im Subkollektiv der APACHE II-Gruppe >30 und ohne PG-Therapie sank dieser Parameter signifikant von 90,9 auf 84,8 % (p = 0,04). Insgesamt erlaubt folglich auch die Auswertung der drei sensibelsten Mikrozirkulationsparameter keine Aussage zu Unterschieden in der Wirksamkeit einer PG-Medikation bei Patientenkollektiven unterschiedlicher APACHE II-Werte an d0.

## **5.2. Bedeutung für die Klinik**

Wesentliches Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Pentaglobingabe und Mikrozirkulation bei Sepsispatienten aufzudecken. Wegen der bekannten Vorteile einer verbesserten Mikrozirkulation auf die Prognose dieser Patienten sollte damit einerseits, die Datenbasis zur Therapie von Sepsispatienten mit PG so erweitert werden, dass für die Klinik zusätzliche Entscheidungsgrundlagen für oder gegen eine solche Medikation vorliegen. Zum anderen sollte in diesem Zusammenhang der Nutzen von Mikrozirkulationsdaten im Vergleich zu etablierten Krankheits- und Therapieerfolgsindikatoren wie Laborwerten, Scoring Systemen und der Mortalität herausgearbeitet werden.

In Bezug auf die PG – Gabe zeigten weder die validierten Indikatoren Mortalität und APACHE II – Score noch die übrigen erhobenen Parameter einen signifikanten Effekt für den Therapieerfolg einer Sepsis. Einzig der für alle drei APACHE II – Gruppen ermittelte qualitative Befund einer geringeren 60-Tage Mortalität der mit PG behandelten Patienten im Vergleich zu den Erkrankten ohne Immunoglobulin – Therapie könnte als Hinweis für einen günstigen Effekt des Pentaglobin® gewertet werden, allerdings bei fehlender statistischer Signifikanz und der bereits genannten Limitationen dieser Studie. Für einen negativen Effekt einer PG – Gabe konnten jedenfalls keine Anhaltspunkte gewonnen werden. Demgegenüber war der qualitativ festgestellte Therapieerfolg bei Patienten mit besonders schwerer Sepsis am größten. Diese Schlussfolgerung deckt sich im Wesentlichen mit den Aussagen von Kreymann et al, welcher nach Auswertung einer Metaanalyse aus 27 Studien mit insgesamt 2202 Patienten die Medikation mit IgGMA empfiehlt, bis dazu bessere Daten aus breiter angelegten Studien

vorliegen [120]. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen Werdan et al bei der Auswertung mehrerer Studien [179]. Patientenkollektive mit Immunoglobulingaben wiesen gegenüber den Placebokollektiven stets eine geringere Sterblichkeit auf, insbesondere, wenn IgGMA verabreicht wurden. Die aktuellste Meta-Analyse dazu ist die Cochrane Analyse von 2013 [117].

Die hier erhaltenen Ergebnisse bestätigen insofern die Empfehlungen der Leitlinien, welche allerdings regelmäßig überarbeitet werden [180]. Die Leitlinie der Bundesärztekammer spricht eine schwache Empfehlung gleichermaßen für IgG- und IgGMA-Gaben aus [181]. Im Gegensatz dazu empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Sepsisgesellschaft lediglich den Einsatz von IgGMA zur Sepsistherapie mit einem schwachen Empfehlungsgrad C [182]. Die aktuelle Richtlinie des Surviving Sepsis Campaign Guideline Committee empfiehlt dagegen kein Immunglobulin, weder IgG noch IgGMA [100]. Diesen auf sehr vielen Studien basierenden Empfehlungen sollte und kann die vorliegende Arbeit aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektivs und der spezifischen, auf die Mikrozirkulation zielende Fragestellung nichts hinzufügen.

### **5.2.1. Pathophysiologische Bedeutung der Mikrozirkulation in der Klinik**

Die pathophysiologische Bedeutung der Mikrozirkulation für die Versorgung aller Organe nicht nur mit Sauerstoff, sondern auch mit Nährstoffen und wesentlichen Komponenten des Immunsystems ist unbestritten. Die hier gestellte Frage, ob die sublinguale Messung der Mikrozirkulation mittels OPS für das Monitoring von Sepsispatienten in der Klinik bei vertretbarem Aufwand einen nachweisbaren Nutzen bringt, ist demgegenüber deutlich schwieriger zu beantworten. Zwar besteht seit der Konsensuskonferenz 2007 zumindest Einigkeit über die so zu ermittelnden Parameter [71], doch ist bisher im Gegensatz zu den etablierten Scoringssystemen keiner dieser Parameter an größeren Sepsis - Patientenkollektiven validiert worden. Daran ändert auch die vorliegende Arbeit wenig. Es konnte zwar gezeigt werden, dass von den sechs Mikrozirkulationsparametern insbesondere der MFI, PVD  $< 20 \mu\text{m}$  und PVD gesamt besonders sensibel Zustandsänderungen der Patienten anzeigen, aber es konnte kein Nachweis eines statistisch signifikanten Zusammenhangs erbracht werden. Betrachtet man vor dem Hintergrund der klinisch wenig belastbaren Daten den mit der Messung verbundenen Aufwand, verschlechtert sich das Nutzen / Aufwand – Verhältnis weiter. Abgesehen von den Investitionskosten für Messgerät und Software, erfordert jede einzelne OPS – Messung rund 30 min Einsatz von qualifiziertem Personal am Patientenbett. Darin enthalten sind zwar bis zu fünf Einzelaufnahmen zur Messwertmittlung, aber noch nicht die rund 60 min, die für Datenübertragung und Auswertung notwendig sind. Dieser Aufwand wird im klinischen Alltag nicht zu leisten sein. Das gilt insbesondere im Vergleich zu den leichter und schneller zu erfassenden etablierten und validierten Labor- und Hämodynamik – Parametern. Ein Ausweg

aus dem Dilemma zwischen pathophysiologisch hoher Relevanz der Mikrozirkulation und den Problemen bei deren Messung im Klinikalltag kann einerseits nur in der weiteren Automatisierung der Messungen selbst und andererseits in der Validierung von Mikrozirkulationsdaten an größeren Patientengruppen gefunden werden. Für die Vereinfachung der Messwertermittlung gibt es bereits erste Ansätze. So entwickelte die Firma Hutchinson Technology mit dem InSpectra – System ein Gerät, welches die Gewebepерfusion durch Lichtabsorption permanent über eine auf die Haut aufgeklebte Sonde misst. Eine erste Studie von Leone et al. zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigter Gewebe-Durchblutung und der 28-Tage – Mortalität [183]. Mit der Laser Spackle Contrast Imaging – Methode wird ein alternatives, möglicherweise robusteres Messprinzip auf die Eignung zur Mikrozirkulationsmessung bei Sepsis untersucht [184].

Während gegenwärtig die Etablierung eines standardisierten Mikrozirkulations - Monitorings im Klinikalltag noch nicht gerechtfertigt ist, geben doch gerade die in den letzten Jahren erzielten Fortschritte in der Messung und Auswertung dieser Daten Anlass zur berechtigten Annahme, dass dieses Instrument in den kommenden Jahren einen festen Platz in der Diagnostik von Intensivpatienten erhalten wird [185, 186].

### **5.3. Limitation und Methodenkritik**

Die wesentliche Limitation dieser Studie liegt eindeutig in der relativ geringen Zahl an untersuchten Patienten und in den zueinander heterogenen, nicht randomisierten Subkollektiven. Die Patienten der an sich schon sehr kleinen Subkollektive waren hinsichtlich wichtiger Rahmenparameter – wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen - kaum vergleichbar. Aus dieser Konstellation war eine wegen der Komplexität des Themas wünschenswerte mehrfaktorielle Varianzanalyse mit Definition unabhängiger Variablen nicht möglich. Zudem weist das MIGESIM – Studiendesign, ebenso wie praktisch alle vorangegangenen Studien zur Wirkung von Immunglobulinen bei Sepsis systemische Schwächen auf, wie Almansa et al kürzlich nachwiesen [112].

Diese starken Einschränkungen sind stets bei der Bewertung aller gefundenen Ergebnisse, sowohl in Bezug auf die PG-Medikation als auch hinsichtlich der Mikrozirkulationsdaten, zu berücksichtigen. Insbesondere bei den letzteren kommen weitere, subjektive und methodische Variabilitäten hinzu, die sich bei derartigen Messungen allerdings nie völlig vermeiden lassen. Während das PG-Präparat in Bezug auf Identität und Konzentration an Wirksubstanzen weitgehend standardisiert ist und den hohen Anforderungen an ein medizinisches Präparat genügt, sind mit den Mikrozirkulationsmessungen deutlich größere Unsicherheiten verbunden. Zum einen sind das die rein subjektiven Unterschiede bei der Messwerterfassung. Das betrifft sowohl den konkreten Ort der Messung als auch die Führung der Messsonde. Ein weiterer nicht

zu unterschätzender Variabilitätsfaktor ist die Auswertung der Filmsequenzen. Zur Standardisierung und Objektivierung von in-vivo - Mikrozirkulationsmessungen geben Massey et al einen aktuellen Überblick [187].

Von diesen subjektiven Unzulänglichkeiten abgesehen, bleibt bei der Interpretation der Mikrozirkulationsdaten die Frage offen, ob und inwieweit die Durchblutung des sublingualen Gewebes repräsentativ für andere Organsysteme ist [68, 70].

#### **5.4. Zusammenfassung**

Vor dem Hintergrund der aufgeführten Limitationen dieser Studie konnten die folgenden Ergebnisse ermittelt werden:

Von den sechs erhobenen Mikrozirkulationsparametern erwies sich insbesondere der MFI als geeignet, bei Sepsispatienten eine Störung der Perfusion im Sublingualgewebe nachzuweisen. Die Absolutwerte von L/A, PVD ges, PVD < 20 µm, dem Anteil großer Gefäße und jenem kleiner Gefäße waren für solche Nachweise im Falle unserer Studie nicht geeignet. Allerdings waren im Krankheitsverlauf die relativen Änderungen auch dieser Parameter auswertbar. In dieser seriellen Betrachtung ergab sich aber aus dem Verlauf keines Parameters eine verwertbare Aussage zur Änderung der Mikrozirkulation in Abhängigkeit einer intravenösen Pentaglobin®-Medikation.

Die Eignung des APACHE II – Scores als validierter Diagnostik- und Prognoseparameter bei Sepsis konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Der serielle Verlauf dieses Scores korrelierte, zwar nicht statistisch signifikant, aber doch als Trend, mit der Mortalität.

Eine analoge prognostische Aussage konnte für die 28-Tage Mortalität bei keinem der sechs untersuchten Mikrozirkulationsparameter gefunden werden. Lediglich PVD < 20 µm und PVD gesamt erhöhten sich bei den Überlebenden im Gegensatz zu den Nichtüberlebenden im Beobachtungszeitraum qualitativ. Für die 60-Tage – Mortalität konnte diese qualitative Beobachtung nicht nur bestätigt, sondern als statistisch signifikant festgestellt werden. Damit wurden mindestens diese beiden Mikrozirkulationsparameter als mögliche alternative Prognoseindikatoren in Bezug auf die Mortalität von Sepsispatienten identifiziert.

Bei Differenzierung der Patienten nach dem Schweregrad der Sepsiserkrankung wurden für an den so gebildeten drei Subkollektiven - mit jeweils sehr kleiner Patientenzahl an d0 - die folgenden Feststellungen ermittelt:

Von den Mikrozirkulationsparametern erwies sich einzig der MFI als sensibler Indikator für die Krankheitsschwere. Er wies in der gesündesten Patientengruppe erwartungsgemäß die höchsten und bei den am schwersten Erkrankten die niedrigsten Werte auf. Im zeitlichen Verlauf reflektierte jedoch keiner der Mikrozirkulationsparameter signifikante Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne Pentaglobin®

Auf Basis der Studienergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass bei einer Sepsis dem Monitoring der Mikrozirkulation wegen deren entscheidenden Bedeutung für einen Therapieerfolg künftig im Klinikalltag eine verstärkte Bedeutung beigemessen werden sollte. Die OPS Gefäßmikroskopie erwies sich hierfür als ein geeignetes Mittel. Allerdings sind in Bezug auf Messgewebe, apparativem Aufbau, Automatisierung, Auswertung und tatsächlich zu betrachtenden Parametern weitere Untersuchungen und Optimierungen nötig. Diese Studie ergab Anhaltspunkte, dass insbesondere die Messgrößen MFI und PVD  $< 20 \mu\text{m}$  geeignet sind, sowohl den absoluten Zustand als auch die relativen Änderungen einer Sepsiserkrankung zu indizieren.

Derzeit sind Mikrozirkulationsdaten den validierten Schweregrad – Scores, wie dem APACHE II – Score, in prognostischer Hinsicht noch unterlegen, doch sollte sich das vor dem Hintergrund der zunehmenden Anzahl von entsprechenden Studien und der vielversprechenden Entwicklungen bei den Messgeräten in naher Zukunft ändern.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, Klug LA, Graber JM, Clarke MJ and Berkelman RL (1996) Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA* 275(3):189-193.
- [2] Riedemann NC, Guo RF and Ward PA (2003) The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 112(4):460-467.
- [3] Matsuda N and Hattori Y (2007) Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res* 43(4):117-137.
- [4] Le Gall JR, Lemeshow S and Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270(24):2957-2963.
- [5] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G and Regnier B (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274(12):968-974.
- [6] Moore LJ and Moore FA (2012) Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin North Am* 92(6):1425-1443.
- [7] Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, Sevransky J, Sprung C, Douglas I and Jaeschke R (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 41(2):580-637.
- [8] Schottmüller H (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. *Dtsch Ges Inn Med* 31:257.
- [9] Bone RC (1992) 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* 20(6):864-874.
- [10] Schuster HP and Müller-Werdan U: Intensivmedizin bei Sepsis und Multiorganversagen. In: Werdan K (ed): Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. Springer, Berlin, Heidelberg, 1999,S.
- [11] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL and Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250-1256.
- [12] Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P and Wenzel RP (1995) Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 21(4):302-309.
- [13] Vincent J-L (1997) Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical Care Med* 25(2):372-374.
- [14] Abraham E (2016) New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA* 315(8):757-759.
- [15] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M and Singer M (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):762-774.
- [16] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD and Singer M (2016) Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315(8):775-787.
- [17] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D and Coopersmith CM (2016) The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801-810.
- [18] Reinhart K, Brunkhorst F and Bone HG (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis - erste Revision der S-2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e. V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Intensivmed* 47:185-207.

- [19] Klein Klouwenberg PM, Ong DS, Bonten MJ and Cremer OL (2012) Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria. *Intensive Care Med* 38(5):811-819.
- [20] Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assuncao M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Correa AD, Vieira PC and Knobel E (2004) Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 8(4):R251-260.
- [21] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR and Payen D (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34(2):344-353.
- [22] Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, Kolho E and Rintala EM (2007) Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 33(3):435-443.
- [23] 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 and Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33(4):606-618.
- [24] Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB and Burchardi H (2007) A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 11(3):R69.
- [25] Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ and Golosinskiy A (2011) Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*(62):1-8.
- [26] Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS and Lindenauer PK (2012) Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 40(3):754-761.
- [27] Heublein S, Hartmann M, Hagel S, Hutagalung R and Brunkhorst F (2013) Epidemiology of sepsis in German hospitals derived from administrative databases. 6th International Congress on Sepsis and Multiorgan Dysfunction, September 4-6, Weimar. *Infection* 41(1):7-23.
- [28] Harrison DA, Welch CA and Eddleston JM (2006) The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 10(2):R42.
- [29] Angus DC and Van der Poll T (2013) Severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine* 369(9):840-851.
- [30] Uhle F, Lichtenstern C and Weigand MA: Pathophysiologie. In: Werdan K, Schuster H-P and Müller-Werdan U (ed): *Sepsis und MODS*. Springer, Heidelberg, 2005, S. 39-62.
- [31] Uhle F, Lichtenstern C and Weigand M: Sepsis als Immunpathologie—40 Das Immunsystem in der Sepsis—40. In: Werdan K M-WU, Schuster H P, Brunkhorst F M (ed): *Sepsis und MODS*. Springer, Heidelberg, 2015, S. 39.
- [32] Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, Opal S, Abraham E, Brett SJ, Smith T, Mehta S, Derzko A and Romaschin A (2004) Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 190(3):527-534.
- [33] Tsujimoto H, Ono S and Mochizuki H (2009) Role of translocation of pathogen-associated molecular patterns in sepsis. *Dig Surg* 26(2):100-109.
- [34] Wright S, Ramos R, Tobias P, Ulevitch R and Mathison J (1990) CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 249(4975):1431-1433.
- [35] Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420(6917):885-891.
- [36] Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA and Lambris JD (2012) Interactions between coagulation and complement--their role in inflammation. *Semin Immunopathol* 34(1):151-165.
- [37] Bauer M (2004) Etiology and diagnostics of sepsis related organ failure. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 41:465-475.
- [38] Hauber HP and Zabel P (2009) Pathophysiology and pathogens of sepsis. *Internist (Berl)* 50(7):779-780, 782-774, 786-777.

- [39] Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, Harboe M and Mollnes TE (2009) Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol* 69(6):479-491.
- [40] Koolman JRK-H: Taschenatlas Biochemie des Menschen. Thieme, Stuttgart, 2009, S. 286-287.
- [41] Galley HF (2011) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 107(1):57-64.
- [42] Alves-Filho JC, de Freitas A, Spiller F, Souto FO and Cunha FQ (2008) The role of neutrophils in severe sepsis. *Shock* 30 Suppl 1:3-9.
- [43] Löffler G and Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie. Springer-Verlag, Heidelberg, 2013,
- [44] Müller WA (2009) Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res* 105(3):223-230.
- [45] Hof HD, R: Medizinische Mikrobiologie. 3 Ed. Thieme, Stuttgart, 2004, S. 151-165.
- [46] Carman CV (2009) Mechanisms for transcellular diapedesis: probing and pathfinding by 'invadosome-like protrusions'. *J Cell Sci* 122(Pt 17):3025-3035.
- [47] Peters K, Unger RE, Brunner J and Kirkpatrick CJ (2003) Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res* 60(1):49-57.
- [48] Vollmar B (2011) [Pathophysiological basis of surgery-linked sepsis]. *Chirurg* 82(3):199-207.
- [49] Müller-Eckhardt C and Kiefel V: Transfusionsmedizin. 3. Ed. Springer, Berlin-Heidelberg, 2004, S. 47.
- [50] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL and Vincent JL (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34(1):17-60.
- [51] Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE and Ince C (2005) Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care* 9(6):R601-606.
- [52] De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J and Vincent JL (2010) Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 36(11):1813-1825.
- [53] Werdan K, Hettwer S, Bubel S, Oelke A, Hoke RS, Wimmer R, Ebelt H and Müller-Werdan U (2009) [Septic circulatory shock and septic cardiomyopathy]. *Internist (Berl)* 50(7):799-800, 802-796, 808-799.
- [54] Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW and Wittlake WA (2007) Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 35(4):1105-1112.
- [55] Schortgen F, Lacherade J-C, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F and Brochard L (2001) Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *The Lancet* 357(9260):911-916.
- [56] Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M and John S (2008) 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 Transplant* 23(3):904-909.
- [57] Abraham E, Laterre P-F, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, François B, Guy JS, Bruckmann M and Rea-Neto Á (2005) Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *New England Journal of Medicine* 353(13):1332-1341.
- [58] Heyland DK (2007) Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing. *Crit Care* 11(4):153.
- [59] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP and Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13(10):818-829.
- [60] Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F and Blecher S (1998) 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* 26(11):1793-1800.
- [61] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM and Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22(7):707-710.
- [62] Elebute E and Stoner H (1983) The grading of sepsis. *British Journal of Surgery* 70(1):29-31.
- [63] Vincent J, Taccone F and Schmit X: Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. In: Ronco C BR, Kellum JA (ed): *Acute Kidney Injury*. Karger, Basel, 2007, S. 64-74.
- [64] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L and Ramsay G (2003) 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive care medicine* 29(4):530-538.
- [65] Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Muller-Werdan U and Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis Study G (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35(12):2693-2701.
- [66] Taylor F, Toh C-H, Hoots WK, Wada H and Levi M (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-* 86(5):1327-1330.
- [67] Bezemer R, Bartels SA, Bakker J and Ince C (2012) Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill-where do we stand. *Crit Care* 16(3):224.
- [68] Edul VSK, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C and Dubin A (2012) Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 40(5):1443-1448.
- [69] Tanaka S, Harrois A, Nicolai C, Flores M, Hamada S, Vicaut E and Duranteau J (2015) Qualitative real-time analysis by nurses of sublingual microcirculation in intensive care unit: the MICRONURSE study. *Critical Care* 19(1):1-7.
- [70] De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J and Vincent J-L (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166(1):98-104.
- [71] De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Buchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I and Ince C (2007) How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 11(5):R101.
- [72] Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM and Zandstra DF (2002) Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *The lancet* 360(9343):1395-1396.
- [73] Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM, *Microcirculatory Alterations in R and Shock i* (2008) Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med* 34(12):2210-2217.
- [74] Ruh J, Schmidt E, Gebhard M, Klar E, Glaser F and Herfarth C: Einfluß der Mastzellaktivierung auf die Mikrozirkulation der Schleimhaut am entzündeten Dünndarm der Ratte. In: Herfarth C (ed): *Chirurgisches Forum'98*. Springer, Berlin Heidelberg, 1998, S. 109-112.
- [75] Dobberstein H, Solbach U, Weinberger A and Wolf S (1999) Conference communications: Xth European Conference, Lisbon, 1997-Correlation between retinal microcirculation and blood viscosity in patients with hyperviscosity syndrome. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 20(1):31-36.
- [76] Seidman MD, Quirk WS and Shirwany NA (1999) Mechanisms of alterations in the microcirculation of the cochlea. *Annals of the New York Academy of Sciences* 884(1):226-232.

- [77] De Backer D, Donadello K and Favory R (2009) Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 22(2):150-154.
- [78] Salgado DR, Ortiz JA, Favory R, Creteur J, Vincent JL and De Backer D (2010) Microcirculatory abnormalities in patients with severe influenza A (H1N1) infection. *Can J Anaesth* 57(10):940-946.
- [79] Schneider AG, Goodwin MD, Schelleman A, Bailey M, Johnson L and Bellomo R (2014) Contrast-enhanced ultrasonography to evaluate changes in renal cortical microcirculation induced by noradrenaline: a pilot study. *Critical Care* 18(6):653.
- [80] DeVries AF, Piringer G, Kremser C, Judmaier W, Saely CH, Lukas P and Öfner D (2014) Pretreatment evaluation of microcirculation by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging predicts survival in primary rectal cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 90(5):1161-1167.
- [81] Kolinko Y, Krakorova K, Cendelin J, Tonar Z and Kralickova M (2015) Microcirculation of the brain: morphological assessment in degenerative diseases and restoration processes. *Reviews in the Neurosciences* 26(1):75-93.
- [82] Kajiwarana N, Masaki C, Mukaibo T, Kondo Y, Nakamoto T and Hosokawa R (2015) Soft Tissue Biological Response to Zirconia and Metal Implant Abutments Compared With Natural Tooth: Microcirculation Monitoring as a Novel Bioindicator. *Implant dentistry* 24(1):37-41.
- [83] Milner SM, Bhat S, Gulati S, Gherardini G, Smith CE and Bick RJ (2005) Observations on the microcirculation of the human burn wound using orthogonal polarization spectral imaging. *Burns* 31(3):316-319.
- [84] Puhl G, Schaser KD, Vollmar B, Menger MD and Settmacher U (2003) Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging. *Transplantation* 75(6):756-761.
- [85] Puhl G, Schaser K-D, Pust D, Köhler K, Vollmar B, Menger MD, Neuhaus P and Settmacher U (2004) The delay of rearterialization after initial portal reperfusion in living donor liver transplantation significantly determines the development of microvascular graft dysfunction. *Journal of hepatology* 41(2):299-306.
- [86] Tomešová J, Gruberova J, Lacigova S, Cechurova D, Jankovec Z and Rusavy Z (2013) Differences in skin microcirculation on the upper and lower extremities in patients with diabetes mellitus: relationship of diabetic neuropathy and skin microcirculation. *Diabetes technology & therapeutics* 15(11):968-975.
- [87] Dababneh L, Cikach F, Alkukhun L, Dweik RA and Tonelli AR (2014) Sublingual microcirculation in pulmonary arterial hypertension. *Annals of the American Thoracic Society* 11(4):504-512.
- [88] Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, Vicaut E and Duranteau J (2014) Microcirculatory Alterations in Traumatic Hemorrhagic Shock. *Critical Care Medicine* 42(6):1433-1441.
- [89] Favory R and Mathieu D (2015) Microcirculation in the ICU: A Small Step for Monitoring, a Giant Leap for Tissue Viability. *Critical Care Medicine* 43(1):233-234.
- [90] Buchele G, De Backer D and Vincent JL (2007) The microcirculation in critically-ill patients. *Acta Clin Belg* 62(1):15-20.
- [91] Nencioni A, Trzeciak S and Shapiro NI (2009) The microcirculation as a diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Intern Emerg Med* 4(5):413-418.
- [92] Fagrell B and Intaglietta M (1997) Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine. *J Intern Med* 241(5):349-362.
- [93] Černý V, Turek Z and Pařízková R (2007) Orthogonal polarization spectral imaging. *Physiological Research* 56(2):141 - 147.
- [94] Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M and Vincent J-L (2006) Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive care medicine* 32(4):516-523.
- [95] Morelli A, Passariello M and Singer M: Inotropic Support in the Treatment of Septic Myocardial Dysfunction: Pathophysiological Implications Supporting the Use of Levosimendan. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2014*. Springer,2014,S. 407-419.

- [96] Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, Florez J, Castro R, Aquevedo A and Pairumani R (2013) Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive care medicine* 39(8):1435-1443.
- [97] Asakura H, Takahashi Y, Kubo A, Ontachi Y, Hayashi T, Omote M, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Yoshida T, Miyamoto K and Nakao S (2006) Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Crit Care Med* 34(9):2421-2425.
- [98] Hoffmann JN, Fertmann JM, Vollmar B, Laschke MW, Jauch KW and Menger MD (2008) Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulins reduce leukocyte-endothelial cell interactions and attenuate microvascular perfusion failure in normotensive endotoxemia. *Shock* 29(1):133-139.
- [99] Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V and Boerma EC (2013) Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive care medicine* 39(4):612-619.
- [100] 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 and Moreno R (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39(2):165-228.
- [101] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S and Vincent JL (2013) Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 41(3):791-799.
- [102] Menger MD, Laschke MW and Vollmar B (2002) Viewing the microcirculation through the window: some twenty years experience with the hamster dorsal skinfold chamber. *European Surgical Research* 34(1-2):83-91.
- [103] Akyüz-Güler N: (2003) Das Fluxsignal der Laser-Doppler-Flowmetrie und des Laser-Doppler-Perfusion-Imaging bei Psoriasis vulgaris und atopischer Dermatitis. Dissertationsschrift. Ruhr-Universität Bochum, Bochum.
- [104] Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K and Nadeau RG (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5(10):1209-1212.
- [105] Wimmer RJ: (2011) Untersuchung zur Mikrozirkulation mit OPS: Gefäßmikroskopie bei Patienten im kardiogenen Schock. Dissertationsschrift. Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- [106] Dreyer WJ and Bennett JC (1965) The molecular basis of antibody formation: a paradox. *Proc Natl Acad Sci U S A* 54(3):864-869.
- [107] Stryer L: Immunoglobuline. In: *Biochemie*. Springer, Heidelberg, 1987, S. 615-635.
- [108] Welscher HD and Rowe DS (1970) Nomenclature of immunoglobulins. *Nature* 228(5277):1236.
- [109] Dietz S, Lautenschlaeger C, Mueller-Werdan U and Werdan K (2010) Low levels of immunoglobulin G in patients with sepsis or septic shock: a signum mali ominis? *Critical Care* 14(Suppl 1):1-1.
- [110] Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Höckenschnieder M, Rauthmann D, Balikcioglu S, Coldewey R and Deicher H (1991) Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Critical Care Medicine* 19(9):1104-1113.
- [111] Venet F, Gebeile R, Bancel J, Guignant C, Poitevin-Later F, Malcus C, Lepape A and Monneret G (2011) Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *International immunopharmacology* 11(12):2086-2090.
- [112] Almansa R, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Nogales L, Blanco J, Eiros JM, Gomez-Herreras JI and Bermejo-Martin JF (2015) The original sins of clinical trials with intravenous immunoglobulins in sepsis. *Crit Care* 19:90.

- [113] Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Bermejo-Martín JF, Dietz S, Werdan K, Beale R and Spencer J (2015) Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*:1393-1401.
- [114] Haque K (1989) 'Pentaglobin' in the treatment of neonatal sepsis. *Journal of Obstetrics & Gynecology* 10(S1):25-26.
- [115] Pilz G, Kaab S, Neeser G, Class I, Schweigart U, Brahler A, Bujdoso O, Neumann R and Werdan K (1991) Supplemental immunoglobulin (ivIgG) treatment in 163 patients with sepsis and septic shock--an observational study as a prerequisite for placebo-controlled clinical trials. *Infection* 19(4):216-227.
- [116] Werdan K, Pilz G, Muller-Werdan U, Maas Enriquez M, Schmitt DV, Mohr FW, Neeser G, Schondube F, Schafers HJ, Haverich A, Fraunberger P, Andersson J, Kreuzer E and Thijs LG (2008) Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome--the ESSICS study. *Crit Care Med* 36(3):716-723.
- [117] Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF and Mantaring JB, 3rd: *Cochrane Database Syst Rev: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock*. Wiley, Hoboken, 2013, S. 1-104.
- [118] Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, Kienast J, Cornely O, Salat C, Ubelacker R, Buchheidt D, Behre G, Hiddemann W and Schiel X (2006) IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 34(5):1319-1325.
- [119] Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Rowan KM and Singer M (2012) Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care* 16(2):206.
- [120] Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A and Kluge S (2007) Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 35(12):2677-2685.
- [121] Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Schliephake DE, Wartenberg-Demand A, Werdan K, Löffler K and Torres A (2015) Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: A randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation--the CIGMA study. *Respiratory medicine* 109(6):758-767.
- [122] Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Gründling M, Kreyman G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K and Meier-Hellmann A (2006) Diagnose und Therapie der Sepsis: S2-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft eV (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv-und Notfallmedizin (DIVI). *Der Anaesthetist* 55:43-56.
- [123] *MicroVisionMedical: Manual of the MicroScan™ camera*. MicroVisionMedical, Amsterdam, The Netherlands, 2008, S. 1-45.
- [124] Dobbe JG, Streekstra GJ, Atasever B, van Zijderveld R and Ince C (2008) Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Med Biol Eng Comput* 46(7):659-670.
- [125] Kleist P (2009) Das Intent-To-Treat-Prinzip. *Med Forum* 9(25):450-453.
- [126] Bender R and Lange S (1999) Multiple test procedures other than Bonferroni's deserve wider use. *BMJ* 318(7183):600-601.
- [127] Bortz J and Lienert GA: *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Springer, Heidelberg, 2008, S. 1-378.
- [128] Sidiropoulos D, Bohme U, von Muralt G, Morell A and Barandun S (1981) [Immunoglobulin substitution in the treatment of neonatal septicemia]. *Schweiz Med Wochenschr* 111(44):1649-1655.
- [129] Haque KN, Zaidi MH, Haque SK, Bahakim H, el-Hazmi M and el-Swailam M (1986) Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm and low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis* 5(6):622-625.
- [130] Haque KN, Zaidi MH and Bahakim H (1988) IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *Am J Dis Child* 142(12):1293-1296.
- [131] Glinz W, Grob PJ, Nydegger UE, Ricklin T, Stamm F, Stoffel D and Lasance A (1985) Polyvalent immunoglobulins for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma. A randomized, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 11(6):288-294.

- [132] Just HM, Metzger M, Vogel W and Pelka RB (1986) Effect of adjuvant immunoglobulin therapy on infections in patients in an surgical intensive care unit. Results of a randomized controlled study. *Klin Wochenschr* 64(6):245-256.
- [133] Grundmann R and Hornung M (1987) Postoperative endotoxin determination and immunoglobulin therapy of infected patients in the intensive care unit. *Zentralbl Chir* 112(14):885-895.
- [134] Wesoly C, Kipping N and Grundmann R (1990) Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe* 23(4):213-216.
- [135] Pilz G, Kreuzer E, Kaab S, Appel R and Werdan K (1994) Early sepsis treatment with immunoglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients. *Chest* 105(1):76-82.
- [136] Rodriguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L and Palizas F (2005) Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 23(4):298-304.
- [137] Schedel I and Dreihausen U (1996) [The therapy of gram-negative septicotoxic diseases with pentaglobin, an immunoglobulin with an elevated IgM content (a prospective, randomized clinical study)]. *Anesteziol Reanimatol*(3):4-9.
- [138] Pilz G, Appel R, Kreuzer E and Werdan K (1997) Comparison of early IgM-enriched immunoglobulin vs polyvalent IgG administration in score-identified postcardiac surgical patients at high risk for sepsis. *Chest* 111(2):419-426.
- [139] Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Cagatay A, Cakar N and Esen F (2001) [The effect of pentaglobin therapy on prognosis in patients with severe sepsis]. *Ulus Travma Derg* 7(4):219-223.
- [140] Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N and Esen F (2002) The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis [ISRCTN28863830]. *Crit Care* 6(4):357-362.
- [141] Sandberg K, Fasth A, Berger A, Eibl M, Isacson K, Lischka A, Pollak A, Tessin I and Thiringer K (2000) Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 137(5):623-628.
- [142] Brocklehurst P, Farrell B, King A, Juszczak E, Darlow B, Haque K, Salt A, Stenson B and Tarnow-Mordi W (2011) Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 365(13):1201-1211.
- [143] Toth I, Mikor A, Leiner T, Molnar Z, Bogar L and Szakmany T (2013) Effects of IgM-enriched immunoglobulin therapy in septic-shock-induced multiple organ failure: pilot study. *J Anesth* 27(4):618-622.
- [144] Bermejo-Martin JF, Rodriguez-Fernandez A, Herran-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombin A, Merino P, Garcia-Garcia MM, Citores R, Gandia F, Almansa R and Blanco J (2014) Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med* 276(4):404-412.
- [145] Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke KD and Spies C (2011) Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Crit Care* 15(3):R151.
- [146] Pepys MB and Baltz ML (1983) Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 34:141-212.
- [147] Povoia P (2002) C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 28(3):235-243.
- [148] Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A and Vincent JL (1999) Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 27(3):498-504.
- [149] Gebhardt C, Hirschberger J, Rau S, Arndt G, Krainer K, Schweigert FJ, Brunnberg L, Kaspers B and Kohn B (2009) Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19(5):450-458.

- [150] Schmit X and Vincent JL (2008) The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 36(3):213-219.
- [151] Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A and Reinhart K (1998) [Procalcitonin. A new diagnostic parameter for severe infections and sepsis]. *Anaesthesist* 47(7):581-587.
- [152] Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T and Reinhart K (1999) Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37(3):363-368.
- [153] Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, Doganay Z and Bek Y (2002) Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 20(3):202-206.
- [154] Long CL, Birkhahn RH, Geiger JW, Betts JE, Schiller WR and Blakemore WS (1981) Urinary excretion of 3-methylhistidine: an assessment of muscle protein catabolism in adult normal subjects and during malnutrition, sepsis, and skeletal trauma. *Metabolism* 30(8):765-776.
- [155] Thijs A and Thijs LG (1998) Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney international. Supplement* 66:S34-37.
- [156] Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, Dhondt A, Colardyn F and Lameire N (2004) Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *American journal of kidney diseases* 43(5):817-824.
- [157] Doi K, Yuen PS, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J and Star RA (2009) Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *Journal of the American Society of Nephrology* 20(6):1217-1221.
- [158] Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM and Colardyn FA (2003) Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *Journal of the American Society of Nephrology* 14(4):1022-1030.
- [159] Werdan K (2006) Disseminated intravascular coagulation: A matter for immune globulins in sepsis?\*. *Critical Care Medicine* 34(9):2505-2506.
- [160] De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Koch M, Verdant C and Vincent J-L (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects\*. *Critical Care Medicine* 34(2):403-408.
- [161] Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE and Ince C (2007) Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Critical Care Medicine* 35(4):1055-1060.
- [162] Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J and Vincent J-L (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock\*. *Critical Care Medicine* 32(9):1825-1831.
- [163] Sakr Y, Chierago M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois M-J, Koch M, Creteur J, Gullo A, Vincent J-L and De Backer D (2007) Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis\*. *Critical Care Medicine* 35(7):1639-1644.
- [164] Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, Buter H, Bruins N, Egbers PH and Gerritsen RT (2010) 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. *Critical Care Medicine* 38(1):93-100.
- [165] Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, Landoni G, Pelaia P and Pietropaoli P (2010) Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 14(6):232.
- [166] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Murias G, Pálizas F, Moseinco MC, Edul VSK, Estenssoro E and Ince C (2010) 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* 25(4):651-659.
- [167] Siebelist S: (2016) Zusammenhänge zwischen Mikrozirkulation und disseminierter intravasaler Gerinnung bei schwerer Sepsis und septischem Schock. *Dissertationsschrift. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.*

- [168] De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D and Vincent JL (2011) Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 1(1):27.
- [169] Corstiaan A, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE and Simoons ML (2010) Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 31(24):3032-3039.
- [170] Vincent J-L (2004) Endpoints in sepsis trials: More than just 28-day mortality? *Critical Care Medicine* 32(5):S209-S213.
- [171] Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW and Hébert PC (2007) Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Annals of internal medicine* 146(3):193-203.
- [172] Fahn HJ, Wang LS, Huang M-S, Huang B-S, Hsu W-H and Huang M-H (1997) Leakage of intrathoracic oesophagovisceral anastomoses in adenocarcinoma of the gastric cardia: changes in serial APACHE II scores and their prognostic significance. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 163(5):345-350.
- [173] De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y and Vincent J-L (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *American heart journal* 147(1):91-99.
- [174] Spronk P, Kanoore-Edul V and Ince C: Microcirculatory and mitochondrial distress syndrome (MMDS): a new look at sepsis. In: Pinsky M (ed): *Functional Hemodynamic Monitoring*. Springer, Heidelberg, 2005, S. 47-67.
- [175] Nyström P-O, Bax R, Dellinger EP, Dominioni L, Knaus WA, Meakins JL, Ohmann C, Solomkin JS, Wacha H and Wittmann DH (1990) Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intraabdominal infection. *World journal of surgery* 14(2):148-158.
- [176] von Bierbrauer A (1997) Langzeitmonitoring durch Scoresysteme in der Intensivmedizin. *Der Internist* 38:841-849.
- [177] Pilz G and Werdan K (1998) Scores for multiple organ dysfunction and multiple organ failure. *Internist (Berl)* 39(5):502-508.
- [178] Kuhn C, Müller-Werdan U, Schmitt D, Lange H, Pilz G, Kreuzer E, Mohr F, Zerkowski H-R and Werdan K (2000) Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988–1990: the ESSICS-study pilot project. *European journal of cardio-thoracic surgery* 17(1):30-37.
- [179] Werdan K (2007) Mirror, mirror on the wall, which is the fairest meta-analysis of all? *Critical Care Medicine* 35(12):2852-2854.
- [180] Brunkhorst FM, Gastmeier P, Kern W, Kruger W, Mayer K, Weimann A, Welte T, Putensen C, Werdan K and Reinhart K (2010) Prevention and follow-up care of sepsis. 1st revision of S2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V., DSG) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine. *Internist (Berl)* 51(7):925-932.
- [181] German\_Federal\_Physicians\_Chamber: Human Immunoglobulins. In: *Scientific\_Advisory\_Board\_of\_the\_German\_Medical\_Association* (ed): *Cross-sectional Guidelines on Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2009, S. 195 - 220.
- [182] Reinhart K, Brunkhorst FM, Bloos F, Bone HG, Gerlach H, Gründling M, Kreymann G, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T and Werdan K (2010) Prävention, Diagnose und Therapie und Nachsorge der Sepsis - 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft e. V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. *Intensiv- und Notfallbehandlung* 2(35):56 - 104.
- [183] Leone M, Blidi S, Antonini F, Meyssignac B, Bordon S, Garcin F, Charvet A, Blasco V, Albanese J and Martin C (2009) Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiology* 111(2):366.

- [184] Wu Y, Ren J, Zhou B, Ding C, Chen J, Wang G, Gu G, Liu S and Li J (2015) Laser speckle contrast imaging for measurement of hepatic microcirculation during the sepsis: A novel tool for early detection of microcirculation dysfunction. *Microvascular research* 97:137-146.
- [185] De Backer D, Durand A and Donadello K (2015) Microcirculation alterations in patients with severe sepsis. *Clinical pulmonary medicine* 22(1):31-35.
- [186] Hernandez G, Bruhn A and Ince C (2013) Microcirculation in sepsis: new perspectives. *Curr Vasc Pharmacol* 11(2):161-169.
- [187] Massey MJ and Shapiro NI (2016) A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Critical Care* 20(1):1.

## 7 Thesen

Hier werden die in Abschnitt 2 aufgeführten Hypothesen auf Basis der Ergebnisse dieser Arbeit bewertet.

1. Die Mikrozirkulation bei Sepsispatienten wird durch die Gabe von Pentaglobin® positiv beeinflusst: diese Hypothese wird durch die Studienergebnisse nicht bestätigt – aber auch nicht widerlegt. Keiner der sechs betrachteten Mikrozirkulationsparameter des PG-Kollektivs wies im seriellen Verlauf statistisch signifikante Unterschiede zur Vergleichsgruppe auf.
2. Das Ausmaß der Mikrozirkulationseinschränkung korreliert mit der Mortalität bei Sepsis: diese Hypothese wird – unter Berücksichtigung der genannten Limitationen in Bezug auf Studiendesign und Patientenkollektive – teilweise bestätigt. Die seriellen Verläufe d0-d4 der beiden Mikrozirkulationsparameter PVD  $<20\ \mu\text{m}$  und PVD gesamt erwiesen sich - zumindest für die 60-Tage Mortalität im nicht-PG-Subkollektiv - als geeignete Indikatoren für das Mortalitätsrisiko. Hier konnten für die Überlebenden im Gegensatz zu den Verstorbenen statistisch signifikante Erhöhungen der Gefäßdichten festgestellt werden. Für die 28 Tage-Mortalität war diese Feststellung nur qualitativ zu treffen.
3. Der initiale APACHE –Wert korreliert mit der Mikrozirkulationseinschränkung: diese Hypothese wird durch die Ergebnisse dieser Arbeit teilweise bestätigt. Während die MFI – Werte an d0 den mittels APACHE II Score parametrisierten Schweregrad der Erkrankung reflektierten, traf das auf die anderen untersuchten Mikrozirkulationsparameter nicht zu. Auch ergaben sich für die zeitlichen Verläufe der Mikrozirkulationsparameter zwischen den APACHE II Score Subkollektiven keine signifikanten Unterschiede.
4. Ein fehlender Abfall des APACHE II Scores im zeitlichen Verlauf korreliert mit der Letalität bei Sepsis: diese These wird lediglich qualitativ bestätigt, nicht jedoch auf Basis statistisch signifikanter Daten. Im Gegensatz zu den nach 28 bzw. 60 Tagen Verstorbenen, wiesen die an beiden Mortalitätsstichdaten jeweils Überlebenden - mindestens qualitative - APACHE II Score Senkungen in einer Größenordnung von 2,4 bis 3,0 im Beobachtungszeitraum d0 - d4 auf. Bei den Gestorbenen war demgegenüber qualitativ eine Konstanz oder ein Anstieg des APACHE II Scores zu beobachten.

## 8 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Christiane Seidelmann  
Bernsteinring 29  
06749 Bitterfeld  
email: christiane.seidelmann@web.de  
geb. am 30.07.1975 in Halle  
verheiratet, 2 Kinder, Ehemann: Chemiker

### Schulbildung

09/1982 - 06/1994      Oberschule und Gymnasium „Frieden“ Halle/S.  
06/1994                    Abitur

### Berufsausbildung

08/1994 - 07/1997      Fachschulstudium „Physiotherapie“ an der medizinischen  
Berufsfachschule in Halle  
07/1997                    Abschluß als Physiotherapeutin

### Hochschulstudium

10/1997 - 11/2004      Studium der Humanmedizin an der Martin - Luther - Universität in  
Halle  
11/2004                    Approbation

### Berufliche

#### Weiterbildung

10/2005 – 11/2012      Weiterbildung Facharzt für Innere Medizin im Gesundheitszentrum  
Bitterfeld / Wolfen  
06/2007 - 09/2008      Erziehungszeit 2. Kind  
09/2008 -11/2012      Weiterbildung Facharzt Innere Medizin im Gesundheitszentrum  
Bitterfeld / Wolfen  
08/2012                    Facharzt Innere Medizin  
12/2012 - 12/2015      Hausärztliche Tätigkeit als Fachärztin für Innere Medizin im  
MVZ des Gesundheitszentrums Bitterfeld/Wolfen

ab 03/2014

Nebenberufliche WB Reisemedizin und Akkupunktur

ab 01/2016

Hausärztliche Tätigkeit als Fachärztin für Innere Medizin in  
eigener Praxis

**Fremdsprachen**

Englisch: gut

Russisch: Grundkenntnisse

Bitterfeld, 17.07.2016

Christiane Seidelmann

## **9 Selbständigkeitserklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass die vorliegende Arbeit von mir selbstständig und ohne unzulässige Hilfsmittel angefertigt worden ist. Aus anderen Quellen wörtlich oder sinngemäß übernommene Inhalte wurden mit der entsprechenden Quellenangabe versehen, so dass Missverständnisse über eine geistige Urheberschaft ausgeschlossen sind.

Die Arbeit wurde bisher keiner Prüfungsbehörde vorgelegt.

### Publikationen

Auszüge aus der Arbeit wurden als Poster (Deutsche Gesellschaft für internistische Intensiv- und Notfallmedizin, gemeinsame Jahrestagung mit der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensiv- und Notfallmedizin 2011, Wien) präsentiert.

.

Bitterfeld, Juli 2016

Chr. Seidelmann

## **10 Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass ich das Zulassungsgesuch zum Promotionsverfahren erstmalig an die Medizinische Fakultät der Martin – Luther – Universität Halle –Wittenberg stelle.

Ich versichere, dass keine früheren Promotionsversuche mit derselben oder einer anderen Promotion erfolgt sind.

Bitterfeld, Juli 2016

Chr. Seidelmann

## 11 Danksagung

Ich danke herzlich:

- Herrn Prof. Dr. med. Karl Werdan für die Auswahl des interessanten Themas und für die Betreuung der gesamten Dissertation in allen theoretischen, praktischen und statistischen Fragen mit hilfreicher Anregung und Kritik
- meinem Betreuer Dr. Wimmer für seine Begleitung in der praktisch klinischen Arbeit und für alle nützlichen Hinweise
- Frau Dr. med. T. Kottmann (Hamm) für die Beratung bei der statistischen Auswertung
- meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums und während der Dissertationszeit hilfreich unterstützt haben
- meinem Ehemann Oliver für die Geduld sowie die seelische und moralische Unterstützung
- meinen Kindern Frieder und Konrad für die lange Zeit in der sie Ihre Mutter entbehren mussten