Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III

des Universitätsklinikums Halle (Saale)

(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz)

Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation bei stationärer Aufnahme und klinischem Verlauf von Patienten mit ambulant erworbener Sepsis – Eine Teilauswertung der Studie „Prognose der frühen Sepsis² (ProFS²)“

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Juliane Mieth

geboren am 11.12.1988 in Torgau

Gutachter:

1. apl. Prof. Dr. H. Ebelt
2. Prof. Dr. C. Jung (Düsseldorf)
3. PD Dr. S. Petros (Leipzig)

01.12.2015

25.07.2016

Referat

Die schwere Sepsis als lebensbedrohliche Erkrankung geht einher mit Störungen verschiedener Organsysteme. Ausgelöst durch verschiedene immunologische Vorgänge, führt eine Einschränkung der Mikrozirkulation zur Gewebehypoxie, welche die Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) begünstigt und zum Tod des Patienten führen kann.

Im Rahmen der ProFS^2-Studie (Prognose der frühen Sepsis²) wurden prospektiv Organdysfunktionen bei Patienten mit einer frühen Phase der ambulant erworbenen Sepsis erfasst. Ziel der vorliegenden Arbeit, die eine Teilauswertung der ProFS^2-Studie darstellt, ist es, den Zusammenhang zwischen der Mikrozirkulation bei stationärer Aufnahme und klinischen Endpunkten zu untersuchen. 341 Patienten (≥ 18 Jahre), die sich im Zeitraum vom 10.01.2011 bis 10.01.2012 in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit einer ambulant erworbenen Sepsis vorstellten (Verdacht/ Nachweis einer Infektion sowie ≥ 2 SIRS-Kriterien; schriftliches Einverständnis), wurden in die ProFS^2-Studie eingeschlossen. Bei 34 dieser Patienten, welche aufgrund der klinischen Einschätzung der behandelnden Ärzte auf eine Intensiv- oder Wachstation aufgenommen wurden, erfolgte die Messung der Mikrozirkulation mittels der nichtinvasiven SDF (Sidestream Darkfield Imaging)-Technik, einer Methode der Videokapillarmikroskopie.

Die quantitative Beschreibung der Mikrozirkulationsparameter liefert vergleichbare Werte zu anderen Studien, die ebenfalls septische Patienten mittels SDF-Technik untersuchten. Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede der Mikrozirkulationsparameter zwischen Patienten, die 30 Tage überleben im Vergleich zu denjenigen, die innerhalb dieses Zeitraumes versterben; dies gilt sowohl für Werte am Tag der stationären Aufnahme als auch im Verlauf nach 96 Stunden. Prognostisch relevante Parameter der Mikrozirkulation im Hinblick auf die Voraussage der klinischen Endpunkte 30-Tage-Sterblichkeit, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Beatmungspflicht finden sich auch nach Berücksichtigung von Confoundern nicht. Der APACHE II-Score als Marker für den Schweregrad einer Erkrankung vermag dagegen erwartungsgemäß die Patienten prognostisch zu diskriminieren.

In der Frühphase der ambulant erworbenen Sepsis ist mittels der SDF-Messung die quantitative Erfassung der Mikrozirkulation möglich; prognostisch relevante Aussagen lassen sich in der vorliegenden Studie hieraus jedoch nicht ableiten.

Mieth, Juliane: „Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation bei stationärer Aufnahme und klinischem Verlauf von Patienten mit ambulant erworbener Sepsis – Eine Teilauswertung der Studie „Prognose der frühen Sepsis² (ProFS²)“, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 55 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1	**Einleitung**	**1**
1.1	**Sepsis**	**1**
1.1.1	Definition: Sepsis, SIRS, schwere Sepsis, septischer Schock	1
1.1.2	Epidemiologie der Sepsis	2
1.1.3	Pathophysiologie der Sepsis	3
1.1.4	Score-Systeme	4
1.1.5	Laborparameter als Sepsis-Marker	4
1.2	**Mikrozirkulation**	**5**
1.2.1	Aufbau und Funktion der Mikrozirkulation	5
1.2.2	Pathophysiologische Störungen der Mikrozirkulation bei Sepsis	6
1.2.3	Untersuchungsmethoden der Mikrozirkulation	7
1.2.4	Mundschleimhaut als Untersuchungsort	8
1.2.5	Einsatz der OPS/SDF-Technik bei Sepsis	9
2	**Fragestellung und Zielsetzung**	**11**
3	**Patienten und Methodik**	**12**
3.1	**Studientyp**	**12**
3.2	**Patientenauswahl**	**12**
3.3	**Datenerfassung**	**13**
3.4	**Mikrozirkulationsmessung**	**15**
3.4.1	Funktionsprinzip Sidestream Darkfield Imaging	15
3.4.2	Versuchsaufbau des Sidestream Darkfield Imaging	16
3.4.3	Ablauf des Messvorgangs	17
3.4.4	Datenauswertung	17
3.5	**Mikrozirkulationsparameter**	**17**
3.5.1	Parameter der Gefäßdichte	18
3.5.2	Parameter der Gefäßdurchblutung	19
3.6	**Statistik**	**19**
4	**Ergebnisse**	**21**
4.1	**Patientenkollektiv**	**21**
4.2	**Beschreibung der Mikrozirkulationsparameter**	**23**
4.3	**Vorhersage klinischer Endpunkte durch Mikrozirkulationsparameter**	**27**
4.3.1	Klinischer Endpunkt 30-Tage-Sterblichkeit	27
4.3.2	Klinischer Endpunkt Nierenersatztherapie	30
4.3.3	Klinischer Endpunkt künstliche Beatmung	32
4.3.4	Betrachtung von Confoundern	33

4.4 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Erkrankungsschwere sowie Schweregrad der Sepsis 34

4.5 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Inflammations- sowie Gerinnungslaborparametern 35

5 Diskussion 37

5.1 Überblick 37

5.2 Methodenkritik 37

5.3 Beurteilung der Ergebnisse 39

5.3.1 Patientenkollektiv 39

5.3.2 Mikrozirkulationsparameter 40

5.3.3 Vorhersage klinischer Endpunkte durch Mikrozirkulationsparameter 42

5.3.4 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Erkrankungsschwere sowie Schweregrad der Sepsis 43

5.3.5 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Laborparametern 44

5.4 Limitationen der Studie 45

5.5 Bedeutung für die Klinik und Ausblick 46

6 Zusammenfassung 48

7 Literaturverzeichnis 50

8 Thesen 55

Abkürzungsverzeichnis

APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APS	Akuter physiologischer Score
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CARS	Compensatory anti-inflammatory response syndrome
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartileabstand
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MFI	Microvascular Flow Index
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant
NMH	Niedermolekulares Heparin
OPS	Orthogonale Polarisationsspektroskopie
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PPV	Proportion of perfused vessels
PVD	Perfused vessel density
ROC	Receiver Operating Characteristic
SDF	Sidestream Darkfield Imaging
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TNF	Tumornekrosefaktor
TVD	Total vascular density
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Sepsis

1.1.1 Definition: Sepsis, SIRS, schwere Sepsis, septischer Schock

Eine internationale Konsensus-Konferenz ist 1991 bezüglich der Definition der Sepsis und des SIRS übereingekommen. Demnach wird der Begriff „Sepsis“ definiert als generalisierte entzündliche Antwort auf eine Infektion [1]. Als „Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) wird eine allgemeine, entzündliche Abwehrreaktion auf unterschiedliche Auslöser bezeichnet, die durch das Auftreten von 2 oder mehr klinischer Kriterien gekennzeichnet ist: Fieber (≥38 °C) oder Hypothermie (≤36 °C), Herzfrequenz ≥90/min, Atemfrequenz ≥20/min, Leukozytose (≥12.000/mm³) oder Leukopenie (≤4000/mm³) oder ≥10 % unreife Neutrophile im Differenzialblutbild (Tabelle 1). Ein septischer Patient leidet demzufolge an einem SIRS aus infektiöser Ursache. Eine schwere Sepsis tritt auf, wenn es zur Funktionsstörung eines oder mehrerer Organe kommt. Besteht trotz adäquater Volumengabe eine sepsisinduzierte Hypotonie, wird dies als septischer Schock bezeichnet [2, 3].

Die S2-Leitlinie der Deutschen Sepsis Gesellschaft empfiehlt die frühzeitige Verwendung des Procalcitoninspiegels im Serum zum Ausschluss einer schweren Sepsis bzw. zur Sicherung der Diagnose. Bei Procalcitoninkonzentrationen von ≥2,0 ng/ml ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock hochwahrscheinlich, wohingegen Konzentrationen <0,5 ng/ml eher gegen die Diagnose „schwere Sepsis“ sprechen [4, 5]. Jedoch können auch operative Traumen oder andere Ursachen zu einer PCT-Erhöhung führen [6].

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock der S-2-Leitlinien zur Diagnose und Therapie der Sepsis [5]

I. Nachweis der Infektion
Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien

II. „Severe inflammatory host response" (SIRS; mindestens 2 Kriterien)

- Fieber (≥38 °C) oder Hypothermie (≤36 °C) bestätigt durch eine rektale oder intravasale oder -vesikale Messung
- Tachykardie: Herzfrequenz ≥90/min
- Tachypnoe (Frequenz ≥20/min) oder Hyperventilation ($PaCO_2$ ≤4,3 kPa/≤33 mmHg)
- Leukozytose (≥12.000/mm³) oder Leukopenie (≤4000/mm³) oder ≥10 % unreife Neutrophile im Differenzialblutbild

III. Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium)

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium
- Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl ≤100.000/mm^3. Eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen muss ausgeschlossen sein.
- Arterielle Hypoxämie: PaO_2 ≤10 kPa (≤75 mmHg) unter Raumluft oder ein PaO_2/FiO_2-Verhältnis von ≤33 kPa (≤250 mmHg) unter Sauerstoffapplikation. Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.
- Renale Dysfunktion: Eine Diurese von ≤0,5 ml/kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins >2-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches
- Metabolische Azidose: Base Excess ≤–5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration >1,5-fach oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches

Sepsis: Kriterien I und II
Schwere Sepsis: Kriterien I, II und III
Septischer Schock: Kriterien I und II sowie für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck ≤90 mmHg bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck ≤65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck ≥90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck ≥65 mmHg zu halten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

1.1.2 Epidemiologie der Sepsis

Die Sepsis stellt trotz des medizinischen Fortschritts nach wie vor eine häufige und lebensbedrohliche Erkrankung dar. In Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika wurden in den letzten Jahren eine Reihe von epidemiologischen Untersuchungen zum Thema Sepsis durchgeführt. So konnte in einer internationalen multizentrischen Kohortenstudie eine Inzidenz einer Infektion bei Aufnahme auf eine Intensivstation von 21 % nachgewiesen werden; die Mortalität von Intensivpatienten mit einer nosokomial erworbenen Infektion betrug 54 % [7].

In Deutschland fehlten bislang valide Daten zu Häufigkeit und Bedeutung der Sepsis. 2003/04 führte das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Kompetenznetzwerk Sepsis (SepNet) eine prospektive Querschnittstudie durch, um unter anderem die Prävalenz der Sepsis und deren Letalität zu ermitteln. In

Deutschland erkranken laut dieser Studie pro Jahr 79.000 Einwohner an einer (unkomplizierten) Sepsis und 75.000 Einwohner an einer schweren Sepsis. Somit stellen septische Erkrankungen die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen dar. Doch nicht nur die Häufigkeit verdeutlicht die Bedeutung der Sepsis in der Medizin: mit circa 60.000 Todesfällen sind septische Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache [8]. Es versterben täglich schätzungsweise 164 Patienten an einer Sepsis.

Seit 2005 sind die in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien Bestandteil des ICD-10-Systems. Dies wurde in der Vergangenheit auch von der WHO aufgegriffen, sodass weltweit ab 2007 von einer einheitlichen und verbindlichen Definition innerhalb des ICD-10 auszugehen ist. Dennoch liegt laut statistischem Bundesamt die Erkrankungsrate mit circa 39 000 Menschen pro Jahr, von denen circa 6000 versterben, deutlich unter den von der SepNet-Studie veröffentlichten Werten [9].

Eine späte Diagnose und somit ein verzögerter Zugang zu adäquater Therapie gehen einher mit einer erhöhten Sepsis-Sterblichkeit [9] und verdeutlichen somit die wichtige Stellung der frühzeitigen Diagnose.

1.1.3 Pathophysiologie der Sepsis

Bei der Entwicklung einer Sepsis spielt das Zusammenwirken von Infektion und Immunantwort eine entscheidende Rolle. Die pathogenen Eigenschaften eines Erregers führen zur Aktivierung immunkompetenter Zellen. Dies führt zur Ausschüttung proinflammatorischer (z.B. TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8) und im Verlauf antiinflammatorischer (z.B. IL-10, IL-4) Mediatoren [10]. Die Hyperinflammation (SIRS) wurde früher als wichtiger prognostischer Faktor angesehen. In jüngerer Zeit wird jedoch der antiinflammatorischen Reaktion (Compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) im Sinne einer Immunparalyse mindestens genauso viel Beachtung geschenkt [3]. Diese soll physiologischerweise den Körper vor einer überschießenden und damit schädlichen Immunantwort schützen. Im Rahmen der Sepsis kann dies jedoch zu einer ungünstigen Einschränkung des Immunsystems führen und damit eine effektive Bekämpfung der Erreger vermindern.

Die Immunantwort bei Sepsis führt zur Beeinträchtigung einer Reihe von Körperfunktionen, zu denen auch die mikrozirkulatorische Dysfunktion zählt. Ausgelöst werden diese Vorgänge durch eine Kaskade von verschiedenen Zell-Aktivierungen wie Leukozyten, Endothelzellen und Thrombozyten sowie des Gerinnungssystems [11].

Die gemeinsame pathogenetische Endstrecke der genannten Veränderungen ist die Organminderperfusion und Zellhypoxie, was die Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) begünstigt und zum Tod des Patienten führen kann [12].

1.1.4 Score-Systeme

Zur Schweregradklassifizierung und Verlaufsbeurteilung von kritischen Erkrankungen wie der Sepsis und dem Sepsis-bedingten MODS können Score-Systeme hilfreich sein. Sie eignen sich zur Prognoseabschätzung, wobei eine Aussage zum Risiko von Patientengruppen, nicht jedoch jedes individuellen Patienten möglich ist [3].

APACHE II-Score

Ein etabliertes System zur quantitativen Einschätzung des Schweregrades einer kritischen Erkrankung und der Prognose von Intensivpatienten ist der APACHE II-Score. Er errechnet sich als eine Summe von drei Komponenten: einen aus 12 physiologischen Parametern gewonnenen akuten physiologischen Score (APS), einem altersbezogenen Punktwert und einem Score zur Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes. Je höher der Score-Wert, desto schwerer die Erkrankung und umso schlechter die Prognose. Die erforderlichen Daten werden innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation gesammelt, wobei jeweils der schlechteste Wert für die Berechnung des Scores herangezogen wird [13]. Der APACHE II-Score wurde vielfach validiert und ist unter anderem auch für die prognostische Beurteilung septischer Patienten empfohlen [14].

SOFA-Score

Als sepsisbezogener Organversagensscore erfasst der Sequential Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) die wichtigsten Organdysfunktionen von Intensivpatienten. Entsprechend der Normabweichung der jeweils einzelnen Parameter sechs verschiedener Organsysteme wird der Schweregrad der Sepsis-bedingten Organschädigung eingeschätzt und klassifiziert. Betrachtet werden neben Atmung, Gerinnung und Leberfunktion auch das Herz-Kreislauf-System sowie das Zentralnervensystem und die Nierenfunktion. Ein höherer Summenwert geht mit einer erhöhten Mortalität und einer somit schlechteren Prognose einher [15].

1.1.5 Laborparameter als Sepsis-Marker

Verbreitete Laborparameter, die mit der Stärke der Infektion bzw. der Inflammationsreaktion korrelieren und in der heutigen klinischen Diagnostik eingesetzt werden, sind vor allem Procalcitonin (PCT), Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP). PCT gilt dabei als quantitativer Marker für schwere bakterielle Infektionen und

die damit verbundene Diagnose „Sepsis“ [4]. IL-6 als proinflammatorischer Mediator zeichnet sich im Vergleich mit anderen Zytokinen durch eine besonders hohe prognostische Aussagekraft bei der Beurteilung der Sepsis aus [16]. IL-6 gilt als wesentlicher Vermittler der Akute-Phase-Reaktion, bei der es unter anderem auch zur Freisetzung von C-reaktivem Protein aus der Leber kommt. CRP ist ein klinisch häufig eingesetzter, relativ unspezifischer Entzündungsmarker, wobei jedoch auch schwere bakterielle Infektionen regelhaft mit hohen CRP-Konzentrationen assoziiert sind [17].

1.2 Mikrozirkulation

1.2.1 Aufbau und Funktion der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation besteht aus den kleinsten Gefäßen (<300 μm) des Körpers und setzt sich aus Arteriolen, Kapillaren und Venolen zusammen. Auch als terminale Endstrombahn bezeichnet, dient sie der Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen sowie dem Abtransport von Stoffwechselendprodukten. Daneben spielt sie eine ebenso wichtige Rolle in der Immunabwehr und bei der Kontrolle der Gerinnung. Die Mikrozirkulation stellt den Übergang vom Blut zum Gewebe dar. Durch ihre enormen Verzweigungen ergibt sich eine große Gesamtoberfläche (rechnerisch >0,5 km²), um die Diffusionstrecke so gering wie möglich zu gestalten [18].

Verschiedene Zelltypen bilden dieses funktionelle System: Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, Erythrozyten und Leukozyten. Die Arteriolen dienen mit ihrer Muskelschicht der Regulation des präkapillären Widerstandes; die Venolen steuern den postkapillaren Widerstand. Die Kapillaren dienen vor allem dem Gas- und Stoffaustausch; deren Wände sind deshalb lediglich aus einer Schicht Endothelzellen, einer Basallamina und Perizyten aufgebaut. Die einzelnen Organe weisen je nach Erfordernis Unterschiede in der Organisation der Endstrombahn auf. Während in manchen Organen (z.B. Herz) ein großer Teil des Kapillarbettes ständig durchströmt wird, ist die Endstrombahn anderer Organe, wie der Haut oder der Skelettmuskulatur, unter bestimmten Bedingungen nur zu einem kleinen Teil durchflossen und kann sich je nach Bedarf weiter öffnen [19]. Zudem bewerkstelligt morphologisch unterschiedliches Gefäßendothel der Kapillaren funktionelle Unterschiede. Man differenziert zwischen kontinuierlichem, gefenstertem und diskontinuierlichem Endothel. Kontinuierliche Kapillarendothelzellen ohne interzelluläre Öffnungen finden sich in Muskulatur-, Nerven- und Fettgewebe; gefensterte Endothelzellen in Kapillaren des Darmtraktes, der Nierenglomeruli und in endokrinen Drüsen. Diskontinuierliches Endothel mit großen transzellulären Poren kommt in Leber, Milz und Knochenmark vor [20].

1.2.2 Pathophysiologische Störungen der Mikrozirkulation bei Sepsis

Die immunologischen Vorgänge der Sepsis können eine Störung der Zellen der Mikrozirkulation auslösen.

Leukozyten interagieren mit Endothelzellen, was zur Aktivierung dieser führt. Daraufhin werden Adhäsionsmoleküle für Leukozyten exprimiert, welche in der Folge akkumulieren. Dies bedeutet zum einen eine Flussbehinderung durch Leukozyten (plugging) und zum anderen eine Freisetzung zytotoxischer Mediatoren, die wiederum das Endothel schädigen. Diese Endotheldysfunktion ist gekennzeichnet durch eine Störung der zellulären Integrität mit Ausbildung eines Kapillarlecks (capillary leakage). Durch die gesteigerte Gefäßpermeabilität kommt es zum intravasalen Volumenverlust mit Ausbildung von Ödemen [21]. Zudem wird mediatorvermittelt das Enzym iNOS gebildet, welches die Produktion von NO verstärkt und somit zur Vasodilatation führt. Der intravasale Volumenmangel durch das Kapillarleck sowie die vasodilatativen Eigenschaften des Stickoxids führen zur arteriellen Hypotension, ein Charakteristikum des septischen Schocks. Die iNOS-Expression ist sehr heterogen verteilt, was zum pathologischen „Shunt-Blutfluss“ in der Mikrozirkulation beitragen kann [22]. Außerdem tragen eine Imbalance zwischen vasokonstriktorischen und vasodilatatorischen Mediatoren sowie eine Dysregulation im Gefäßtonus durch reduzierte Sensibilität der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber Katecholaminen zu einem heterogenen Blutfluss bei. Auf der Ebene der Mikrostrombahn ergeben sich somit Gebiete mit Hyperperfusion neben sogenannten „No-Flow“-Regionen [23].

Die zytokin-induzierte Expression von tissue factor auf Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen führt zur Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, welche wiederum die Thrombosierung der Mikrozirkulation begünstigt. Gleichzeitig kommt es zur Modulation der Leberfunktion mit Akute-Phase-Reaktion sowie verminderter Bildung von Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin. Im Ergebnis kann eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) resultieren [24].

Des Weiteren nimmt bei Sepsis die Verformbarkeit der Erythrozyten ab, was Gefäßverschlüsse nach sich ziehen kann [25].

All diese Veränderungen führen zur Perfusionsstörung der Mikrozirkulation bei Sepsis, die durch eine allgemeine Verminderung der Kapillardichte sowie einen heterogenen Blutfluss gekennzeichnet ist [26]. Die Störungen der Mikrozirkulation können normalerweise durch Kompensationsmechanismen ausgeglichen werden. Beim kritisch kranken Patienten sind diese jedoch häufig erschöpft auf Grund des erhöhten Sauerstoffbedarfs und des gleichzeitig verminderten Sauerstoffangebots [27]. Zudem

spielt die zytopathische Hypoxie, gekennzeichnet durch eine Störung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylisierung, eine Rolle. Unter experimentellen Bedingungen konnte gezeigt werden, dass es zu einer Dysregulation des zellulären Energiemetabolismus im Sinne einer „Sauerstoffverwertungsstörung“ kommt. Dies bedeutet, dass im Gewebe ein ausreichender Sauerstoffverbrauch gar nicht möglich wäre, selbst wenn die zelluläre Sauerstoffversorgung aufrecht erhalten bleibt [28].

1.2.3 Untersuchungsmethoden der Mikrozirkulation

Klinische Zeichen

Klinische Zeichen einer Störung der Mikrozirkulation können eine kühle, blasse und kaltschweißige Haut, eine periphere Marmorierung oder Akrozyanose sowie eine verzögerte Rekapillarisierung sein. Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall können auf eine Mikrozirkulationsstörung des Gastrointestinaltraktes hinweisen. Oligurie oder Anurie sind bei einer Störung der Nierenfunktion zu finden. Die zerebrale Minderperfusion kann sich durch Somnolenz oder Desorientierung zeigen [29].

Serologische Marker

Indirekt kann über Laborparameter eine Aussage über den metabolischen Zustand des Gewebes und somit der Mikrozirkulation getroffen werden. Als wichtigster Parameter gilt hier das Serumlaktat, das bei erhöhten Werten (über 2 mmol/l) eine inadäquate Sauerstoffversorgung oder -verwertung anzeigt [29]. Obwohl diese Hilfsgröße nur eine globale Einschätzung ermöglicht, hat die Laktatmessung hohen prognostischen Wert und eignet sich gut als Baustein der Therapieoptimierung [30].

Technische Verfahren

Neben diesen indirekten Methoden gibt es neuere technische Verfahren, die es ermöglichen, Störungen der Mikrozirkulation unmittelbar zu erfassen und entsprechende Therapiemaßnahmen diesbezüglich zu validieren.

Die direkte Sauerstoff-Tonometrie misst mittels lokaler Sauerstoffelektroden den Gewebe-O_2-Partialdruck. Diese Technik erfasst jedoch nicht die Heterogenität der Mikrozirkulationsstörung und wird auch dem Problem der zytopathischen Hypoxie nicht gerecht, sodass dieses aufwendige Verfahren in der Klinik kaum Anwendung findet [31].

Auf einem ähnlichen Prinzip basiert die intramukosale Kapnometrie, die den Gewebe-CO_2-Partialdruck misst, der bei Erhöhung eine inadäquate Perfusion oder anaeroben Stoffwechsel widerspiegelt. Die Messung mittels eines luft- oder flüssigkeitsgefüllten Ballons wurde früher hauptsächlich im Bereich der Magenschleimhaut angewendet. Da

der intramukosale pCO_2 des Magens sehr störanfällig ist, ging man über zur Messung der Mundschleimhaut, welche valide Werte zeigt [32].

Die Laser-Doppler-Fluxmetrie ermittelt über Emissionsmessung der Reflexion fließender Erythrozyten in Kapillaren eines Gewebeareals einen sogenannten Erythrozytenfluxwert. Dieser Fluxwert repräsentiert die durchschnittliche Perfusion der erfassten Gefäße, sodass auch hier die Heterogenität nicht berücksichtigt wird. Zudem sind die geringe Eindringtiefe, die große Variabilität der Messwerte sowie das Fehlen von Absolutwerten insgesamt als Nachteile der Methode anzusehen [23, 33].

Mithilfe der venösen Kompressionsplethysmographie können nichtinvasiv Parameter wie der arterielle Blutfluss oder die mikrozirkulatorische Gefäßpermeabilität erfasst werden. Dies erfolgt über die Messung der Umfangsänderung einer Extremität nach Erhöhung des hydrostatischen Drucks. Dieses Verfahren ist jedoch anfällig für Bewegungsartefakte bei sehr langer Messdauer. Zudem kann man vorrangig Aussagen über die Veränderung der Mikrozirkulation der Skelettmuskulatur, nicht jedoch von anderen Organen treffen [23, 34].

Die direkte nichtinvasive Visualisierung der Schleimhautmikrozirkulation gelang Groner et al. 1999 mit der neu entwickelten Methode der Intravitalmikroskopie. Die orthogonale Polarisationsspektroskopie (OPS) nutzt polarisiertes Licht mit einer Wellenlänge von 548 nm, welches im Gewebe gestreut und vom Hämoglobin der Erythrozyten depolarisiert wird. Dieses depolarisierte Licht kann mit Hilfe der Videomikroskopie-Kamera aufgezeichnet werden und ermöglicht somit, das Kapillarnetz in Echtzeit darzustellen. Mit der portablen Handkamera ist die Untersuchung der Mikrozirkulation von Haut, Schleimhäuten und intraoperativ von Oberflächen solider Organe möglich [35].

Eine Weiterentwicklung stellt die Seitenstrom-Dunkelfeld-Analyse (Sidestream Darkfield Imaging; SDF) dar. Sie zeichnet sich durch eine detaillierte Darstellung der Gefäße aus. Grund ist die seitliche Ausleuchtung und somit optisch bessere Auslöschung umgebenden Gewebes [36]. In der vorliegenden Studie wurde zur Visualisierung und Berechnung der Mikrozirkulation ausschließlich die SDF-Technik verwendet (siehe 3.4.1).

1.2.4 Mundschleimhaut als Untersuchungsort

Verschiedene Untersuchungsorte sind für die Messung der Mikrozirkulation mittels OPS und/ oder SDF zugängig, wobei eine Anwendung sublingual häufig vorzufinden ist. Verdant et al. konnten 2009 in einem Tierexperiment zeigen, dass sich die

Veränderungen der Mikrozirkulation sublingual in Schweregrad und Zeitpunkt nicht von denen der Darmregion unterscheiden. Dies unterstützt die Nutzung der sublingualen bzw. oralen Region als geeignetes Gebiet für das Monitoring der Mikrozirkulation bei Sepsis [37]. In der vorliegenden Studie wurde die Perfusion der Endstrombahn im Vestibulum oris gemessen. Hier liegen die Kapillaren vor allem parallel zur Oberfläche, aber auch senkrecht angeschnittene Gefäße sind anzutreffen [38].

1.2.5 Einsatz der OPS/SDF-Technik bei Sepsis

De Backer et al. untersuchten 2002 in einer prospektiven Studie die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut bei 50 Patienten mit schwerer Sepsis. Es zeigte sich eine reduzierte Gefäßdichte, insbesondere der kleinen perfundierten Gefäße (<20 μm Durchmesser), bei septischen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Zudem war der Anteil der kleinen perfundierten Gefäße bei den Patienten, die die Sepsis nicht überlebten, niedriger als bei den überlebenden Patienten [39].

Den Zeitverlauf von mikrozirkulatorischen Störungen und deren Bedeutung als Prognoseparameter ermittelten Sakr et al. 2004. Die Messung der Gefäßdichte und des Anteils der kleinen perfundierten Gefäße mit der OPS-Technik erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Entwicklung eines septischen Schocks und wurde täglich wiederholt bis zur Überwindung des Schocks, Eintreten des Todes oder maximal für 7 Tage. Zu Beginn des Schocks präsentierten Patienten, die den Beobachtungszeitraum von einem Jahr überlebten, ähnliche mikrozirkulatorische Werte im Vergleich zu denjenigen, die innerhalb dieser Zeit verstarben. Es zeigte sich jedoch unter standardisierter Therapie des septischen Schocks eine schnellere Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion bei den Überlebenden als bei denjenigen Patienten, die später an einem septischen Organversagen verstarben. Daraus wurde abgeleitet, dass persistierende Veränderungen der Mikrozirkulation mit einer schlechteren Prognose verknüpft sind. Die mikrozirkulatorischen Parameter (Gefäßdichte gesamt, Anteil der kleinen perfundierten Gefäße) zeigten sich hier als bessere Vorhersagewerte als die untersuchten makrohämodynamischen Parameter (Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, zentralvenöser Druck, pulmonalarterieller Verschlussdruck, Herzindex, gemischt-venöse Sauerstoffsättigung) [40]. De Backer et al. bestätigten dies 2013 in einer weiteren Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis. Die zitierte Veröffentlichung stellte eine Auswertung von Daten bereits publizierter Studien dar, welche die Mikrozirkulation sublingual mittels der OPS- oder SDF-Technik analysiert hatten. Von den gemessenen Mikrozirkulationsparametern (Gefäßdichte gesamt, Gefäßdichte der kleinen perfundierten Gefäße, Anteil der kleinen perfundierten Gefäße, Mircovascular Flow Index) und makrohämodynamischen Parametern

(Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzindex, zentralvenöser Druck, gemischt-venöse Sauerstoffsättigung) zeigte sich der „Anteil der kleinen perfundierten Gefäße“ als stärkster unabhängiger Prädiktor für die Mortalität auf einer Intensivstation [41].

Diese genannten Veränderungen auf mikrozirkulatorischer Ebene zeigten sich bereits in der Frühphase der Sepsis [42, 43]. Trzeciak et al. bestätigten dies mittels der OPS-Technik bei 26 septischen Patienten. Erhoben wurden innerhalb der ersten 6 Stunden nach Initiierung einer *Early Goal-Directed Therapy* (EGDT) die mikrozirkulatorischen Parameter (Strömungsgeschwindigkeits-Score, Heterogenitätsindex, Gefäßdichte). Es zeigten Patienten, die innerhalb des Krankenhausaufenthaltes verstarben, zu diesem Zeitpunkt niedrigere Strömungsgeschwindigkeits-Scores und höhere Heterogenitätsindizes verglichen mit denjenigen, die überlebten [42]. Spanos et al. bestätigten dies 2010, indem sie Patienten mit Sepsis und schwerer Sepsis innerhalb der ersten 6 Stunden nach Diagnosestellung mittels der SDF-Technik untersuchten. Es ließen sich zu diesem frühen Zeitpunkt Unterschiede zwischen septischen Patienten und Gesunden sowie zwischen Patienten mit einer Sepsis und denen, die eine schwere Sepsis aufwiesen, als auch zwischen Patienten, die innerhalb des Krankenhausaufenthaltes verstarben und denen, die überlebten, nachweisen. Der Anteil kleiner perfundierter Gefäße war jeweils bei den kranken, schwerer kranken oder verstorbenen Patienten geringer [43].

Eine frühzeitige Verbesserung der mikrozirkulatorischen Perfusion könnte mit einem reduzierten Multiorganversagen einhergehen, postulierten Trzeciak und Mitarbeiter 2008. Zur Untersuchung der Veränderung der Organdysfunktion während einer EGDT bei septischen Patienten wurde der SOFA-Score zum Zeitpunkt der Initiierung der Therapie und nach 24 Stunden bestimmt. Bei Patienten, deren SOFA-Score sich innerhalb der ersten 24 Stunden um ≥2 Punkte verbesserte (d.h. verringerte), ließ sich eine Zunahme des Microvascular Flow Index nachweisen [44].

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die aktuelle Datenlage legt nahe, dass die Erfassung der Mikrozirkulation prognostische Aussagen bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock auf der Intensivstation gestattet.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Mikrozirkulation bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zu einem sehr frühen Zeitpunkt detailliert zu erfassen. Es soll untersucht werden, ob in diesem Patientenkollektiv Zusammenhänge zwischen Parametern der Mikrozirkulation bei stationärer Aufnahme und klinischen Endpunkten nachweisbar sind.

Folgende Fragen sollen im Einzelnen bearbeitet werden:

1. Wie ist die quantitative Ausprägung der mittels SDF-Technik gemessenen Mikrozirkulation bei Patienten mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme?
2. Hat die Änderung der Mikrozirkulation vom Tag der stationären Aufnahme bis 96 Stunden danach prognostische Aussagekraft?
3. Gestattet die Erfassung der Mikrozirkulation in diesem Patientenkollektiv prognostische Aussagen bezüglich der Endpunkte 30-Tage-Sterblichkeit, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und/oder Beatmungspflicht?
4. Gibt es Zusammenhänge zwischen der Mikrozirkulation und der Erkrankungsschwere bzw. dem Schweregrad der Sepsis, und existieren Zusammenhänge zwischen der Mikrozirkulation und Inflammations- oder Gerinnungslaborparametern?

3 Patienten und Methodik

3.1 Studientyp

Bei der Studie „Prognose der frühen Sepsis²“ (ProFS²) handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die Organdysfunktionen bei Patienten in der frühen Phase einer ambulant erworbenen Sepsis erfassen soll. Die vorliegende Arbeit stellt eine Teilauswertung der ProFS²-Studie dar und untersucht den Zusammenhang der Mikrozirkulation bei stationärer Aufnahme und klinischem Verlauf.

3.2 Patientenauswahl

Im Zeitraum vom 10.01.2011 bis zum 10.01.2012 wurden alle Patienten, die sich in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) vorstellten, auf die Eignung zum Einschluss in die ProFS²-Studie untersucht. Potentielle Studienpatienten wurden täglich primär über das Einsehen elektronischer Aufnahmediagnosen oder durch Hinweise der diensthabenden Ärzte der Zentralen Notaufnahme ausfindig gemacht. Mittels eines standardisierten Screening-Bogens erfolgte bei Erfüllung sämtlicher Ein- und Fehlen von Ausschlusskriterien ein Einschluss in die Studie.

Einschlusskriterien:

- Hospitalisierung wegen vermuteter oder nachgewiesener Infektion
- Nachweis von mindestens 2 der folgenden 4 Kriterien für das Vorliegen eines systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS)
    - Fieber (≥38 °C) oder Hypothermie (≤36 °C)
    - Herzfrequenz ≥90/min
    - Tachypnoe (Atemfrequenz ≥20/min) oder Hyperventilation ($PaCO_2$ ≤4,3 kPa)
    - Leukozytose (≥1200/mm^3) oder Leukopenie (≤4000/mm^3) oder ≥10 % unreife Neutrophile im Differentialblutbild
- schriftliches Einverständnis durch Patienten oder dessen gesetzlichen Vertreter

Ausschlusskriterien:

- Alter <18 Jahre
- <7 Tage zwischen letztem Krankenhausaufenthalt und erneuter stationärer Aufnahme
- Teilnehmer einer anderen Studie

3.3 Datenerfassung

Jedem Patienten wurde fortlaufend eine Studien-Identifikationsnummer zugewiesen. Von allen Patienten erfolgte anhand der Patientenakte oder durch Anamnese die Erhebung folgender Parameter:

Einmalige Erfassung am Aufnahmetag:

- Identifikation: Studien-Identifikationsnummer, Initialen, Geburtsdatum, Telefonnummer
- Aufnahmedatum und -uhrzeit
- Allgemeine Patientendaten: Alter, Größe, Gewicht, BMI, Geschlecht, vermuteter Infektionsfokus, Schweregrad der Sepsis, vorbestehende Unterbringung im Pflegeheim
- Vorbestehende Komorbiditäten (ja/nein): Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Zustand nach Schlaganfall, Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, COPD/Asthma, Schilddrüsenerkrankung, Malignom, Leberzirrhose

Erfassung am Aufnahmetag und nach 96 Stunden:

- Vitalparameter: Temperatur, Herzfrequenz, Blutdruck systolisch, Blutdruck diastolisch, Arterieller Mitteldruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung
- Laborparameter: CRP, Interleukin-6, Procalcitonin, Leukozyten, D-Dimere, INR, aPTT, Fibrinogen
- Scores: SOFA-Score, APACHE II-Score

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte über das Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle (Saale). Bei der Berechnung der Scores wurden ausschließlich die zuerst gemessenen Labor- und Vitalparameter verwendet sowie fehlende Parameter als “normal” angenommen.

Erfassung der klinischen Endpunkte bis Tag 30:

- Versterben innerhalb von 30 Tagen, wenn ja: Todeszeitpunkt
- Verlegung auf eine Intensivstation
- Aufenthaltstage im Krankenhaus sowie auf einer Intensivstation
- Notwendigkeit der künstlichen Beatmung
- Notwendigkeit der Nierenersatztherapie

Die 30-Tage-Sterblichkeit wurde telefonisch erfragt bzw. wie die weiteren klinischen Endpunkte anhand der Patientenakte eruiert.

Bei der Subgruppe von Patienten, die nach klinischer Einschätzung des diensthabenden Arztes auf eine Intensiv- oder Wachstation verlegt wurden (N=140), erfolgten zum Aufnahmezeitpunkt sowie nach 96 Stunden weitere Untersuchungen. Der Fokus lag hier auf der Erfassung von Organfunktionsstörungen. Untersucht wurden sowohl die Nieren- und Leberfunktion als auch die Mikrozirkulation.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Teilauswertung der ProFS^2-Studie dar und beschränkt sich auf die Beschreibung der Mikrozirkulation. Bei 34 Patienten erfolgte zum Aufnahmezeitpunkt die Erfassung der Mikrozirkulation, dieses Patientenkollektiv (N=34) wird im Folgenden als ProFS^2-MZ bezeichnet.

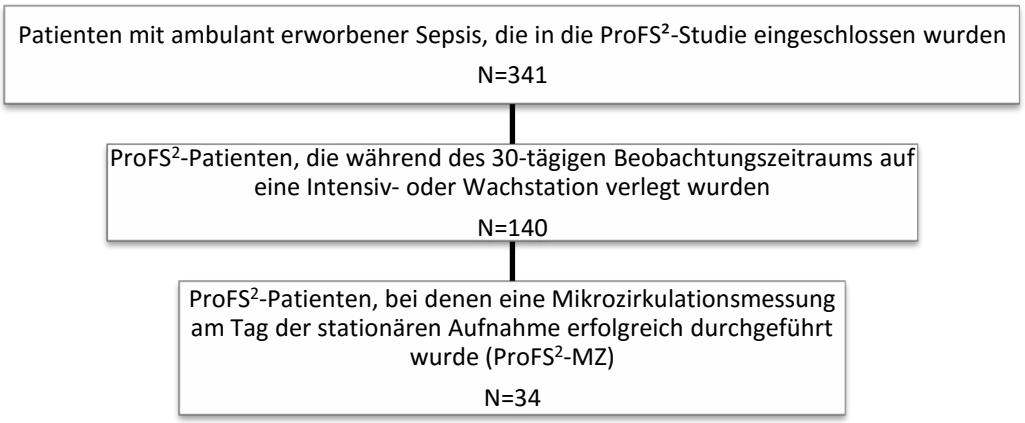

Abbildung 1: Schematische Darstellung des untersuchten Patientenkollektivs als Subgruppe der ProFS²-Studie

ProFS^2 = Prognose der frühen Sepsis^2

Die internistische Wachstation (Intensivstation level of care I/II) des Universitätsklinikums Halle (Saale) ist gekennzeichnet durch einen hohen Überwachungs- und Pflegeaufwand und stellt das Bindeglied zwischen der Normalstation und der internistischen Intensivstation (level of care III) dar, welche mit 13 Betten zudem dauerhafte Organersatzverfahren wie beispielsweise Nierenersatztherapie oder künstliche Beatmung ermöglicht.

Die ProFS-Studie wurde 2006 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erstmalig genehmigt. Die Zustimmung zur Modifizierung des Studienprotokolls für die ProFS^2-Studie erfolgte 2010.

3.4 Mikrozirkulationsmessung

3.4.1 Funktionsprinzip Sidestream Darkfield Imaging

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde zur Bestimmung der Mikrozirkulation die portable MicroScan-Kamera der Firma MicroVision Medical (Amsterdam, Niederlande) verwendet.

Abbildung 2: MicroScan Videomikroskopie-System mit portabler Handkamera der Firma MicroVision Medical (Amsterdam, Niederlande) zur Untersuchung der Mikrozirkulation mittels der SDF-Technik [45]

Die Funktion dieses Gerätes beruht auf dem Verfahren der Seitenstrom-Dunkelfeld-Analyse und nutzt dabei wie die OPS-Technik die Depolarisation von grünem Licht durch das Hämoglobin von Erythrozyten. Um eine zentrale Lichtquelle sind konzentrisch Leuchtdioden angebracht, welche grünes polarisiertes Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm beim Aufsetzen auf den zu untersuchenden Schleimhautbezirk aussenden. Das Licht wird vom Hämoglobin der Erythrozyten in den Gefäßen absorbiert, vom umgebenden Gewebe jedoch reflektiert. Das reflektierte Licht wird vom Gerät registriert. Durch eine optisch 5-fach vergrößernde Linse des integrierten Mikroskops wird das Bild auf den Chip der Videokamera projiziert. Ein Echtzeitbild des Erythrozytenflusses wird sichtbar gemacht, wobei durch Absorption des Lichtes die Gefäße dunkel erkennbar sind, der Hintergrund jedoch hell ausgeleuchtet erscheint. Es ergibt sich eine kontrastierte Darstellung der Gefäße. Der Untersucher erhält eine Videosequenz der Mikrozirkulation des beobachteten Gewebebezirks und damit eine Übersicht über die Gefäßperfusion [46].

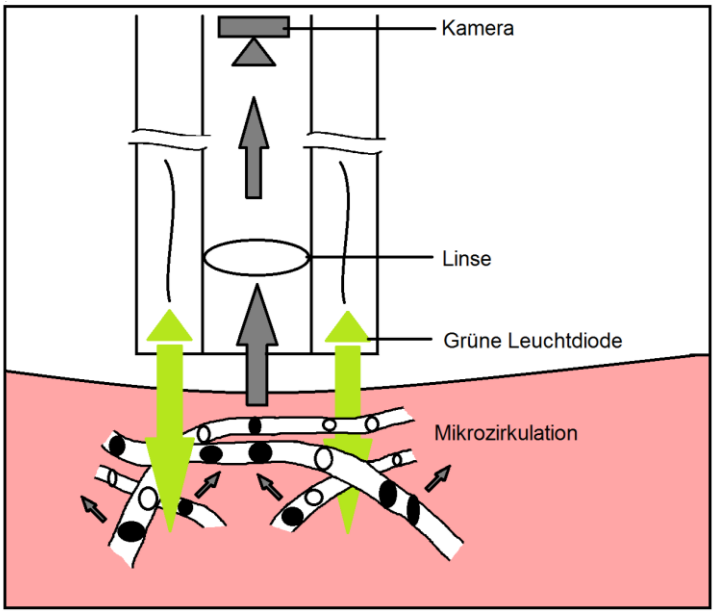

Abbildung 3: Funktionsprinzip des Sidestream Darkfield Imaging (SDF) Beim Aufsetzen der portablen Handkamera auf den zu untersuchenden Schleimhautbezirk wird grünes polarisiertes Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm ausgesendet, welches vom Hämoglobin der Erythrozyten der Gefäße absorbiert und vom umgebenden Gewebe reflektiert wird. Das reflektierte Licht projiziert ein durch die Linse vergrößertes Bild der Mikrozirkulation auf den Chip der Kamera. mod. nach [22]

3.4.2 Versuchsaufbau des Sidestream Darkfield Imaging

Der Versuchsaufbau zur Generierung von Datensätzen für die vorliegende Studie besteht aus der MicroScan-Kamera, einer Batterieeinheit, einem Bildwandler und einem Laptop.

Das mit der MicroScan-Kamera registrierte Bild der Mikrozirkulation wird durch einen Bildwandler in ein digitales Bild umgeformt und zeitgleich auf den Bildschirm des Laptops übertragen. Die Aufnahme der Videosequenzen erfolgt mit dem Softwareprogramm AVA 3.0 (Automated Vascular Analysis 3.0., Academic Medical Center, University of Amsterdam, Niederlande). Es handelt sich dabei um eine halbautomatische Software zur Aufnahme und Auswertung von mikrozirkulatorischen Videodateien [47].

Jede aufgenommene Messsequenz kann so direkt während der Untersuchung beobachtet, auf ihre Güte bewertet und auf einer Festplatte direkt abgespeichert werden.

3.4.3 Ablauf des Messvorgangs

Jede Mikrozirkulationsmessung erfolgt nach einem standardisierten Schema, um möglichst vergleichbare Messbedingungen zu gewährleisten.

Nach Aufbau der Messgeräte werden eventuelle Beläge im Bereich der Mundschleimhaut des zu untersuchenden Patienten durch Auswischen mittels eines Mulltupfers entfernt. Danach erhält die MicroScan-Kamera eine sterile Aufsteckkappe und wird samt Kappe im Bereich des Vestibulums oris möglichst horizontal auf der Mundschleimhaut platziert. Um Artefakte zu vermeiden, wird die Kamera ohne Druck und in Ruhe im Bereich des Prämolaren gehalten. Nach Einstellung der Schärfe des Bildes mittels Drehknopfes erfolgt die Aufnahme von Videosequenzen mit einer Dauer von fünf Sekunden durch Bedienung des Laptops. Diese Messung wird dreifach an drei benachbarten Stellen wiederholt, sodass neun auswertbare Messsequenzen aufgenommen werden. Die mit Studienidentifikationsnummer pseudonymisierten Videosequenzen werden zur weiteren Auswertung auf der Festplatte gespeichert.

3.4.4 Datenauswertung

Nach Abschluss aller Messungen werden die Videosequenzen ebenfalls mit AVA 3.0 ausgewertet. Pro Patient werden drei nach dem Zufallsprinzip ausgewählte Videos ausgewertet und für alle errechneten Parameter jeweils das arithmetische Mittel aus diesen drei Messungen gebildet.

Die einzelnen Bedienschritte des Programms folgen dabei einem standardisierten Algorithmus. Jede Sequenz wird auf 123 Fragmente bzw. Einzelbilder begrenzt, um eine einheitliche Videolänge zu gewährleisten. Nach automatisierter Stabilisierung des Bildes, um atemabhängige Bewegungsartefakte zu korrigieren, werden 5 Einzelfragmente durch die Software übereinandergelegt. Der Untersucher bekommt damit das Bild einer gemittelten Mikrozirkulationsaktivität zum Zeitpunkt der Messung. Nun werden die Gefäße farblich markiert und nach Flussintensität nummeriert angezeigt. Während dieses Schrittes kann der Parameter MFI (siehe 3.5.2) manuell ermittelt werden. Danach errechnet die Software die restlichen Mikrozirkulationsparameter und präsentiert sie im Analysereport.

3.5 Mikrozirkulationsparameter

Die Gefäße der Mikrozirkulation werden entsprechend des Gefäßdurchmessers in verschiedene Gefäßkategorien aufgeteilt. Man unterscheidet kleine („small“), mittlere („medium“) und große („large“) Gefäße (Tabelle 2). In dieser Studie werden diejenigen Gefäße als „perfundiert“ definiert, welche einen „trägen“ (aber anhaltend gerichteten) oder „kontinuierlichen“ Blutfluss aufweisen (Tabelle 3).

Tabelle 2: Einteilung Gefäßkategorie entsprechend des Gefäßdurchmessers

Gefäßkategorie	Gefäßdurchmesser
small	<20 µm
medium	20 µm-50 µm
large	>50 µm

Tabelle 3: Blutflussqualitäten zur Bestimmung des Microvascular Flow Index (siehe 3.5.2)

Punktescore	Blutflussqualität
0	Kein Blutfluss
1	Intermittierender Blutfluss
2	Träger Blutfluss
3	kontinuierlicher Blutfluss

MFI = Microvascular Flow Index

3.5.1 Parameter der Gefäßdichte

Total vascular density (TVD) [mm/mm²]

Die TVD beschreibt die gesamte Gefäßdichte. Sie wird berechnet aus der *Gesamtlänge* [mm] aller Gefäße geteilt durch die *Gesamtfläche* [mm²] des Bildausschnittes.

Perfused vessel density (PVD) [mm/mm²]

Die PVD gibt die Gefäßdichte ausschließlich der perfundierten Gefäße wieder. Sie wird, analog der TVD, aus der *Gesamtlänge* [mm] der perfundierten Gefäße geteilt durch die *Gesamtfläche* [mm²] des Bildausschnittes errechnet.

De Backer-Score [1/mm]

Der De Backer-Score ist ein in der Literatur mehrfach angewendeter Parameter, der auf dem Prinzip beruht, dass die Gefäßdichte proportional zur Anzahl der Gefäße ist, die ein standardisiertes Linien-Raster kreuzen. Wird ein Raster aus jeweils drei vertikalen und horizontalen Linien über den Bildausschnitt gelegt, kann die Gefäßdichte aus der Anzahl der *Gefäßüberschneidungen* geteilt durch die *Länge der Gefäße* automatisch errechnet werden.

3.5.2 Parameter der Gefäßdurchblutung

Proportion of perfused vessels (PPV) [%]

Die PPV errechnet sich wie folgt

$$PPV = 100\ x\ \frac{(\text{Gesamtanzahl der Gefäße} - [\text{Gefäße ohne Blutfluss} + \text{mit intermitt. Blutfluss}])}{\text{Gesamtanzahl der Gefäße}}$$

Somit ergibt sich die PPV aus der Division der perfundierten Gefäße durch die Gesamtzahl der Gefäße und stellt folglich den *prozentualen Anteil* der perfundierten Gefäße an der *Gesamtanzahl* des Gefäßnetzes dar.

Microvascular Flow Index (MFI)

Der MFI beruht auf der Bestimmung der überwiegenden Blutflussgeschwindigkeit in jeweils vier Quadranten. Dazu wird der Bildausschnitt der Videosequenz durch ein Koordinatensystem in vier gleich große Teile geteilt. Anschließend wir subjektiv jedem Quadranten ein Punktwert entsprechend der vorherrschenden Blutflussqualität zugewiesen und der MFI durch Bildung des arithmetischen Mittels dieser vier Punktescores bestimmt (Tabelle 3).

3.6 Statistik

Als statistisches Programm wurde PASW Statistics© Version 18 (Predictive Analysis SoftWare) der Firma IBM® unter Windows®7 genutzt.

Die deskriptive Statistik erfolgt mit Angabe der absoluten Werte und Häufigkeiten, Mittelwerten ± Standardabweichung oder Medianen mit Interquartileabstand. Zusätzlich werden für einzelne Mikrozirkulationsparameter zur Darstellung Boxplots verwendet.

Die Testung auf signifikante Unterschiede der einzelnen Gruppen wird mittels t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von $p<0,05$ wird für die Testentscheidung zum Vorliegen auf statistische Signifikanz festgelegt.

Zur Untersuchung der dichotomen klinischen Endpunkte wird das Modell der binär logistischen Regression verwendet. Es kommt zum Einsatz, wenn der Einfluss unabhängiger Variablen auf eine dichotome abhängige Zielvariable (hier: klinischer Endpunkt) bestimmt werden soll. Um mögliche Confounder zu berücksichtigen, werden die Regressionsmodelle nochmals adjustiert unter Einbeziehung eventueller Störfaktoren betrachtet [49].

Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analysen werden durchgeführt, um das prognostische Potential einzelner Parameter zu evaluieren und zu vergleichen, dabei werden die Flächen unter den ROC-Kurven (Area under the curve, AUC) bestimmt.

Die Korrelationsanalysen erfolgen bivariat unter Angabe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der ProFS²-Studie werden, wie in Abbildung 1 (siehe 3.3) dargestellt, 341 Patienten mit einer ambulant erworbenen Sepsis eingeschlossen. Diese werden auch als Gesamtkollektiv (ProFS^2) bezeichnet. Bei 41 % (N=140) dieser Patienten ist im 30-tägigen Beobachtungszeitraum eine studienunabhängige Aufnahme auf eine Intensiv- oder Wachstation notwendig. Bei 34 dieser Patienten erfolgt eine Mikrozirkulationsuntersuchung am Aufnahmetag (ProFS^2-MZ). Nach 96 Stunden (96 h FollowUp) können nochmals bei 17 Patienten Mikrozirkulationsmesswerte registriert werden; 3 Patienten erhalten erstmalig eine Messung 96 Stunden nach stationärer Aufnahme.

Details zum Gesamtkollektiv der ProFS²-Studie sowie zum untersuchten Teilkollektiv ProFS^2-MZ sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Charakterisierung der Kollektive erfolgt anhand demographischer Daten, Körperkonstitution, Infektionsfokus, Schweregrad der Sepsis, Scores, Komorbiditäten, klinischer Parameter sowie Serumlaborparameter.

Das Patientenalter des Gesamtkollektivs der ProFS²-Studie liegt im Mittel bei 67±16 Jahren. Unter den Studienteilnehmern ist männliches und weibliches Geschlecht annähernd gleich vertreten. Der Body Maß Index des Gesamtkollektivs beträgt 28±7 kg/m^2. Das mikrozirkulatorisch untersuchte Patientenkollektiv (ProFS²-MZ) als Teilkollektiv der Gesamtstudienpopulation (ProFS²) weist ähnliche demographische Daten sowie eine vergleichbare Körperkonstitution auf. Der häufigste Infektionsfokus ist bei beiden Gruppen die pneumogene Infektion, gefolgt vom urogenitalen Fokus.

Es zeigen die Patienten, bei denen am Aufnahmetag eine Indikation zur Aufnahme auf eine Intensiv- oder Wachsstation bestand und bei denen eine Mikrozirkulationsmessung durchgeführt wurde, erwartungsgemäß höhere Score-Werte als das Gesamtkollektiv (z.B. APACHE II-Score). Außerdem kann auch ein vermehrtes Auftreten von Komorbiditäten sowie ein prozentual größerer Anteil an Patienten im septischen Schock im Vergleich zum Gesamtkollektiv beobachtet werden. Innerhalb der Vitalparameter unterscheiden sich das Gesamtkollektiv und das untersuchte Patientenkollektiv in den niedrigeren Blutdruckwerten der ProFS^2-MZ-Patienten. Patienten, bei denen eine Mikrozirkulationsmessung durchgeführt wurde, zeigen höhere Inflammationsparameter im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Die Gerinnungslaborwerte bilden bis auf höhere D-Dimere der ProFS^2-MZ-Gruppe kaum Unterschiede ab.

Tabelle 4: Charakterisierung des mikrozirkulatorisch untersuchten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Vergleich zum Gesamtkollektiv der in die ProFS²-Studie eingeschlossenen Patienten mit ambulant erworbener Sepsis

	ProFS² N=341	**ProFS²-MZ N=34**
Alter, Jahre	67 ± 16	68 ± 13
Männliches Geschlecht (%)	187 (45 %)	17 (50 %)
Größe, cm	167 ± 10	169 ± 8
Gewicht, kg	79 ± 20	77 ± 21
BMI, kg/m²	28 ± 7	27 ± 8
Unterbringung im Pflegeheim	57 (16 %)	8 (23,5 %)
Infektionsfokus		
Internistisch, pneumogen	160 (46,9 %)	21 (61,8 %)
Internistisch, nicht-pneumogen	44 (12,9 %)	4 (11,8 %)
Urogenital	95 (27,9 %)	8 (23,5 %)
Sonstige	42 (12,3 %)	1 (2,9 %)
Einteilung Sepsis		
Sepsis	200 (59 %)	3 (9 %)
Schwere Sepsis	90 (26 %)	9 (26 %)
Septischer Schock	51(15 %)	22 (65 %)
Scores		
SOFA-Score	6,5± 3,6	8,2 ± 4,4
APACHE II-Score	19,0 ± 8,0	21,9 ± 10,0
Komorbiditäten		
Diabetes mellitus	139 (40,8 %)	18 (52,8 %)
Niereninsuffizienz	121 (35,5 %)	19 (55,9 %)
Zustand nach Schlaganfall	61 (17,9 %)	11 (32,4 %)
Arterielle Hypertonie	237 (69,5 %)	23 (67,6 %)
Koronare Herzkrankheit	111 (32,6 %)	17 (50 %)
Herzinsuffizienz	75 (22,0 %)	9 (26,5 %)
Vorhofflimmern	90 (26,4 %)	7 (20,6 %)
COPD/Asthma	82 (24 %)	7 (20,6 %)
Schilddrüsenerkrankung	76 (22,3 %)	11 (32,4 %)
Malignom	79 (23,3 %)	10 (29,4 %)
Leberzirrhose	19 (5,6 %)	3 (8,8 %)
Klinische Parameter		
Temperatur [°C]	38,0 ± 1,3	37,2 ± 1,8
Herzfrequenz	101 ± 21	107 ± 23
Blutdruck systolisch [mmHg]	124 ± 29	115 ± 31
Blutdruck diastolisch [mmHg]	69 ± 18	63 ± 19
Arterieller Mitteldruck [mmHg]	87 ± 20	81 ± 21
Atemfrequenz [1/min]	23 ± 6	24± 5
Sauerstoffsättigung [%]	94 ± 5	94 ± 6
Serumparameter		
CRP [mg/l]	126,2 (52,2-231,2)	187,7 (51,3-335,6)
Interleukin-6 [pg/ml]	175,1 (59,1-488,1)	169,6 (65,4-415,0)
Procalcitonin [ng/ml]	1,5 (0,4-6,4)	2,0 (0,5-11,0)
Leukozyten [Gpt/l]	15,3 (12,1-18,6)	15,4 (9,7-20,6)

	ProFS² N=341	ProFS²-MZ N=34
D-Dimere [mg/l]	1,8 (1,1-6,0)	4,0 (1,6-7,1)
INR [1]	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (1,1-1,3)
aPTT [s]	33,5 (29,0-39,2)	33,5 (26,0-46,0)
Fibrinogen [g/l]	6,0 (4,5-7,4)	5,5 (3,9-7,5)
Absolute Werte und Häufigkeiten (%); Mittelwerte ± Standardabweichung; Median (IQR)		
BMI = Body Mass Index; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NMH = Niedermolekulares Heparin; CRP = C-reaktives Protein; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR = International Normalized Ratio; IQR = Interquartileabstand		

4.2 Beschreibung der Mikrozirkulationsparameter

Die Bestimmung der Mikrozirkulation am Aufnahmetag (N=34) ergibt eine Gefäßdichte kleiner perfundierter Gefäße (PVD_{small}) von 10,9±3,8 mm/mm^2 sowie eine Gesamtgefäßdichte aller perfundierten Gefäße (PVD_{all}) von 11,3±4,2 mm/mm^2. Desweiteren beträgt am Tag der stationären Aufnahme der Anteil perfundierter Gefäße an der Gesamtanzahl der Gefäße (PPV_{all}) 80,0±25,6 %, der Anteil kleiner perfundierter Gefäße (PPV_{small}) zählt 68±22 % (N=34). Der Microvascular Flow Index bildet im Mittel mit 2,2±0,6 bzw. mit einem Median von 2,3 (1,8-2,7) einen trägen, aber anhaltend gerichteten Blutfluss des untersuchten Studienkollektivs (N=34) am Aufnahmetag ab.

Die weitere Beschreibung der Mikrozirkulationsparameter erfolgt getrennt sowohl für den Tag der stationären Aufnahme als auch nach 96 Stunden, unterteilt nach Überlebenden und Versterbenden. Die Daten für die Parameter PVD, PPV und MFI sind als Boxplots dargestellt. Die übrigen Parameter sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

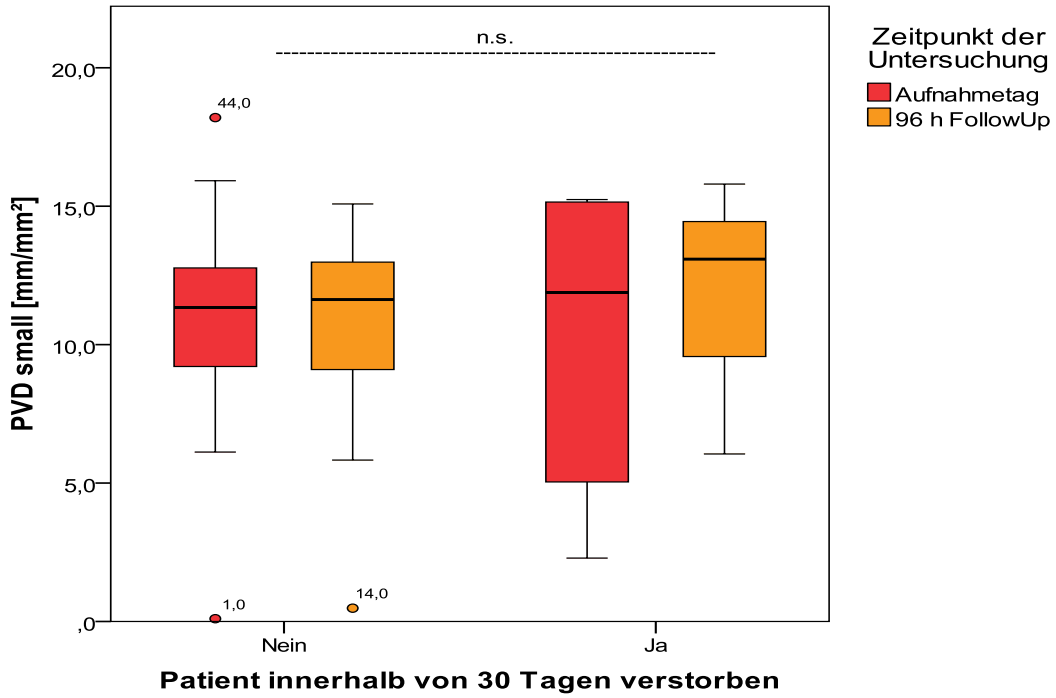

Abbildung 4: Perfused vessel density der kleinen Gefäße (<20 µm) bei Patienten, die 30 Tage überleben, gemessen sowohl am Aufnahmetag (N=29) als auch nach 96 Stunden (N=14) im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieser 30 Tage versterben ebenso am Aufnahmetag (N=5) und nach 96 Stunden (N=3)

PVD = Perfused vessel density; n.s. = nicht signifikant

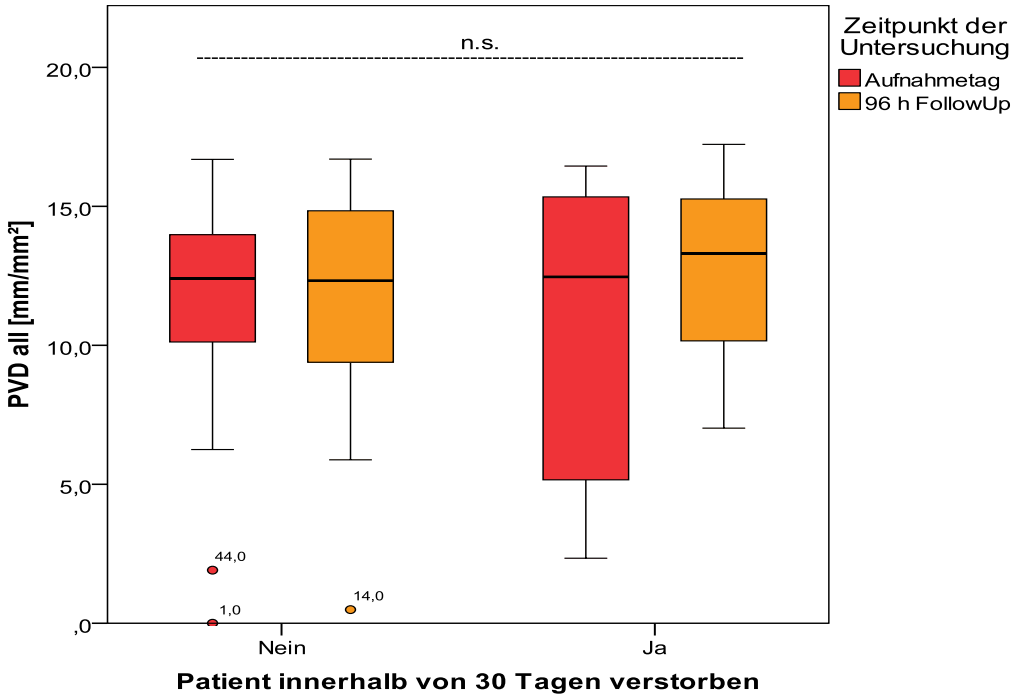

Abbildung 5: Perfused vessel density aller Gefäße bei Patienten, die 30 Tage überleben, gemessen sowohl am Aufnahmetag (N=29) als auch nach 96 Stunden (N=14), im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieser 30 Tage versterben ebenso am Aufnahmetag (N=5) und nach 96 Stunden (N=3)

PVD = Perfused vessel density; n.s. = nicht signifikant

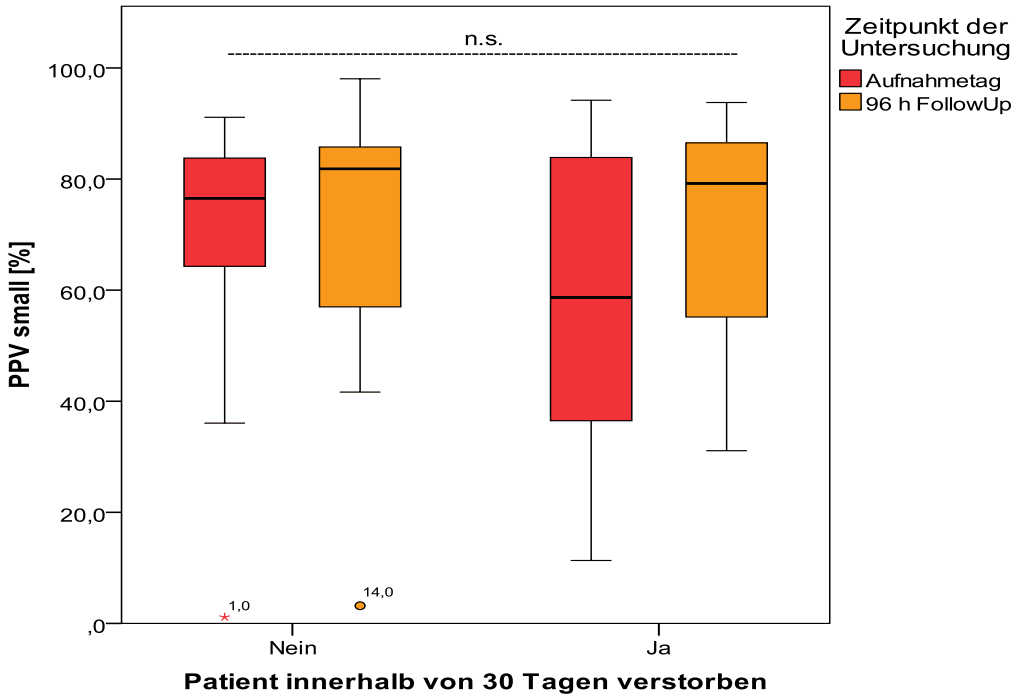

Abbildung 6: Proportion of perfused vessels der kleinen Gefäße (<20 µm) bei Patienten, die 30 Tage überleben, gemessen sowohl am Aufnahmetag (N=29) als auch nach 96 Stunden (N=14) im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieser 30 Tage versterben ebenso am Aufnahmetag (N=5) und nach 96 Stunden (N=3)

PPV = Proportion of perfused vessels; n.s. = nicht signifikant

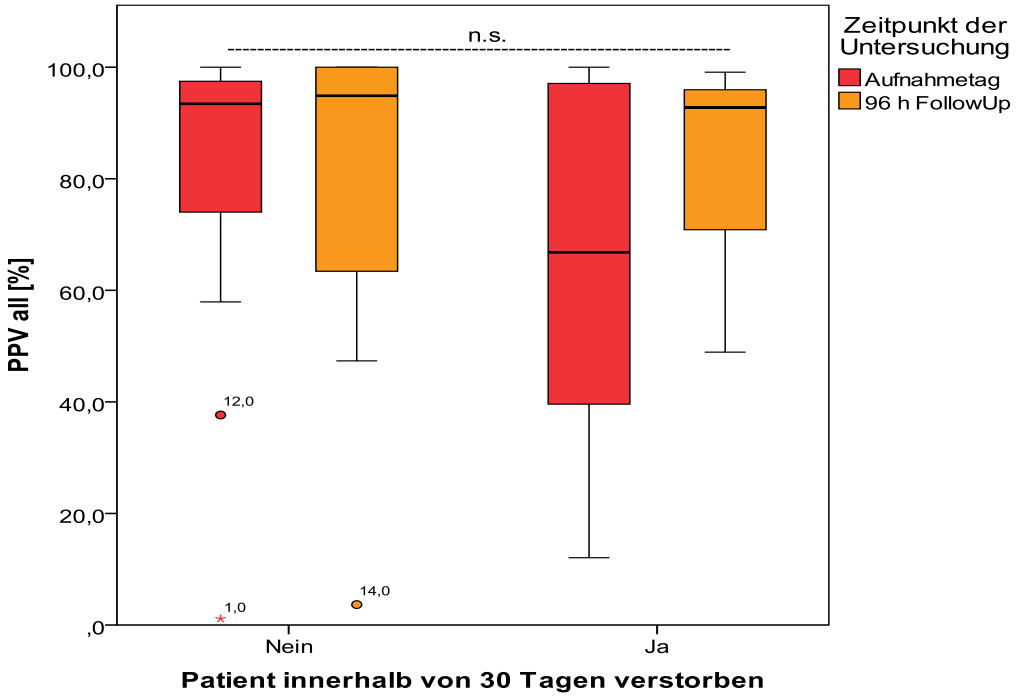

Abbildung 7: Proportion of perfused vessels aller Gefäße bei Patienten, die 30 Tage überleben, gemessen sowohl am Aufnahmetag (N=29) als auch nach 96 Stunden (N=14), im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieser 30 Tage versterben ebenso am Aufnahmetag (N=5) und nach 96 Stunden (N=3)

PPV = Proportion of perfused vessels; n.s. = nicht signifikant

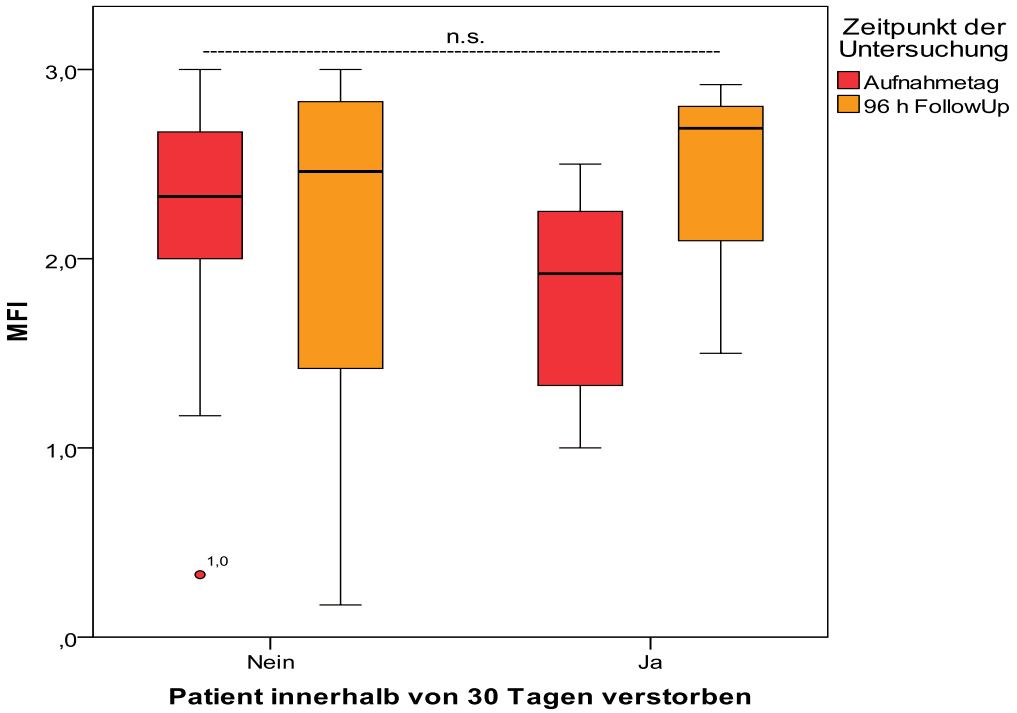

Abbildung 8: Microvascular Flow Index bei Patienten, die 30 Tage überleben, gemessen sowohl am Aufnahmetag (N=29) als auch nach 96 Stunden (N=14) im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieser 30 Tage versterben ebenso am Aufnahmetag (N=5) und nach 96 Stunden (N=3)

MFI = Microvascular Flow Index; n.s. = nicht signifikant

Tabelle 5: Beschreibung der Mikrozirkulationsparameter bei Patienten, die 30 Tage überleben im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieser 30 Tage versterben, gemessen sowohl am Aufnahmetag als auch nach 96 Stunden

Parameter	Aufnahmetag			96 h Follow-Up		
	Total N=34	**Über-lebende** N=29	**Ver-storbene** N= 5	**Total** N= 17	**Über-lebende** N=14	**Ver-storbene** N=3
TVD $_{small}$ [mm/mm²]	12,5 ± 2,6	12,1 ± 2,4	14,7 ± 2,5$^{\#}$	12,4 ± 2,4	12,3 ± 2,3	12,7 ± 3,2
TVD $_{all}$ [mm/mm²]	15,6 ± 6,4	15,4 ± 6,9	16,3 ± 2,1	14,3 ± 2,8	14,1 ± 2,8	15,2 ± 2,9
De Backer-Score [1/mm]	9,9 ± 3,3	9,8 ± 3,5	10,4 ± 1,9	9,4 ± 1,9	9,2 ± 1,9	10,1 ± 2,0

Mittelwerte ± Standardabweichung; $^{\#}$p< 0,05 Vergleich Überlebende und Versterbende am Aufnahmetag

TVD = Total vascular density

Die jeweiligen Mikrozirkulationsparameter weisen zwischen den einzelnen Gruppen nur sehr geringe Unterschiede auf (Abbildung 4-8, Tabelle 5). Dies zeigt sich sowohl zwischen Überlebenden und Versterbenden, als auch im Verlauf der 96 Stunden; ein eindeutiger Trend ist hierbei nicht zu erkennen.

4.3 Vorhersage klinischer Endpunkte durch Mikrozirkulationsparameter

Als klinische Endpunkte werden die 30-Tage-Sterblichkeit, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung untersucht. Von den 34 Patienten, bei denen eine Mikrozirkulationsuntersuchung am Aufnahmetag durchgeführt wurde, versterben innerhalb von 30 Tagen 5 Patienten (15 %). Zudem muss bei 5 Patienten (15 %) innerhalb der 30 Tage eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden. Eine künstliche Beatmung in diesem Zeitraum ist bei 15 (44 %) der 34 Patienten erforderlich. Die untersuchten Patienten befinden sich im Mittel 16 (±9) Tage im Krankenhaus, davon durchschnittlich 9 (±8) Tage auf einer Wach- oder Intensivstation.

4.3.1 Klinischer Endpunkt 30-Tage-Sterblichkeit

Binär logistische Regression

Tabelle 6: Untersuchung der Vorhersagewahrscheinlichkeit der 30-Tage-Sterblichkeit durch Mikrozirkulationsparameter mittels binär logistischer Regression

Parameter	**Regressions-Koeffizient B**	**Odds Ratio**	**Signifikanz p=**
TVD_{small} [mm/mm²]	0,51	1,67	0,05
TVD_{all} [mm/mm²]	0,02	1,02	0,77
PVD_{small} [mm/mm²]	-0,07	0,93	0,54
PVD_{all} [mm/mm²]	-0,06	0,94	0,59
PPV_{small} [%]	-0,02	0,98	0,23
PPV_{all} [%]	-0,25	0,98	0,14
De Backer-Score [1/mm]	0,05	1,05	0,72
MFI	-1,06	0,35	0,16
APACHE II-Score	0,12	1,13	0,03

TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Die durchgeführte binär logistische Regression soll Mikrozirkulationsparameter identifizieren, die prognostische Informationen in Bezug auf das Versterben gestatten. Der Regressionskoeffizient B ist geeignet, die Richtung der Eintrittswahrscheinlichkeit bzw. des Zusammenhangs anzuzeigen, d.h. ob die Wahrscheinlichkeit zu Versterben erhöht oder vermindert ist. Ein negativer Regressionskoeffizient B wie zum Beispiel bei PVD_{small} von -0,07 zeigt definitionsgemäß, dass bei steigender Gefäßdichte der kleinen perfundierten Gefäße die Wahrscheinlichkeit zu Versterben abnimmt. Das Odds Ratio gibt das Chancenverhältnis an und kann somit Auskunft über die Stärke des Zusammenhangs geben. Ein Odds Ratio >1, wie beim De Backer-Score von 1,05, gibt an, dass bei Erhöhung des De Backer-Score um eine Einheit, das Risiko zu Versterben um 5 % steigt. Einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Sterblichkeits-Wahrscheinlichkeit zeigt kein Parameter der Mikrozirkulation im untersuchten Patientenkollektiv.

Zur Plausibilitätskontrolle des Regressionsmodells wird die Analyse ebenfalls für den APACHE II-Score durchgeführt, bei dem eine prognostische Aussagekraft als gesichert angesehen werden kann. Erwartungsgemäß zeigt sich eine signifikante Zunahme des Sterblichkeits-Risikos bei einem Anstieg der Punktezahl des APACHE II-Scores (Regressionskoeffizient B=0,12; p=0,03). Eine Erhöhung des APACHE II-Scores um eine Einheit (d.h. einen Punkt), führt zu einer Erhöhung des Sterblichkeits-Risikos um 13 % (OR=1,13).

ROC-Analysen

Tabelle 7: ROC-Analysen zur Untersuchung der Vorhersagewahrscheinlichkeit der 30-Tage-Sterblichkeit durch die einzelnen Mikrozirkulationsparameter

Parameter	**Fläche unter der Kurve (AUC)**	**Signifikanz p=**
TVD_{small} [mm/mm²]	0,78	0,05
TVD_{all} [mm/mm²]	0,74	0,09
PVD_{small} [mm/mm²]	0,50	0,98
PVD_{all} [mm/mm²]	0,51	0,94
PPV_{small} [%]	0,58	0,58
PPV_{all} [%]	0,61	0,45
De Backer-Score [1/mm]	0,66	0,72
MFI	0,74	0,09
APACHE II-Score	0,85	0,02

ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Area under the curve; TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Die ROC-Analysen zur diagnostischen Aussagekraft der einzelnen Mikrozirkulationsparameter bezogen auf die 30-Tage-Sterblichkeit zeigen keine signifikanten Zusammenhänge. Betrachtet wird jeder einzelne Parameter in Bezug auf das Versterben, und als Maß für die Güte des Tests wird die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: Area under the curve) berechnet.

Zur Plausibilitätskontrolle der Berechnungen wird ebenfalls wieder der APACHE II-Score getestet. Auch bei der ROC-Analyse zeigt sich die prognostische Information des APACHE II-Scores (AUC=0,85; p=0,02).

4.3.2 Klinischer Endpunkt Nierenersatztherapie

Binär logistische Regression

Tabelle 8: Untersuchung der Vorhersagewahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb von 30 Tagen durch Mikrozirkulationsparameter mittels binär logistischer Regression

Parameter	**Regressions-Koeffizient B**	**Odds Ratio**	**Signifikanz p=**
TVD_{small} [mm/mm²]	-0,15	0,86	0,42
TVD_{all} [mm/mm²]	-0,24	0,79	0,25
PVD_{small} [mm/mm²]	-0,08	0,93	0,51
PVD_{all} [mm/mm²]	-0,06	0,94	0,57
PPV_{small} [%]	-0,001	1,00	0,97
PPV_{all} [%]	-0,01	0,99	0,72
De Backer-Score [1/mm]	-0,38	0,68	0,18
MFI	-0,15	0,86	0,85
APACHE II-Score	0,16	1,17	0,02

TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb von 30 Tagen zeigt sich mittels binär logistischer Regression keine relevante Vorhersage durch die untersuchten Mikrozirkulationsparameter.

Zur Plausibilitätsprüfung wird die Regressionsanalyse ebenfalls erneut für den APACHE II-Score durchgeführt. Eine Erhöhung des APACHE II-Scores um einen Punkt führt in dem Regressionsmodell zu einer Erhöhung des Risikos, innerhalb von 30 Tagen eine Nierenersatztherapie zu benötigen, um 17 % (OR=1,17; p=0,02).

ROC-Analysen

Tabelle 9: ROC-Analysen zur Untersuchung der Vorhersagewahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie durch die einzelnen Mikrozirkulationsparameter

Parameter	**Fläche unter der Kurve (AUC)**	**Signifikanz p=**
TVD_{small} [mm/mm²]	0,68	0,20
TVD_{all} [mm/mm²]	0,74	0,09
PVD_{small} [mm/mm²]	0,58	0,56
PVD_{all} [mm/mm²]	0,60	0,45
PPV_{small} [%]	0,52	0,87
PPV_{all} [%]	0,59	0,54
De Backer-Score [1/mm]	0,73	0,10
MFI	0,57	0,64
APACHE II-Score	0,88	<0,01

ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Area under the curve; TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Die ROC-Analysen zeigen keine relevante Vorhersagekraft der untersuchten Mikrozirkulationsparameter in Bezug auf die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie innerhalb von 30 Tagen.

Zur Plausibilitätskontrolle wird ebenfalls wieder der APACHE II-Score getestet, für den sich erneut eine signifikante Vorhersagekraft in Bezug auf diesen Endpunkt nachweisen lässt (AUC=0,88; p<0,01).

4.3.3 Klinischer Endpunkt künstliche Beatmung

Binär logistische Regression

Tabelle 10: Untersuchung der Vorhersagewahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung innerhalb von 30 Tagen durch Mikrozirkulationsparameter mittels binär logistischer Regression

Parameter	**Regressions-Koeffizient B**	**Odds Ratio**	**Signifikanz p=**
TVD_{small} [mm/mm²]	0,18	1,20	0,22
TVD_{all} [mm/mm²]	-0,03	0,98	0,68
PVD_{small} [mm/mm²]	-0,09	0,91	0,32
PVD_{all} [mm/mm²]	-0,02	0,80	0,98
PPV_{small} [%]	-0,02	0,98	0,29
PPV_{all} [%]	-0,02	0,98	0,27
De Backer-Score [1/mm]	0,29	1,33	0,15
MFI	-0,07	0,93	0,90
APACHE II-Score	0,28	1,32	<0,01

TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Für die untersuchten Mikrozirkulationsparameter kann im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit einer künstlichen Beatmung innerhalb von 30 Tagen keine relevante Vorhersagekraft mittels binär logistischer Regression ermittelt werden.

Zur Plausibilitätskontrolle wird die Regressionsanalyse ebenfalls erneut für den APACHE II-Score durchgeführt. Eine Erhöhung des APACHE II-Scores um eine Einheit führt in diesem Regressionsmodell zu einer Erhöhung des Risikos, innerhalb von 30 Tagen eine maschinelle Beatmung zu benötigen, um 32 % (OR=1,32; p <0,01).

ROC-Analysen

Tabelle 11: ROC-Analysen zur Untersuchung der Vorhersagewahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung durch die einzelnen Mikrozirkulationsparameter

Parameter	**Fläche unter der Kurve (AUC)**	**Signifikanz**
TVD_{small} [mm/mm²]	0,59	0,36
TVD_{all} [mm/mm²]	0,53	0,33
PVD_{small} [mm/mm²]	0,60	0,31
PVD_{all} [mm/mm²]	0,66	0,12
PPV_{small} [%]	0,58	0,58
PPV_{all} [%]	0,70	0,05
De Backer-Score [1/mm]	0,67	0,10
MFI	0,56	0,58
APACHE II-Score	0,94	<0,001

ROC = Receiver Operating Characteristic; AUC = Area under the curve; TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Die ROC-Analysen zeigen keine relevante Vorhersagekraft der untersuchten Mikrozirkulationsparameter in Bezug auf die Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung innerhalb von 30 Tagen.

Zur Plausibilitätskontrolle wird ebenfalls wieder der APACHE II-Score getestet. Dieser zeigt eine signifikante Vorhersagekraft auch in Bezug auf diesen Endpunkt (AUC=0,94; p<0,001).

4.3.4 Betrachtung von Confoundern

Um mögliche Confounder zu berücksichtigen, wird die logistische Regression nach einfaktorieller Betrachtung (4.3.1-4.3.3) zusätzlich adjustiert unter Berücksichtigung potentieller Störfaktoren wie „Alter“ und „Geschlecht“ sowie „Gerinnungsparameter (D-Dimere, INR, aPTT)“ durchgeführt. Auch bei Hinzunahme dieser Confounder zeigt sich keine prognostische Aussagekraft der Mikrozirkulationsparameter für die untersuchten klinischen Endpunkte (30-Tage-Sterblichkeit, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung).

4.4 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Erkrankungsschwere sowie Schweregrad der Sepsis

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Mikrozirkulationsparametern und der Erkrankungsschwere symbolisiert durch den APACHE II-Score und dem Schweregrad der Sepsis mittels einer Korrelation nach Pearson

Parameter	**APACHE II-Score r=**	**Schweregrad Sepsis r=**
TVD_{small} [mm/mm²]	**0,28**	**0,16**
TVD_{all} [mm/mm²]	**-0,13**	**-0,06**
PVD_{small} [mm/mm²]	**-0,11**	**0,08**
PVD_{all} [mm/mm²]	**-0,01**	**0,20**
PPV_{small} [%]	**-0,09**	**0,13**
PPV_{all} [%]	**-0,17**	**0,15**
De Backer-Score [1/mm]	**0,11**	**0,22**
MFI	**-0,09**	**0,26**

r = Korrelationskoeffizient; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index; p>0,05 für alle Berechnungen

Es zeigt sich kein relevanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und den verschiedenen Mikrozirkulationsparametern.

Ebenso kann, wie in Tabelle 12 dargestellt, kein erkennbarer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Sepsis und den verschiedenen Mikrozirkulationsparametern nachgewiesen werden.

4.5 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Inflammations- sowie Gerinnungslaborparametern

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Mikrozirkulationsparametern und den Inflammations- bzw. Infektionsparametern CRP, Interleukin-6 und Procalcitonin sowie den Gerinnungslaborparametern D-Dimere, INR und aPTT mittels einer Korrelation nach Pearson

Parameter	CRP r=	Interleukin-6 r=	Procalcitonin r=	D-Dimere r=	INR r=	aPTT r=
TVD_{small} [mm/mm²]	**0,07**	**-0,54****	**-0,03**	**0,16**	**0,04**	**0,40***
TVD_{all} [mm/mm²]	**-0,16**	**-0,53****	**-0,08**	**-0,05**	**-0,11**	**0,05**
PVD_{small} [mm/mm²]	**-0,11**	**-0,57****	**-0,00**	**-0,37***	**-0,43***	**-0,06**
PVD_{all} [mm/mm²]	**-0,30**	**-0,53****	**-0,03**	**-0,39***	**-0,34***	**-0,11**
PPV_{small} [%]	**-0,26**	**-0,58****	**0,06**	**-0,38***	**-0,30**	**-0,18**
PPV_{all} [%]	**-0,31**	**-0,58****	**0,03**	**-0,40***	**-0,34***	**-0,24**
De Backer-Score [1/mm]	**-0,22**	**-0,22**	**-0,11**	**-0,03**	**-0,08**	**0,14**
MFI	**-0,31**	**-0,52****	**0,07**	**-0,26**	**-0,35***	**-0,12**

*Zweiseitige Signifikanz: *p < 0,05; **p < 0,01*

r = Korrelationskoeffizient; CRP = C-reaktive Protein; ; aPTT =aktivierte partielle Thromboplastinzeit; TVD = Total vessel density; PVD = Perfused vessel density; PPV = Proportion of perfused vessels; MFI = Microvascular Flow Index

Es können signifikante Zusammenhänge zwischen dem Inflammationsparameter Interleukin-6 und verschiedenen Mikrozirkulationsparametern nachgewiesen werden. Eine mittlere Korrelation zeigen die Parameter TVD_{small} sowie TVD_{all}. Höhere Interleukin-6-Werte korrelieren mit einer Abnahme der Gefäßdichte der kleinen sowie aller Gefäße ($p< 0,01$). Ebenso zeigt sich dieser Zusammenhang bei der perfundierten Gefäßdichte PVD_{small} und PVD_{all} (jeweils $p<0,01$), d.h. eine Zunahme des Interleukin-6-Serumspiegels geht einher mit einer Abnahme der Dichte perfundierter kleiner bzw. aller Gefäße. Dies verhält sich gleichsinnig ebenso für PPV_{small}, PPV_{all} und MFI (jeweils $p<0,01$).

Die Inflammationsparameter CRP und Procalcitonin zeigen dagegen keine erkennbaren Zusammenhänge mit den Mikrozirkulationsparametern.

Bei der Untersuchung der Mikrozirkulation und den Gerinnungsparametern sind ebenfalls Zusammenhänge zu finden. Es zeigt sich eine Assoziation zwischen dem Gerinnungslaborparameter D-Dimer und PVD_{small} sowie $PVD_{all,}$ PPV_{small} und PPV_{all} (jeweils $p< 0,05$): höhere D-Dimer-Serumspiegel gehen einher mit einer Abnahme des Anteils der kleinen perfundierten Gefäße sowie der Gefäßdichte perfundierter Gefäße.

Ebenso korrelieren PVD_{small}, PVD_{all}, PPV_{all} und MFI mit dem Gerinnungsparameter INR (jeweils $p<0,05$). Eine Zunahme des INR-Wertes geht einher mit der Abnahme der Gefäßdichte perfundierter Gefäße und des Anteils aller perfundierten Gefäße.

Es kann zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der TVD_{small} und dem Laborparameter aPTT ($p<0,05$) nachgewiesen werden. Eine Zunahme der partiellen Thromboplastinzeit korreliert negativ mit der Abnahme der Gefäßdichte kleiner Gefäße.

5 Diskussion

5.1 Überblick

Eine Sepsis stellt noch immer eine häufige und lebensbedrohliche Erkrankung dar. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die ambulant erworbene Sepsis zu einem sehr frühen Zeitpunkt detailliert zu beschreiben, um somit in Zukunft eventuelle neue diagnostische Strategien etablieren zu können.

Der Fokus liegt auf der systematischen Erfassung von Organfunktionsstörungen, die sich unter Verwendung innovativer Diagnostika bereits auf der Notaufnahme detektieren lassen, welche sich sonst im Rahmen der Routine-Versorgung jedoch meist dem Nachweis entziehen. In der vorliegenden Arbeit, die eine Teilauswertung von Daten der ProFS^2-Studie darstellt, liegt das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung der Mikrozirkulation. Störungen der Mikrozirkulation können durch verschiedene immunologische Vorgänge ausgelöst werden und zur Gewebehypoxie und damit zur Entstehung eines MODS beitragen [11, 12].

5.2 Methodenkritik

Zur direkten in-vivo Untersuchung der Mikrozirkulation stehen seit einigen Jahren die technischen Verfahren der orthogonalen Polarisationsspektroskopie (OPS) und Seitenstrom-Dunkelfeld-Analyse (Sidestream Darkfield Imaging; SDF) zur Verfügung. Diese nichtinvasiven Untersuchungsmethoden sind als nebenwirkungsfrei zu betrachten, im Bereich der Mundschleimhaut bettseitig anwendbar und wurden im Rahmen von Studien zur Untersuchung von Mikrozirkulationsstörungen bei Sepsis bereits zuvor eingesetzt [39–44].

Dennoch bringen diese Methoden auch Nachteile mit sich. Das Fehlen von standardisierten Untersuchungsbedingungen und Normwerten erschwert die Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse einzelner Studien. Diesem Kritikpunkt versuchte eine Konsensus-Konferenz von Forschern, die sich vor allem im Bereich der Mikrozirkulation und der Videokapillarmikroskopie engagieren, im Jahr 2007 entgegenzuwirken. Es wurden Parameter beschrieben, die eine einheitliche Bestimmung der Mikrozirkulation ermöglichen sollten: Parameter der Gefäßdichte (TVD, PVD, De Backer Score) und der Perfusion (PPV) [48]. Ebenso wurde die Bestimmung des von Boerma et al. entwickelten Microvascular Flow Index empfohlen zur Beschreibung der Blutflussgeschwindigkeit [50]. Ein weiterer Konsens war die Definition der Gefäßdiameter, wobei Gefäße <20 µm als kleine Gefäße definiert wurden. Zudem wurden 5 Kriterien für eine optimale Bildaufnahme vorgeschlagen: 5 bzw. 3 verschiedene Regionen pro Untersuchungsgang, weitgehende Vermeidung

von Druckartefakten, Entfernung von Belägen vor der Untersuchung, adäquate Schärfeeinstellung, sowie qualitativ hochwertige Aufnahme mit einer empfohlenen 5-fach Vergrößerung der humanen sublingualen Mikrozirkulation durch eine entsprechende Linse [48]. Diese Empfehlungen wurden sämtlich in der vorliegenden Studie umgesetzt.

Unterschiedliche Untersuchungsorte können ebenfalls zu verschiedenen Ergebnissen zwischen einzelnen Studien beitragen. Die Mundschleimhaut kann als geeigneter Untersuchungsort betrachtet werden, u.a. da sie leicht zugänglich ist. Für Aussagen über die Mikrozirkulation der inneren Organe ist die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut jedoch nicht uneingeschränkt verwendbar. Creteur et al. untersuchten, inwiefern die sublinguale Mikrozirkulation mit der Durchblutung anderer Organe bei septischen Patienten korreliert. Es wurden zunächst sublinguale pCO_2-Werte und mittels eines Tonometriekatheters gastral gemessene pCO_2-Werte miteinander verglichen. Es zeigte sich hierbei, dass sublingual gemessene Werte durchaus vergleichbar sind mit den gastral gemessenen Werten. Zudem konnten Zusammenhänge zwischen den pCO_2-Werten und den mittels OPS untersuchten Mikrozirkulationsparametern nachgewiesen werden. Eine Abnahme des sublingualen pCO_2 war assoziiert mit einer Zunahme der Kapillarperfusion. Dies lässt vermuten, dass die sublinguale Mikrozirkulation die Durchblutung anderer Regionen des Körpers repräsentieren kann [51]. Dies bestätigte im Jahre 2009 Verdant et al. im Tierversuch. Untersucht wurden die sublinguale und intestinale Mikrozirkulation bei sieben septischen Schweinen mittels der OPS-Technik. Der Schweregrad und zeitliche Verlauf mikrozirkulatorischer Veränderungen ließen sich sublingual und intestinal gleichermaßen abbilden [37]. Jedoch bleiben laut Hasibeder et al. noch Fragen unbeantwortet. Zum Beispiel weist die Zunge als Skelettmuskel Unterschiede in der Sauerstoffverwertung und der Regulation des Blutflusses im Vergleich zu anderen Organen auf [52]. Auch die Ergebnisse von Boerma et al. passen nicht unbedingt zu dem Zusammenhang zwischen sublingual und intestinal gemessener Mikrozirkulation. Bei der Untersuchung septischer Patienten mit einem Enterostoma konnte zu Beginn der Sepsis keine Korrelation zwischen dem sublingual und intestinal gemessenem MFI beobachtet werden. Am Tag 3 der Sepsis zeigte sich ein Zusammenhang beider Regionen, jedoch eher im Sinne einer Normalisierung des Blutflusses nicht zuletzt durch therapeutische Maßnahmen [53].

Bei den eigenen Untersuchungen erfolgt die Messung der Mikrozirkulation im Vestibulum oris der Mundschleimhaut, da Messungen sublingual beim intubierten

Patienten immer mit einem höheren Druck und somit vermindertem Blutfluss verbunden sind [54].

Ein weiterer Nachteil der Mikroskopie-basierten Methoden zur Bestimmung der Mikrozirkulation ist die semiquantitative Auswertung der Messsequenzen. Zudem wirken sich ein hoher zeitlicher Aufwand und die anspruchsvolle und teilweise störanfällige Technik nachteilig aus.

5.3 Beurteilung der Ergebnisse

5.3.1 Patientenkollektiv

Um die frühe Phase der ambulant erworbenen Sepsis untersuchen zu können, erfolgt im Rahmen der ProFS^2-Studie das Screening von geeigneten Studienpatienten bereits in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale). Nach Aufklärung und Studieneinschluss werden von den Patienten demographische und klinische Parameter zum Aufnahmezeitpunkt erhoben und im späteren Verlauf um klinische Endpunkte nach 30 Tagen ergänzt.

Bei 140 Patienten der ProFS^2-Studie bestand während des 30-tägigen Beobachtungszeitraums nach Einschätzung der behandelnden Ärzte eine studienunabhängige Indikation zur Aufnahme auf eine Intensiv- oder Wachstation. Entsprechend des Studienprotokolls sollte die Messung der Mikrozirkulation nur bei diesen als besonders gefährdet zu betrachtenden Patienten durchgeführt werden. Eine Mikrozirkulationsmessung erfolgte letztendlich bei 34 Probanden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (Abbildung 1). Diese Diskrepanz von 106 Patienten erklärt sich aus der Aufnahme der Patienten auf eine Intensiv- oder Wachstation zu einem späteren Zeitpunkt (>96 Stunden) und einer nicht immer gegebenen Durchführbarkeit am Patienten innerhalb von 24 Stunden durch den klinischen Alltag.

Das Gesamtkollektiv der ProFS²-Studie unterscheidet sich nicht vom untersuchten Patientenkollektiv in den demographischen Daten sowie bezüglich Körperkonstitution und verdeutlicht somit die systematische Erfassung der Patienten im genannten Zeitraum mit ambulant erworbener Sepsis. Erst bei Betrachtung klinischer Parameter der Patienten, bei denen eine Mikrozirkulationsmessung durchgeführt wurde (ProFS^2-MZ), zeigen sich wie erwartet als Ausdruck der Krankheitsschwere höhere Score-Werte z.B. APACHE II-Score im Vergleich zum Gesamtkollektiv (ProFS^2). So können auch das vermehrte Auftreten von Komorbiditäten und höhere Blutspiegel der Inflammationsparameter beim untersuchten Patientenkollektiv ProFS^2-MZ beobachtet werden (Tabelle 4).

Der häufigste Infektionsfokus ist sowohl beim Gesamtkollektiv der ProFS^2-Studie als auch bei dem mikrozirkulatorisch untersuchten Teilkollektiv (ProFS^2-MZ) die pneumogene Infektion, gefolgt vom urogenitalen Fokus. Dies entspricht dem Ergebnis der SepNet-Studie, bei der 63 % der Infektionen bei Sepsis, einschließlich schwerer Sepsis und septischem Schock, pneumogen verursacht wurden [55].

5.3.2 Mikrozirkulationsparameter

In der vorliegenden Studie zeigen Patienten mit ambulant erworbener Sepsis am Aufnahmetag im Mittel einen Anteil kleiner perfundierter Gefäße (PPV_{small}) von 68±22 % (N=34). Einen vergleichbaren Wert fanden Edul et al. in ihrer Studie bei Patienten im septischen Schock. Untersucht wurde die quantitative Messung der Mikrozirkulation mittels SDF-Technik und Analysesoftware von Patienten im septischen Schock (N=25) im Vergleich zu gesunden Probanden (N=25). Die PPV_{small} war in dieser Studie mit 100±1 % bei Gesunden im Vergleich zu septischen Patienten mit einem Wert von 78±23 % wesentlich höher. Verdeutlicht wurde hiermit ein reduzierter Anteil kleiner perfundierter Gefäße bei septischen Patienten im Vergleich zu Gesunden. Dies zeigte sich ebenso für die Gefäßdichte kleiner perfundierter Gefäße (PVD_{small}). Bei Edul et al. wiesen die septischen Patienten eine gegenüber gesunden Probanden (PVD_{small} 16,6±1,6 mm/mm^2) reduzierte PVD_{small} von 13,2±4,4 mm/mm^2 auf. Diese Gefäßdichte ist vergleichbar mit dem Wert der vorliegenden Studie (PVD_{small} 10,9±3,8 mm/mm^2) [56]. Eine Aussage über die Tendenz der vorliegenden Messergebnisse lässt sich trotz der Nutzung derselben Technik nicht eindeutig treffen. Zum einen liegen dem Studienprotokoll folgend keine eigenen Daten für gesunde Probanden zum Vergleich vor und zum anderen wurde die Mikrozirkulation im Gegensatz zu Edul et al. im Vestibulum oris gemessen. Andere Studien wie De Backer et al. 2002, die ebenfalls eine reduzierte perfundierte Gefäßdichte bei Patienten mit einer schweren Sepsis (N=50) im Vergleich zu gesunden Probanden (N=10) fanden, liefern auf Grund der Messung mittels der OPS-Technik als Vorgängermethodik der SDF-Technik keine vergleichbaren Absolutwerte zur vorliegenden Arbeit [39]. Der in der eigenen Untersuchung bestimmte Microvascular Flow Index bildet mit 2,3 (1,8-2,7) einen überwiegend trägen, aber anhaltend gerichteten Blutfluss bei Patienten (N=34) mit ambulant erworbener Sepsis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ab [48]. Ähnliche Werte lieferten De Backer et al. mit ihrer Arbeit im Jahre 2013. Bei einer Auswertung von Daten bereits publizierter Studien, die die Mikrozirkulation bei Patienten mit schwerer Sepsis untersuchten, ergab sich ein MFI von 2,0 (1,8-2,5) für alle untersuchten Patienten (N=204) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis [41]. Ebenso zeigten Ruiz und Mitarbeiter bei der Untersuchung

septischer Schockpatienten (N=12) vor Beginn einer Hoch-Volumen-Hämodiafiltration einen vergleichbar reduzierten MFI (2,2 (1,6-2,3)) [57].
Ein ähnliches Ergebnis wie die vorliegende Arbeit erzielten Filbin et al. mit ihrer Studie. Sie konnten keine Unterschiede der Mikrozirkulationsparameter zwischen Patienten mit ambulant erworbener Sepsis (N=63) und nicht-infektiösen stationär aufgenommenen Patienten (N=43) finden. Die Messung der Mikrozirkulation erfolgte ebenfalls mithilfe der SDF-Technik am Tag der stationären Aufnahme in einer Notaufnahme. Dennoch weichen die angegebenen Absolutwerte von den hier erhobenen Mikrozirkulationsparametern ab. Es läßt sich anhand der publizierten Informationen dabei leider nicht klären, ob der Messort der zitierten Arbeit mit dem der eigenen Untersuchungen übereinstimmt. Zudem wurden bei Filbin et al. diejenigen Patienten, die sich im Schock befanden, ausgeschlossen. Somit ergeben sich Patientenkollektive unterschiedlicher Krankheitsschwere im Vergleich zur vorliegenden Studie: der Median des SOFA-Scores betrug 1 (0-2) bei infektiösen und 0 (0-1) bei nicht-infektiösen Patienten, im Vergleich liefert das eigene Studienkollektiv im Mittel einen SOFA-Score von 8,2±4,4 [58].

Betrachtet man die Mikrozirkulationsparameter in Hinblick auf die 30-Tage-Sterblichkeit, so zeigen überlebende Patienten am Aufnahmetag tendenziell einen höheren Anteil kleiner perfundierter Gefäße von 77 (61-84) % im Vergleich zu versterbenden Patienten mit einer PPV_{small} von 59 (24-89) %. Dies ist vergleichbar mit Werten von De Backer et al. mit einer PPV_{small} der Überlebenden von 71 (65-78) % (N=122) im Vergleich zu Versterbenden von 50 (40-66) % (N=130). Als klinischer Endpunkt wurde in dieser Studie jedoch die Letalität auf einer Intensivstation definiert [41]. Dieser Trend einer Reduktion der Perfusion bei Versterbenden lässt sich auch für PVD und MFI abbilden, auf andere Parameter (TVD, De Backer-Score) dagegen nicht. Insgesamt sind diese Unterschiede der Mikrozirkulationsparameter für Überlebende und Versterbende sowohl am Aufnahmetag als auch nach 96 Stunden in der eigenen Untersuchung sehr gering und von fraglicher Relevanz.

Ausgehend von früheren Studien, die bereits frühe Veränderungen der Mikrozirkulation in der Sepsis postulierten [42, 43], lag der Fokus auf der Untersuchung der frühen Phase der ambulant erworbenen Sepsis. Trzeciak et al. untersuchten die Mikrozirkulation mittels OPS bei septischen Patienten (N=26) innerhalb der ersten 6 Stunden nach Initiierung einer *Early Goal-Directed Therapy* (EGDT). Es zeigten sich in dieser frühen Phase der Sepsis mikrozirkulatorische Einschränkungen bei Patienten, die innerhalb des Krankenhausaufenthaltes verstarben, im Vergleich zu denen, die überlebten [42]. Derartige Veränderungen zwischen Überlebenden und Versterbenden

können in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht nachgewiesen werden, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass es sich bei der Messung innerhalb von 6 Stunden nach Initiierung einer EGDT und dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme, zu welchem das vorliegende Studienkollektiv untersucht wurde, um unterschiedliche Messzeitpunkte handelt. Zudem wurde bei Trzeciak et al. die Krankenhausletalität und nicht die 30-Tage-Sterblichkeit als klinischer Endpunkt definiert.

5.3.3 Vorhersage klinischer Endpunkte durch Mikrozirkulationsparameter

Mikrozirkulatorische Störungen gehen laut Literaturangaben einher mit dem Auftreten eines Multiorganversagens und einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer Sepsis [40–43]. Diesen Ergebnissen folgend, wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob mittels Messung der Mikrozirkulation und somit der Diagnostik einer Dysfunktion der Endstrombahn eine Voraussage über die Prognose der Patienten möglich ist. Zum einen wurde dies direkt anhand der 30-Tage-Sterblichkeit beurteilt. Jedoch auch das Auftreten eines akuten dialysepflichtigen Nieren- oder beatmungspflichtigen Lungenversagens sind relevante klinische Ereignisse bei septischen Patienten [59–61], welche im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht wurden.

Die durchgeführten binär logistischen Regressionen und ROC-Analysen sollten diejenigen Mikrozirkulationsparameter identifizieren, die prognostische Rückschlüsse in Bezug auf das Auftreten der genannten klinischen Endpunkte gestatten. Bei De Backer et. al zeigte sich der perfundierte Anteil der kleinen Gefäße als stärkster unabhängiger Prädiktor für die Mortalität auf der Intensivstation, die Fläche unter der Kurve für PPV_{small} betrug 0,82 [41]. Bei der eigenen Untersuchung ergibt sich für diesen Parameter jedoch lediglich eine AUC von 0,58; statistische Signifikanz kann nicht nachgewiesen werden. Einschränkend muss festgehalten werden, dass De Backer und Mitarbeiter die Letalität auf der Intensivstation und nicht wie in der vorliegenden Arbeit die 30-Tage-Sterblichkeit untersuchten. Zudem betrachtet die vorliegende Studie nicht ausschließlich Patienten mit einer schweren Sepsis, sondern ebenso Patienten mit einer unkomplizierten Sepsis oder im septischen Schock. Außerdem zogen De Backer et al. Messungen der Mikrozirkulation zu unterschiedlich späten Messzeitpunkten (innerhalb der ersten 24 Stunden oder später als 48 Stunden nach Beginn der schweren Sepsis) in ihre Berechnung ein, während die $ProFS^2$-MZ ausschließlich die Messung zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei der ROC-Analyse betrachtet.
Einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Sterblichkeit oder auch für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder künstlichen Beatmung zeigte in der vorliegenden Studie keiner der analysierten Mikrozirkulationsparameter.

Die Berücksichtigung von vermuteten Störgrößen wie Geschlechtsunterschiede [62] oder Altersabhängigkeiten [63] verbesserten die prognostische Aussagekraft der einzelnen mikrozirkulatorischen Parameter nicht.

Der APACHE II-Score ist ein etabliertes Klassifikationssystem zur Einschätzung des Schweregrades einer Erkrankung und gestattet bekanntermaßen eine Abschätzung der Prognose von Intensivpatienten, er wurde deshalb im Rahmen der eigenen Auswertungen u.a. zur Überprüfung der Plausibilität der Daten herangezogen [13]. Es wurden binär logistische Regressionsanalysen und ROC-Analysen ebenfalls für den APACHE II-Score durchgeführt. Dieser zeigte durchweg signifikante Voraussagen für die klinischen Endpunkte 30-Tage-Sterblichkeit, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Beatmungspflicht. Mit einer AUC von 0,85 (p=0,02) des APACHE II-Scores für die 30-Tage-Sterblichkeit zeigt er ähnlich gute Werte wie eine Studie, die den APACHE II-Score auf einer deutschen Intensivstation an 531 Patienten untersuchte. Hinsichtlich der Diskriminationsfähigkeit des APACHE II-Scores zwischen Überlebenden und Versterbenden mittels ROC-Kurven zeigte sich in der zitierten Arbeit zum Bezugspunkt Krankenhaus-Letalität eine AUC von 0,86 und für die Intensivstations-Letalität eine AUC von 0,93 [64]. In einer Arbeit von Hantke et al. wurde die Fläche unter der Kurve für Patienten mit einem SIRS (N=368), einer Sepsis (N=53) sowie im septischen Schock (N=70) getrennt berechnet: für Patienten mit einem SIRS oder einer Sepsis fand sich eine AUC von 0,72, wohingegen Patienten im septischen Schock eine AUC von 0,74 aufwiesen [65].

5.3.4 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Erkrankungsschwere sowie Schweregrad der Sepsis

Im Rahmen der Sepsis treten Störungen der Mikrozirkulation auf [26]. Dem pathophysiologischen Verständnis folgend ist anzunehmen, dass Patienten mit steigender Erkrankungsschwere zunehmend Einschränkungen auf der Ebene der Mikrozirkulation präsentieren. Im Umkehrschluss könnte zudem angenommen werden, dass Patienten mit Mikrozirkulationsstörungen verschiedener Ursachen wiederum Organdysfunktionen entwickeln und somit schwerer erkranken. Hernandez et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Mikrozirkulation und der Ausprägung von Organdysfunktionen (APACHE II-Score, SOFA-Score) von Patienten im septischen Schock (N=122). Ermittelt wurde die perfundierte Gefäßdichte (PVD). Bei den Patienten, die dem Quartil mit dem niedrigsten PVD angehörten, fanden sich die größten Scorewerte als Ausdruck der ausgeprägtesten Erkrankungsschwere. Die Autoren schlussfolgerten, dass schwere mikrozirkulatorische Perfusionsstörungen assoziiert sind mit Organdysfunktionen [66]. Dieser Annahme folgend, wurde in der

vorliegenden Studie untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsschwere und den verschiedenen Mikrozirkulationsparametern nachweisen läßt. Es kann für den APACHE II-Score als Ausdruck der Erkrankungsschwere jedoch kein überzeugender Zusammenhang zu den erhobenen Mikrozirkulationsparametern gefunden werden. Ein Erklärungsansatz könnten die insgesamt als gering einzuschätzenden Unterschiede der Mikrozirkulationsparameter zwischen den einzelnen Patientengruppen im betrachten Studienkollektiv sein.

Ebenfalls ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Studie lieferten auch Jian und Mitarbeiter, die untersuchten, ob die Schwere der Sepsis einen Einfluss auf die Mikrozirkulation hat. 65 Patienten einer Intensivstation wurden getrennt nach dem Schweregrad der Sepsis mikrozirkulatorisch mittels SDF beobachtet. Patienten, die eine Sepsis aufwiesen (N=30), zeigten im Vergleich zu Patienten mit schwerer Sepsis (N=35) keine Unterschiede hinsichtlich der Parameter PVD, PPV und MFI; im Vergleich zu gesunden Probanden (N=30) hingegen waren die PPV und der MFI signifikant reduziert [67]. Dies entspricht insofern der Datenlage der vorliegenden Arbeit, als sich auch hier kein relevanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Sepsis und den verschiedenen Mikrozirkulationsparametern zeigen lässt.

5.3.5 Zusammenhang zwischen Mikrozirkulation und Laborparametern

Neben den genannten Untersuchungen wurden auch Zusammenhänge zwischen der Mikrozirkulation und Inflammations- bzw. Gerinnungslaborparametern analysiert. Dies erfolgte, um zu untersuchen, ob zwischen dem Ausmaß der Infektion bzw. Inflammation oder Störungen des Gerinnungssystems und der Ausprägung der Mikrozirkulation ein Zusammenhang besteht.

Inflammations- und Infektionslaborparameter

Die biochemischen Marker CRP, IL-6 und PCT zeigen bekanntermaßen erhöhte Serumspiegel bei septischen Patienten [68]. Einen Zusammenhang zwischen den genannten Laborparametern und den einzelnen mittels SDF-Technik gemessenen Mikrozirkulationsparametern zeigt sich für das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6. Die Laborparameter CRP und PCT dagegen bilden diesen Zusammenhang nicht ab. Die Daten belegen, dass eine Erhöhung des IL-6 mit einer Einschränkung der Mikrozirkulation einhergeht. Interleukin-6 gilt in der Literatur als Sepsismarker, dessen Plasmakonzentrationen mit dem Schweregrad und der Prognose von Patienten mit einer Sepsis korrelieren [69]. Unter anderem vom aktivierten Endothel selbst produziert, gilt es auch als Marker der Endothelzellfunktion und könnte hier zum genannten frühen Messzeitpunkt eine ungünstige

Endothelaktivierung anzeigen [70]. Vor diesem Hintergrund kann es als überraschend angesehen werden, dass sich für CRP und PCT keine Assoziation mit der Mikrozirkulation nachweisen lässt, zumal insbesondere CRP und IL-6 als Inflammationsparameter pathophysiologisch eng gekoppelt sind: Interleukin-6 vermittelt in der Akut-Phase-Reaktion die Synthese des C-reaktiven Proteins [71]. PCT hingegen gilt vornehmlich als Infektionsmarker, der vor allem bakterielle Infektionen anzeigt [72].

Gerinnungslaborparameter

Im Rahmen einer Sepsis kann eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ausgelöst werden, welche zur Bildung von Mikrothromben auf der Ebene der Endstrombahn führen kann. Es kann durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten darauffolgend eine hämorrhagische Diathese resultieren (Verbrauchskoagulopathie) [73]. Folglich wurde der Zusammenhang zwischen der Mikrozirkulation und Gerinnungslaborparametern untersucht. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Gerinnungslaborparameter D-Dimer und PVD_{small}, PVD_{all}, PPV_{small} und PPV_{all} ($p < 0,05$). Höhere D-Dimere, die im Sinne einer Gerinnungsaktivierung ansteigen [74], gingen einher mit einer Abnahme des Anteils der perfundierten Gefäße sowie der Gefäßdichte perfundierter Gefäße. Dieser Zusammenhang einer verminderten Perfusion und Gefäßdichte auf mikrozirkulatorischer Ebene und erhöhten D-Dimeren erscheint plausibel, zumal D-Dimere in der Regel bei einer disseminierten intravasalen Gerinnung erhöht sind. Es konnte ebenso ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Gerinnungsparameter INR und aPTT (als Hinweis für einen vermehrten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren [75]) und einer Einschränkung der Mikrozirkulation beobachtet werden. Die vorliegende Untersuchung bestätigt somit den vermuteten Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörungen und Störungen auf der Ebene der Endstrombahn.

5.4 Limitationen der Studie

Es existieren neben Einschränkungen durch die Messmethodik auch andere Limitationen der vorliegenden Studie. Die Selektion der Patienten, die auf eine Wach- oder Intensivstation verlegt wurden, basierte studienunabhängig auf der klinischen Einschätzung des jeweils diensthabenden Arztes und folgte somit keinen exakt definierten Kriterien, was zu einer gewissen Heterogenität des untersuchten Patientenkollektivs beigetragen haben könnte. Zudem war die Pharmakotherapie der eingeschlossenen Patienten nicht im Studienprotokoll festgelegt, wodurch Auswirkungen auf die Messergebnisse resultieren könnten, da bekanntlich verschiedene Pharmakotherapien einen Effekt auf die Mikrozirkulation ausüben

können [76, 77]. Trotz des frühzeitigen Messungszeitpunktes ist eine derartige Beeinflussung der Messergebnisse nicht auszuschließen. Die Messung mittels SDF erfolgte, angelehnt an die durch die Konsensuskonferenz empfohlenen Kriterien der optimalen Bildaufnahme, in einem möglichst standardisierten Messverfahren. Messfehler durch Druckartefakte oder Sequenzen unterschiedlicher Bildqualität sind jedoch vor allem bei beatmeten Patienten nicht immer vermeidbar. Das Auffinden desselben Gefäßbettes zur Verlaufsbeurteilung der Mikrozirkulation ist in der Messpraxis nicht möglich, was die Beurteilung von Verlaufsuntersuchungen naturgemäß erschwert.

Eine weitere Schwäche stellt die untersucherbedingte Variabilität bei Messungen sowie der Auswertung der Videosequenzen dar. Durch die Auswertung der Filmsequenzen anhand eines entsprechenden Algorithmus wurde versucht, in der vorliegenden Arbeit den subjektiven Faktor zu reduzieren, was jedoch niemals vollständig gelingen kann. Ebenso zeigten Boerma et al. für die Bestimmung des MFI sowohl eine hohe Inter- als auch Intraobservervariabilität mit Kappa-Werten von 0,85 (0,79-0,91) und 0,78 (0,67-0,89) [50]. Des Weiteren verschleierte möglicherweise auch die begrenzte Patientenanzahl Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern.

5.5 Bedeutung für die Klinik und Ausblick

Die vorliegende Arbeit hatte den Anspruch, die Mikrozirkulation in der Frühphase der ambulant erworbenen Sepsis mittels der SDF-Technik quantitativ zu erfassen und ihre prognostische Bedeutung zu eruieren. Sie sollte den Stellenwert der Mikrozirkulationsmessung als mögliches innovatives Diagnostikum in der Notaufnahme evaluieren.

Auf Grund der vorliegenden Daten erscheint die Nutzung der SDF-Technik in der Notaufnahme als nichtinvasives Verfahren zur Detektion gefährdeter Sepsis-Patienten jedoch als nicht generell empfehlenswert. Prognostische Aussagen im Sinne einer Risikostratifizierung sind in den eigenen Untersuchungen aus den Parametern der Mikrozirkulation zu diesem Zeitpunkt nicht ableitbar, wohingegen der APACHE II-Score erwartungsgemäß eine Prognoseabschätzung im untersuchten Patientenkollektiv gestattet.

Trotz der in verschiedenen Studien gewonnenen Informationen über die Veränderungen der Mikrozirkulation während der Sepsis besteht weiterer Forschungsbedarf. Eine aktuelle multizentrische prospektive Prävalenzstudie hat das Ziel, den Zusammenhang sublingualer Mikrozirkulationsstörungen und der Krankheitsschwere zu untersuchen sowie die Prävalenz mikrozirkulatorischer Veränderungen von Intensivpatienten zu ermitteln [78]. Ein umfassenderes Wissen zur

Mikrozirkulation könnte weitere Therapieansätze hervorbringen, welche nach erfolgter Evaluation die Prognose septischer Patienten verbessern könnten.

6 Zusammenfassung

Die Sepsis stellt trotz des medizinischen Fortschritts nach wie vor eine häufige und lebensbedrohliche Erkrankung dar. Verschiedene Organsysteme sind betroffen von immunologischen Vorgängen der systemischen Inflammationsreaktion (SIRS) und der antiinflammatorischen Reaktion (CARS). Die resultierenden Störungen der Körperfunktionen können die Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) begünstigen und somit zum Tod des Patienten führen. Die Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren verursacht auch eine Dysfunktion der Mikrozirkulation, welche durch Perfusionsstörungen gekennzeichnet ist, zur Gewebehypoxie führt und zum MODS beiträgt.

Das Hauptaugenmerk der Studie „Prognose der frühen Sepsis^2 (ProFS^2)“ lag auf der prospektiven Erfassung von Organdysfunktionen in der Frühphase der ambulant erworbenen Sepsis. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, als Teilauswertung der ProFS^2-Studie, den Zusammenhang zwischen der Mikrozirkulation bei stationärer Aufnahme und den klinischen Endpunkten 30-Tage-Sterblichkeit, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sowie Beatmungspflicht zu untersuchen.

Im Zeitraum vom 10.01.2011-10.01.2012 wurden alle Patienten (≥ 18 Jahre), die sich in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit einer ambulant erworbenen Sepsis vorstellten (Verdacht/Nachweis einer Infektion sowie ≥2 SIRS-Kriterien), nach schriftlichem Einverständnis in die ProFS^2-Studie eingeschlossen. Bei einer Subgruppe von Patienten, die nach klinischer Einschätzung des diensthabenden Arztes auf eine Intensiv- oder Wachstation verlegt wurden, erfolgte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und nach 96 Stunden die nichtinvasive Mikrozirkulationsmessung mittels der Sidestream Darkfield Imaging-Methode (SDF), einer Technik, die der Videokapillarmikroskopie angehört. Erhoben wurden Parameter der Gefäßdichte (TVD, PVD, De Backer-Score) sowie der Gefäßdurchblutung (PPV, MFI). Diese Betrachtung erfolgte sowohl für alle Gefäße („all“) als auch nur für kleine Gefäße („small“, <20 µm Gefäßdurchmesser).

Aus dem Gesamtkollektiv der ProFS^2-Studie (N=341) mit einer ambulant erworbenen Sepsis wurde bei der oben genannten Subgruppe von Patienten, die auf eine Wach- oder Intensivstation verlegt wurden, am Aufnahmetag (N=34) und nach 96 Stunden (N=17) eine Mikrozirkulationsmessung erfolgreich durchgeführt. Die untersuchten Patienten (N=34) unterschieden sich erwartungsgemäß vor allem durch eine höhere Krankheitsschwere vom ProFS^2-Gesamtkollektiv, des Weiteren waren sie

gekennzeichnet durch höhere Inflammationslaborparameter sowie gehäuftes Auftreten von Komorbiditäten.

Mit Hilfe der gewählten Technik (SDF) lässt sich die Mikrozirkulation quantitativ erfassen. Die beschriebenen Mikrozirkulationsparameter liefern vergleichbare Werte zu anderen Studien, die ebenfalls septische Patienten mittels dieser Methode untersuchten. Der Microvascular Flow Index beschreibt die mikrozirkulatorische Situation des untersuchten Studienkollektivs als einen trägen, aber anhaltend gerichteten Blutfluss. Die Mikrozirkulationsparameter zeigen zwischen überlebenden und versterbenden Patienten sowohl am Aufnahmetag als auch nach 96 Stunden sehr geringe Unterschiede, deren Relevanz kritisch zu hinterfragen ist.

Von den untersuchten Mikrozirkulationsparametern erweist sich keiner als geeignet, relevante Rückschlüsse auf das Auftreten der klinischen Endpunkte zu gestatten: ein signifikanter Einfluss auf die 30-Tage-Sterblichkeit, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder einer künstlichen Beatmung ist für keinen Mikrozirkulationsparameter nachweisbar. Auch die Berücksichtigung von möglichen Confoundern wie Geschlecht oder Alter steigern die prognostische Aussagekraft nicht. Zur Plausibilitätsprüfung der erhobenen Daten wurde ebenfalls der etablierte APACHE II-Score untersucht. Dieser zeigt, anders als die Mikrozirkulationsmessungen, erwartungsgemäß eine gute Vorhersagekraft in Bezug auf die untersuchten Endpunkte.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der Mikrozirkulation mit Laborparametern findet sich eine signifikante Korrelation von verschiedenen Mikrozirkulationsparametern mit der Ausprägung von IL-6 sowie den Gerinnungsparametern D-Dimere, INR und aPTT: eine Erhöhung sowohl des IL-6 als auch der Gerinnungsparameter geht mit einer Verschlechterung der Mikrozirkulation einher. IL-6 als Marker der Endothelfunktion scheint hier zum genannten frühen Messzeitpunkt eine ungünstige Aktivierung des Endothels anzuzeigen. Die genannten Gerinnungsparameter sind im Rahmen eines vermehrten Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren im Sinne einer Vorstufe einer disseminierten intravasalen Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie erhöht und zeigen somit eine mögliche Störung auf der Ebene der Endstrombahn an.

In der Frühphase der ambulant erworbenen Sepsis lässt sich mittels der SDF-Messung beim untersuchten Patientenkollektiv die Mikrozirkulation quantitativ erfassen, ohne jedoch prognostisch relevante Aussagen treffen zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Bone RC (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. CHEST 101: 1644
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit Care Med 31: 1250–1256
3. Müller-Werdan U, Schuster H, Werdan K (eds) (2005) Sepsis und MODS. 4. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer, Heidelberg, pp. 5-10; 63
4. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa Ml, Hoang P, Cohen Y (2004) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. Crit Care Med 32: 1166–1169
5. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (2010) "Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis" Gültigkeit: 01.02.2015 http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Informationen+fuer+Mediziner/Leitlinien [Abrufdatum 17.02.2014]
6. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med 24: 680–684
7. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall J (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 28: 108–121
8. Brunkhorst FM (2006) Epidemiologie, Ökonomie und Praxis - Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudie des Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet). Anasthesiol Intensivmed Notfal 41: 43–44
9. Engel C, Brunkhorst FM, Löffler M, Reinhart K (2007) Diagnose und Epidemiologie der Sepsis. Med Welt 58: 307–310
10. Hotchkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2: 138–150
11. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K (2006) Sepsis. Anaesthesist 55: 835–845
12. Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. Nature 420: 885–891
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 13: 818–829
14. Nyström PO, Bax R, Dellinger EP, Dominioni L, Knaus WA, Meakins JL, Ohmann C, Solomkin JS, Wacha H, Wittmann DH (1990) Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, stratification, and outcome for trials on intrabdominal infection. Worl J Surg 14: 148–158
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, 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: 707–710

16. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J, and the Geneva Sepsis Network (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. Am J Respir Crit Care Med 164: 396–402
17. Shaw AC (1991) Serum C-reaktives protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. J Clin Pathol 44: 596–599
18. Verdant C, De Backer D (2005) How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. Curr Opin Crit Care 11: 240–244
19. Lüllmann-Rauch R (2006) Taschenlehrbuch Histologie, 2. komplett überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart, pp. 245-250
20. Knotzer H, Hasibeder W (2008) Mikrozirkulation beim Intensivpatienten. Von der Physiologie zur Klinik. Anaesthesist 57: 151–164
21. Hoffmann J, Fertmann J, Schick K, Mauer M, Wirsching K, Vollmar B, Menger M, Jauch K (2006) Organversagen Mikrozirkulation: Diagnostik und therapeutische Konsequenzen. Dtsch med Wochenschr 131: 2489–2492
22. Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. Crit Care Med 9: 13–19
23. Bauer A, Bruegger D, Christ F (2005) Microcirculatory monitoring of sepsis. Anaesthesist 54: 1163–1175
24. Trappe U, Riess H (2005) Pathophysiologische Grundsätze bei Sepsis. Hämostaseologie 25: 175–182
25. Elbers PW, Ince C. (2006) Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. Crit Care Med 10: 221
26. De Backer D, Cortes DO, Donadello K, Vincent JL (2014) Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. Virulence (Virulence) 5: 73–79
27. Weigand MA, Bardenheuer HJ, Böttiger BW (2003) Clinical management of patients with sepsis. Anaesthesist 52: 3–22
28. Crouser ED (2004) Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. Mitochondrion 4: 729–741
29. Ferrari M, Jung C, Lauten A, Pfeifer R, Figulla H (2011) Diagnostik von Mikrozirkulationsstörungen bei Schockpatienten. Dtsch Med Wochenschr (DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift) 136: 1009–1013
30. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL (1996) Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 171: 221–226
31. De Backer D, Donadello K, Cortes DO (2012) Monitoring the microcirculation. J Clin Monit Comput 26: 361–366
32. Marik PE (2001) Sublingual capnography: A clinical validation study. CHEST 120: 923–927
33. Droog EJ, Steenbergen W, Sjöberg F (2001) Measurement of depth of burns by laser Doppler perfusion imaging. Burns 27: 561–568
34. Christ F, Bauer A, Brügger D, Niklas M, Gartside IB, Gamble J (2000) Description and validation of a novel liquid metal-free device for venous congestion plethysmography. J Appl Physiol 89: 1577–1583

35. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. Nat Med 3: 1209–1213

36. Ince C (2005) Sidestream dark field imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. Crit Care Med 9: P72

37. Verdant CL, Backer D de, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, Rodriguez H, Pries AR, Vincent J (2009) Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: A quantitative analysis*. Crit Care Med 37: 2875–2881

38. Scardina GA, Ruggieri A, Messina P (2009) Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review. J Oral Science 51: 1–10

39. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 166: 98–104

40. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med 32: 1825–1831

41. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL (2013) Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. Impact of time of assessment and relationship with outcome. Crit Care Med 41: 791–799

42. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM (2007) Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. Ann Emerg Med 49: 88–98.e2

43. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM (2010) Early microvascular changes in in sepsis and severe sepsis. Shock 33: 387–391

44. Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger PR, Ryan AC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM (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: 2210–2217

45. http://www.microvisionmedical.com [Abrufdatum 08.03.2014]

46. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezener R, Merzs J, Ince C (2007) Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. Opt Express 15: 15101–15114

47. Dobbe JGG (2007) Automated Vascular Analysis Version 3.0. User Manual

48. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I, Ince C (2007) How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. Crit Care Med 11: R101

49. Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) Logistische Regression. Dtsch med Wochenschr 132: e33–e35

50. Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PHJ, Spronk PE, Ince C (2005) Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. Crit Care 9: R601-R606

51. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL (2006) Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. Intensive Care Med 32: 516–523

52. Hasibeder W, Knotzer H, Friesenecker B, Dünser M (2006) Comment on “Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients” by Creteur et al. Intensive Care Med 32: 1665–1666

53. Boerma EC, van der Voort PHJ., Spronk PE, Ince C (2007) Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis*. Crit Care Med 35: 1055–1060

54. Wimmer RJ (2011) Untersuchungen zur Mikrozirkulation mit OPS-Gefäßmikroskopie bei Patienten im kardiogenen Schock. Diss., Halle (Saale),

55. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 33: 606–618

56. Edul VK, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A (2012) Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*. Crit Care Med 40: 1443–1448

57. Ruiz C, Hernandez G, Godoy C, Downey P, Andresen M, Bruhn A (2010) Sublingual microcirculatory changes during high volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. Crit Care 14: R170

58. Filbin MR, Hou PC, Massey M, Barche A, Kao E, Bracey A, Skibsted S, Chang Y, Shapiro NI, Jones AE (2014) The microcirculation is preserved in emergency department low-acuity sepsis patients without hypotension. Acad Emerg Med 21: 154–162

59. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H (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: 904–909

60. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342: 1301–1308

61. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaieski DF, Lyon S, Miltiades AN, Goyal M, Fuchs BD, Bellamy SL, Christie JD (2013) The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency Department with severe sepsis. Shock 40: 375–381

62. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F (1998) Gender differences in human sepsis. Arch Surg 133: 1200–1205

63. Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006) The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. Crit Care Med 34: 15–21

64. von Bierbrauer A, Riedel S, Cassel W, von Wichert P (1998) Validierung des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Scoringsystems. Und Vergleich mit APACHE II auf einer deutschen Intensivstation (Validation of the acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III scoring system and comparison with APACHE II in German intensive care units). Anaesthesist 47: 30–38

65. Hantke M, Holzer K, Thöne S, Schmandra T, Hanisch E (2000) Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder.Beziehung zu MOD- und APACHE-II-Score. Chirurg 71: 1270–1276

66. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edul VK, Ruiz C, Castro R, Pozo MO, Pedreros C, Veas E, Fuentealba A, Kattan E, Rovegno M, Ince C (2013) Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. J Crit Care 28: 538.e9–538.e14

67. Zhao MY, Li A, Zuang HZ, Dong L, Li J, Liu C, Weng YB, Zhang SW, Duan ML (2012) The clinical significance of determining the severity and prognosis by monitoring the changes in sublingual microcirculation in patients with severe sepsis. Chin Crit Care Med 24: 158–161

68. Oberhoffer M, Vogelsang H, Rußwurm S, Hartung T, Reinhart K (1999) Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. Clin Chem Lab Med 37: 363–368

69. Wakefield CH, Barclay GR, Fearoon KCH, Goldie AS, Ross JA, Grant IS, Ramsay G, Howie JC (1998) Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis. Brit J Surg 85: 818–825

70. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL (2002) Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. J Surg Res 104: 118–123

71. Volanakis J (2001) Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 38: 189–197

72. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 39: 206–217

73. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M (2010) Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. Mediterr J Hematol Infect Dis 2: 2010024

74. Jaimes FA, De La Rosa G, Valencia ML, Arango CM, Gomez CI, Garcia A, Ospina S, Osorno SC, Henao AI (2013) A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis. BMC Anesthesiology 13: 23

75. Levi M (2014) Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Int Jnl Lab Hem (International Journal of Laboratory Hematology) 36: 228–236

76. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, Chierego ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. Intensive Care Med 36: 949–955

77. Büchele G, Silva E, Ospina-Tascon G, Vincent JL, De Backer D (2009) Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock*. Crit Care Med 37: 1341–1347

78. Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, Pearse RM, Bakker J, Ince C (2012) Study design of the microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients (microSOAP): An international multicenter observational study of sublingual microcirculatory alterations in intensive care patients. Crit Care Res Pract 2012: 1–7

8 Thesen

1. Mit Hilfe der Seitenstrom-Dunkelfeld-Analyse (Sidestream Darkfield Imaging; SDF), einer Methode der Videokapillarmikroskopie, lässt sich bei Patienten in der Frühphase der ambulant erworbenen Sepsis die Mikrozirkulation quantitativ erfassen.
2. Die Mikrozirkulationsparameter des betrachteten Patientenkollektivs liefern vergleichbare Werte zu anderen Studien, die ebenfalls septische Patienten mittels dieser Technik untersucht haben.
3. Patienten mit einer ambulant erworbenen Sepsis, die 30 Tage überleben, zeigen im Vergleich zu Patienten, die innerhalb dieser 30 Tage versterben, nur sehr geringe Unterschiede auf der Ebene der Mikrozirkulation am Tag der stationären Aufnahme; die klinische Relevanz dieser Unterschiede erscheint fraglich.
4. Auch im Zeitverlauf nach 96 Stunden finden sich keine relevanten Unterschiede zwischen überlebenden und später versterbenden Patienten.
5. Von den untersuchten Mikrozirkulationsparametern erweist sich keiner als geeignet, relevante Rückschlüsse auf das Auftreten der klinischen Endpunkte 30-Tage-Sterblichkeit, Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung zu gestatten.
6. Der etablierte APACHE II-Score zeigt, anders als die Mikrozirkulations-messungen, erwartungsgemäß eine gute Vorhersagekraft in Bezug auf die untersuchten Endpunkte.
7. Es existiert beim untersuchten Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen der Mikrozirkulation und dem Schweregrad der Erkrankung (APACHE II-Score) oder dem Schweregrad der Sepsis.
8. Erhöhte Werte des Inflammationsparameters Interleukin-6 gehen einher mit einer verminderten Perfusion sowie einer Abnahme der Gefäßdichte auf Ebene der Mikrozirkulation.
9. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Mikrozirkulation und den Gerinnungsparametern D-Dimere, INR und aPTT. Erhöhte Spiegel der D-Dimere als Marker der Gerinnungsaktivierung sind assoziiert mit verminderten Perfusions- und Gefäßdichteparametern der Mikrozirkulation zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Erhöhte Werte von INR und aPTT, die als Ausdruck einer Vorstufe zur Verbrauchskoagulopathie aufgefasst werden können, gehen ebenfalls einher mit einer Einschränkung der Mikrozirkulation.

Lebenslauf

Name:	Juliane Mieth
Geburtsdatum/Ort:	11.12.1988, Torgau

Berufliche Tätigkeit

seit 01/2015	Praxis Dr. med. P. Hönigschmid FÄ für Allgemeinmedizin, Torgau Assistenzärztin für Allgemeinmedizin
04/2014- 09/2014	Haema AG Blutspendezentrum Leipzig-Markt Spendeärztin

Hochschulausbildung

2007- 2014	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
11/2013	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2009	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Schulausbildung

1999-2007	Joe-Polowsky-Gymnasium Torgau Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1995-1999	Grundschule Belgern

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).
Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

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 Dissertation erfolgt sind.

Leipzig, den 27.09.2015 Juliane Mieth

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Henning Ebelt für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit bedanken; besonders für die stetige Unterstützung und fachliche Beratung bei der Datenerhebung- und auswertung sowie die wertvollen Anregungen und konstruktive Kritik bei der Verfassung der Dissertation bin ich dankbar.

Den ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal der Universitätsklinik Halle (Saale) danke ich für die hilfreiche Arbeitsatmosphäre und die organisatorische Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Mitdoktoranden der ProFS²-Studie, insbesondere Dr. Sophia Kaulen, für Ihre kollegiale Zusammenarbeit; ohne die Arbeit als Team wäre eine Dissertation in dieser Form nicht möglich gewesen.

Mein Dank gebührt ebenso den Patienten, die sich für die Studie zur Verfügung stellten.

Außerdem danke ich Dr. Caroline Bormann für ihre Unterstützung vor allem bei strukturellen Belangen als auch besonders Nina Reich, die mir stets bei jeglichen Fragen mit viel Geduld behilflich war.

Ein ganz besonderer herzlicher Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immer unterstützend und liebevoll zur Seite standen.

Ebenso bin ich meinem Ehemann Michael dankbar für seine Liebe und seine unermüdliche Geduld mich aufzumuntern und zu motivieren.