

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Die Rolle der sublingualen Mikrozirkulationsmessung zur
Risikostratifizierung bei Patienten im Schock im Vergleich zu
Serumlaktat und Laktatdynamik**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Mara Schemmelmann

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Dr. med. Christian Jung

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Zusammenfassung

Der Schock ist ein häufiges intensivmedizinisches Krankheitsbild mit hoher Mortalität. Verschiedene Ursachen führen zu einem Ungleichgewicht von Sauerstoffangebot und -bedarf im Gewebe, was zu Zellschädigung, Organversagen und Tod führen kann. Die Mikrozirkulation (Durchblutung kleiner Gefäße $\leq 100 \mu\text{m}$) spielt eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des Schocks. Derzeitiger intensivmedizinischer Standard zur Einschätzung der Mikrozirkulation ist die Bestimmung des Serumlaktats. Das Serumlaktat ist ein sensibler jedoch wenig spezifischer Parameter und unterliegt biochemischen und zeitlichen Limitationen. Mit der Intravitalmikroskopie steht ein Werkzeug zur direkten Darstellung und Messung der sublingualen Mikrozirkulation am Patientenbett zur Verfügung. Dieser Arbeit untersucht, ob die direkte sublinguale Mikrozirkulationsmessung der Messung des Serumlaktats und seiner Dynamik in der Risikostratifizierung und Outcomeprädiktion von Schockpatienten überlegen ist.

In die prospektive Studie wurden 80 Schockpatienten mit einem Serumlaktat $> 2 \text{ mmol/l}$ sowie Katecholaminbedarf eingeschlossen. Innerhalb von 4 Stunden (M1) nach Aufnahme auf die Intensivstation sowie nach 24 Stunden (M2) erfolgten Messungen der sublingualen Mikrozirkulation mittels *sidestream dark field*-Intravitalmikroskop sowie eine automatisierte *software*-basierte Auswertung über die Analysesoftware AVA 4.3C (MicroVision Medical, Amsterdam, The Netherlands). Besonders betrachtet wurde in dieser Arbeit die *Proportion of perfused small vessels* (sPPV). Das Serumlaktat wurde zweistündlich dokumentiert. Weitere krankheitsrelevante Parameter wurden standardisiert erfasst.

Die Mortalität der Schockpatienten auf der Intensivstation lag bei 45 %. Die Serumlaktatkonzentration der *Survivor* war zu jedem Zeitpunkt der ersten 48 Stunden statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe der *Non-Survivor*. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied der sPPV_{M1} zwischen der Gruppe der *Survivor* ($87,76 \pm 7,77 \%$) und *Non-Survivor* ($82,73 \pm 11,39 \%$); $p = 0,028$. Unter Berücksichtigung von Alter, Anzahl der Komorbiditäten, SOFA-Score und Serumlaktat zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation konnte ein statistisch signifikantes Modell zur Prädiktion des Outcomes generiert werden; $\chi^2(4) = 18,32$, $p = 0,001$, Nagelkerkes $R^2 = 0,301$. Unter Hinzunahme der sPPV_{M1} verbesserte sich die Vorhersagekraft des Modells nicht signifikant; $\chi^2(1) = 1,36$, $p = 0,24$. In beiden Modellen hatte nur der SOFA-Score signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells. Die ROC-Analyse ergab einen sPPV_{M1} -Schwellenwert von 87,5 % hinsichtlich der Prädiktion des Outcomes; $\text{AUC} = 0,64$, $p = 0,035$. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit einem Vergleich dieser Gruppen zeigte im Log-rank-Test keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil der Patienten mit hoher sPPV_{M1} in den ersten 30 Tagen auf der Intensivstation.

Die Mikrozirkulation der *Survivor* – gemessen an Serumlaktat und $sPPV_{M1}$ – war zum Zeitpunkt der Aufnahme besser als die der *Non-Survivor*. Eine Risikostratifizierung der Patienten im Kreislaufschock unter Hinzunahme der $sPPV_{M1}$ als direkten Mikrozirkulationsparameter ergab jedoch keine Verbesserung zur Einschätzung des Überlebens gegenüber gängigen Parametern inklusive der Serumlaktatkonzentration. Ein Überlebensvorteil von Patienten mit hoher $sPPV_{M1}$ gegenüber denen mit niedriger $sPPV_{M1}$ konnte in den ersten 30 Tagen auf der Intensivstation nicht nachgewiesen werden.

Summary

Shock is a common critical care condition with high mortality. Various causes lead to an imbalance of oxygen supply and demand in tissues, resulting in cell damage, organ failure, and death. The microcirculation (blood flow in small vessels $\leq 100 \mu\text{m}$) is crucial in the pathophysiology of shock. Currently, the standard intensive care method for assessing microcirculation is serum lactate measurement. Serum lactate is a sensitive but non-specific marker with biochemical and temporal limitations. Intravital microscopy allows direct visualization and measurement of sublingual microcirculation at the patient's bedside. This study examines whether direct sublingual microcirculation measurement is superior to serum lactate measurement and its dynamics in risk stratification and outcome prediction in shock patients.

In this prospective study, 80 shock patients with serum lactate $> 2 \text{ mmol/l}$ and requiring catecholamines were included. Measurements of sublingual microcirculation using sidestream dark field intravital microscopy and automated software analysis (AVA 4.3C, MicroVision Medical, Amsterdam, The Netherlands) were performed within 4 hours (M1) of ICU admission and after 24 hours (M2). The proportion of perfused small vessels (sPPV) was a key focus. Serum lactate was documented bi-hourly. Other relevant parameters were recorded systematically.

The ICU mortality rate for shock patients was 45 %. Serum lactate levels in survivors were significantly lower than in non-survivors during the first 48 hours. There was a significant difference in sPPV_{M1} between survivors ($87.76 \pm 7.77 \%$) and non-survivors ($82.73 \pm 11.39 \%$); $p = 0.028$. A predictive model for outcomes, considering age, comorbidities, SOFA score, and serum lactate at admission, was statistically significant; $\chi^2(4) = 18.32$, $p = 0.001$, Nagelkerke $R^2 = 0.301$. Including sPPV_{M1} did not significantly improve the model's predictive performance; $\chi^2(1) = 1.36$, $p = 0.24$. Only the SOFA score significantly influenced the model's predictive performance. The ROC analysis identified an sPPV_{M1} threshold of 87.5% for outcome prediction; AUC = 0.64, $p = 0.035$. Kaplan-Meier survival analysis showed no significant survival advantage for patients with higher sPPV_{M1} in the first 30 days in the ICU.

The microcirculation of survivors—measured by serum lactate and sPPV_{M1}—was better at admission than that of non-survivors. However, including sPPV_{M1} for risk stratification did not improve survival assessment over standard parameters, including serum lactate. No survival benefit was observed for patients with higher sPPV_{M1} compared to those with lower sPPV_{M1} in the first 30 days in the ICU.

Abkürzungen

ADH	Anti-Diuretisches-Hormon
ATP	Adenosin-Triphosphat
AUC	<i>Area under the curve</i>
CCD-Videokamera	<i>Charge coupled device-Videokamera</i>
CKD	Chronische Nierenerkrankung
CO₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	<i>Case report file</i>
CRT	<i>Capillary refill time</i>
CVD	Zentralvenöser Druck
DAMIS	<i>Direct assessment of microcirculation in shock</i>
EKG	Elektrokardiogramm
FADH₂	Reduziertes Flavinadenindinukleotid
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	<i>Glasgow coma scale</i>
IDF	<i>Incident dark-field</i>
IHCA	<i>In hospital cardiac arrest</i>
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
M1	Messung 1; Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation
M2	Messung 2; 24 Stunden nach Messung 1
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MFI	<i>Microcirculation flow index</i>

MIQS	<i>Microcirculation image quality-Score</i>
NAD⁺	Nikotinamidadenindinukleotid
NADH / H⁺	Reduziertes Nikotinamidadenindinukleotid
NIBP	Nicht-invasive Blutdruckmessung
OHCA	<i>Out of hospital cardiac arrest</i>
OPS	<i>Orthogonal polarization spectral</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	<i>Positive endexpiratory pressure</i>
PPV	<i>Proportion of perfused vessels</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
Blutdruck_{syst.}	Systolischer Blutdruck
SAPS II	<i>Simplified acute physiology score II</i>
ScvO₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SDF	<i>sidestream dark field</i>
SOFA	<i>Sepsis-related organ failure assessment-Score</i>
sPPV	<i>Proportion of perfused small vessels</i>
vaECMO	veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
vvECMO	veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Schock als klinischer Zustand	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Pathophysiologie und Schockformen.....	1
1.2	Makrozirkulation	5
1.3	Mikrozirkulation	6
1.3.1	Definition.....	6
1.3.2	Klinische Beurteilung.....	7
1.3.3	Biochemische Mikrozirkulationsparameter	8
1.4	Serumlaktat	8
1.4.1	Klinische Relevanz	8
1.4.2	Biochemische Grundlagen.....	9
1.4.3	Laktatdynamik	10
1.4.4	Interpretation des Blutlaktatwerts.....	10
1.5	Sublinguale Mikrozirkulationsmessung.....	11
1.5.1	Technik	11
1.5.2	Evidenz.....	12
1.5.3	Beurteilung	13
1.6	Fragestellung	13
2	Methoden.....	15
2.1	Studienpopulation	15
2.2	Studiendesign	15
2.3	Erhobene Daten.....	17
2.3.1	Übersicht	17
2.3.2	Medizinische Basisdaten	19
2.3.3	Physiologische Scores.....	19
2.3.4	Verweildauer	24
2.3.5	Hämodynamik	24
2.3.6	Blutgasanalyse	25
2.3.7	Laktatdynamik	26
2.3.8	Katecholaminbedarf	27
2.3.9	Supportive Maßnahmen.....	27
2.4	Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation	27
2.4.1	Mottling Score	27
2.4.2	Capillary refill time	28

2.5	Sublinguale Mikrozirkulationsmessung.....	29
2.5.1	Vorgehen	29
2.5.2	Technische Grundlagen	29
2.5.3	Aufnahme	31
2.5.4	Auswertung	31
2.6	Statistische Auswertung.....	37
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Basischarakteristika	39
3.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	39
3.1.2	Hämodynamik	44
3.1.3	Therapeutische Interventionen.....	48
3.1.4	Sublinguale Mikrozirkulationsparameter	50
3.1.5	Serumlaktat	54
3.2	Mikrozirkulationsparameter in der Prädiktion des Überlebens.....	56
3.2.1	Univariate binär logistische Regressionsanalyse.....	56
3.2.2	Multivariate binär logistische Regression	59
3.3	Schwellenwerte mikrozirkulatorischer Parameter für das Überleben.....	60
3.4	Gruppenvergleich sPPV-Gruppen.....	63
3.5	Krankenhausverweildauer.....	65
3.6	Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse	65
4	Diskussion.....	67
4.1	Einordnung der erhobenen Basisdaten.....	67
4.1.1	Mortalität	67
4.1.2	Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Komorbiditäten	68
4.1.3	SOFA und SAPS II	68
4.1.4	Makrozirkulation	69
4.1.5	Diurese als Maß der renalen Mikrozirkulation im Schock.....	69
4.2	Sublinguale Mikrozirkulationsmessung.....	71
4.2.1	PPV / sPPV	71
4.2.2	Weitere direkte Mikrozirkulationsparameter	74
4.3	Serumlaktat und Laktatdynamik	75
4.3.1	Serumlaktat	75
4.3.2	Laktatdynamik	77
4.4	Serumlaktat vs. sublinguale Mikrozirkulationsmessung	80
4.5	Zusammenfassung.....	82
5	Literaturverzeichnis.....	84

1 Einleitung

1.1 Schock als klinischer Zustand

1.1.1 Definition

Der Schock ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, welches aus einem generalisierten Kreislaufversagen mit eingeschränktem Sauerstoffangebot bzw. eingeschränkter Sauerstoffverwertung im Gewebe resultiert (1). Der Kreislaufschock ist ein hochrelevantes intensivmedizinisches Krankheitsbild: Er betrifft bis zu ein Drittel der Patienten auf Intensivstationen (2) und ist bis heute mit einer hohen Mortalität verbunden (3-8).

Nach den Sepsis-3-Kriterien wird der septische Schock durch eine Hypotonie mit systolischen Blutdruckwerten ($\text{Blutdruck}_{\text{syst.}} < 90 \text{ mmHg}$ bzw. einem mittleren arteriellen Druck (MAD) $< 65 \text{ mmHg}$ sowie gleichzeitiger Hyperlaktämie mit einem Serumlaktat $> 2 \text{ mmol/l}$ definiert (9-11).

Für den kardiogenen Schock fehlt bislang – auch in klinischen Studien – eine einheitliche Definition: Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie definiert den kardiogenen Schock als Hypoperfusion bei eingeschränkter kardialer Pumpleistung (12). Häodynamische Einschränkungen mit einem $\text{Blutdruck}_{\text{syst.}} < 90 \text{ mmHg}$ bzw. der einer notwendigen Therapie mit Vasopressoren oder mechanischer Unterstützung der Herzarbeit werden berücksichtigt (12). Für die *European Society of Cardiology* stehen in der Definition des kardiogenen Schocks klinische und biochemische Zeichen der Hypoperfusion im Vordergrund (13). Die Autoren sprechen sich explizit gegen die Definition des kardiogenen Schocks über das Kriterium der Hypotonie aus, da dieses durch kompensatorische Vasokonstriktion initial fehlen kann (13, 14).

1.1.2 Pathophysiologie und Schockformen

Der Schock ist ein akutes, generalisiertes Kreislaufversagen (15). Das generalisierte Kreislaufversagen mit eingeschränkter Endorganperfusion ist die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Erkrankungen. Über Unterschiede in Ätiologie und Pathophysiologie werden vier Schockformen definiert (vgl. Abb. 1): Hypovolämer, distributiver, kardiogener und obstruktiver Schock (16). Der distributive und der hypovoläme Schock entstehen durch einen relativen bzw. absoluten Volumenmangel mit verminderter kardialer Vorlast. Der kardiogene und obstruktive Schock sind durch ein eingeschränktes Schlagvolumen des Herzens determiniert. Die Unterscheidung der Schockformen anhand ihrer Ätiologie ist aufgrund unterschiedlicher Therapieoptionen sinnvoll und notwendig (17). Pathophysiologisch können unterschiedliche Mechanismen ein Kreislaufversagen verursachen (16),

indem sie einen relativen oder absoluten Volumenmangel bedingen bzw. die kardiale Pumpfunktion einschränken.

Nach aktueller Lehrmeinung (18, 19) werden in der Entstehung des Schocks zwei Phasen voneinander abgegrenzt: In der ersten Phase der Zentralisierung wird die Perfusion der lebenswichtigen Organe Herz, Lunge, zentrales Nervensystem (ZNS) und Leber durch eine periphere Vasokonstriktion aufrechterhalten. Der initiale Blutdruckabfall wird in der herznahen Aorta und dem Carotissinus durch Pressorezeptoren registriert und mittels Sympathikusaktivierung kompensiert. Nun ausgeschüttete endogene Katecholamine bewirken eine Beta-1-Rezeptor-vermittelte Steigerung der Herzfrequenz. So wird trotz sinkenden Schlagvolumens das Herzzeitvolumen konstant gehalten. Gleichzeitig wird über Alpha-1-Rezeptoren eine periphere Vasokonstriktion insbesondere von Arteriolen und venösen Kapazitätsgefäßen vermittelt. Die Konstriktion venöser Kapazitätsgefäße steigert die kardiale Vorlast und über den Frank-Starling-Mechanismus die Auswurfleistung des Herzens. Über Beta-2-Rezeptoren erfolgt die Dilatation von Gefäßen, die lebenswichtige Organe mit Blut versorgen. Im Zusammenspiel mit weiteren Kompensationsmechanismen, wie der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)-Aktivierung, gesteigerter Anti-Diuretisches-Hormon (ADH)-Ausschüttung und Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, können Blutdruck und Gewebsoxygenierung initial aufrechterhalten werden.

Die zweite Phase der Dezentralisierung folgt, wenn der Auslöser des Schocks nicht beseitigt wird: Die Hypoperfusion des peripheren Gewebes unter den initialen Kompensationsmechanismen bewirkt eine Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Substraten. Gleichzeitig akkumulieren Metabolite und Kohlenstoffdioxid (CO₂) im Kapillarnetz – die Mikrozirkulation ist eingeschränkt und eine metabolische Azidose entsteht. Autoregulatorische Prozesse wirken der vasokonstriktorischen Sympathikuswirkung entgegen. Sie vermitteln eine Vasodilatation der vorgeschalteten Arteriolen mit Abnahme des peripheren Widerstands. Aufgrund des geminderten Druckgradienten über dem kapillären System kommt es zu weiteren Einschränkungen der Mikrozirkulation sowie der zellulären Versorgung. Progrediente Zellschädigung sowie Zelluntergang schwächen die Barrierefunktion des Endothels und steigern dessen Permeabilität. Die konsekutiv gesteigerte Extravasation von Flüssigkeit wird als *Capillary leak syndrom* bezeichnet. Der Volumenverlust nach extravasal verringert den venösen Rückstrom zum Herzen, die kardiale Vorlast und das enddiastolische Füllungsvolumen. Als Konsequenz sinkt das Schlagvolumen und dadurch das Herzzeitvolumen des Herzens. Ein *Circulus vitiosus* – die Schockspirale – entsteht, in der die Mikrozirkulation zentrale Bedeutung hat (vgl. Abb. 1).

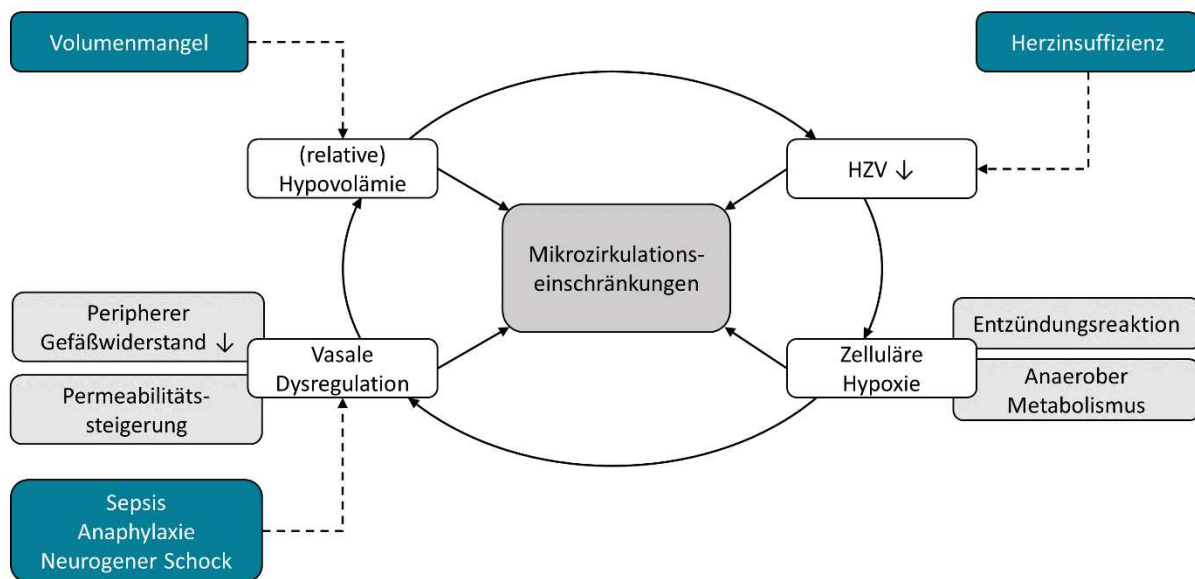


Abb. 1: Die Schockspirale. Darstellung des *Circulus vitiosus* im Kreislaufschock sowie seiner Auslöser. Die Schockformen steigen an unterschiedlichen Punkten in die Schockspirale ein und bedingen sich gegenseitig, zentraler Bestandteil der Pathophysiologie des Schocks sind Einschränkungen der Mikrozirkulation, modifiziert nach Jung et al. (2015); HZV = Herzzeitvolumen

Die vier Schockformen (vgl. Abb. 2) steigen an unterschiedlichen Punkten in die Schockspirale ein, in der sich pathophysiologischen Prozesse gegenseitig bedingen und mit zunehmender Dynamik verstärken, bis die Kompensationsfähigkeit des Körpers überschritten ist (17).

Der distributive Schock entsteht bei endothelialer Dysfunktion durch den Verlust intravasalen Volumens in den extravasalen Raum. Eine Permeabilitätssteigerung der Gefäßwand ermöglicht diesen Volumen-Shift und resultiert in einen relativen intravasalen Volumenmangel (16). Es wird zwischen einer septischen, einer anaphylaktischen und eine neurogenen Unterform des distributiven Schocks unterschieden (17, 20). Der septische Schock ist die häufigste aller Schockformen (3, 21, 22) mit einem berichteten Anteil von bis 60 % (22). Die Inzidenz des septischen Schocks ist an die Inzidenz der Sepsis geknüpft: 35 % der Sepsispatienten in Deutschland entwickeln das Vollbild eines septischen Schocks (4). Im Zuge des demographischen Wandels wird von einer Inzidenzzunahme der Sepsis und damit auch des septischen Schocks auszugehen (4). Die zunehmende Inzidenz und weiterhin hohe Mortalitätsraten von über 50 % im septischen Schock (3) (Sepsis 24,3 % (4)) unterstreichen die klinische Relevanz der Krankheitsbilder.

Der hypovoläme Schock entsteht durch einen absoluten Volumenmangel (16). Es wird zwischen vier Unterformen unterschieden:

- (a) hypovoläm im engeren Sinn mit Verlust von Körperflüssigkeiten, z. B. durch Erbrechen oder Diarrhoen,
- (b) traumatisch-hypovoläm, z. B. bei Verbrennungen,

(c) hämorrhagisch bei Blutungen

(d) traumatisch-hämorrhagisch bei Blutungen, oft mit zusätzlichem Weichteilschaden (23). Ein Blutverlust von bis zu 30 % des zirkulierenden Gesamtvolumens kann durch eine Steigerung der Sympathikusaktivität kompensiert werden (24-26). In Studien schwankt der Anteil des hypovolämen Schocks zwischen 16 % und 32 % (22, 27, 28). Die Mortalität wird mit 38 % angegeben (28).

Der kardiogene Schock entsteht durch primär kardiale Funktionsstörungen mit kritischer Minderung der kardialen Pumpleistung. Diese kardiale Dysfunktion kann Resultat einer Minderung der Kontraktilität des Arbeitsmyokards, schwerer Arrhythmien oder mechanischer (Klappen-) Defekte sein (17). Sowohl die Systole und damit die kardiale Auswurfleistung, als auch die Diastole mit eingeschränkter ventrikulärer Füllung, können betroffen sein (16). Ein Anteil von 16 % entfällt in Studien auf den kardiogenen Schock (27). Die häufigste Ursache ist mit fast 60 % der Myokardinfarkt (22). Umgekehrt entwickeln nur knapp 5 % der Patienten mit akutem Koronarsyndrom das Vollbild eines kardiogenen Schocks (29). Die Mortalität ist mit bis zu 65 % sehr hoch (29-31).

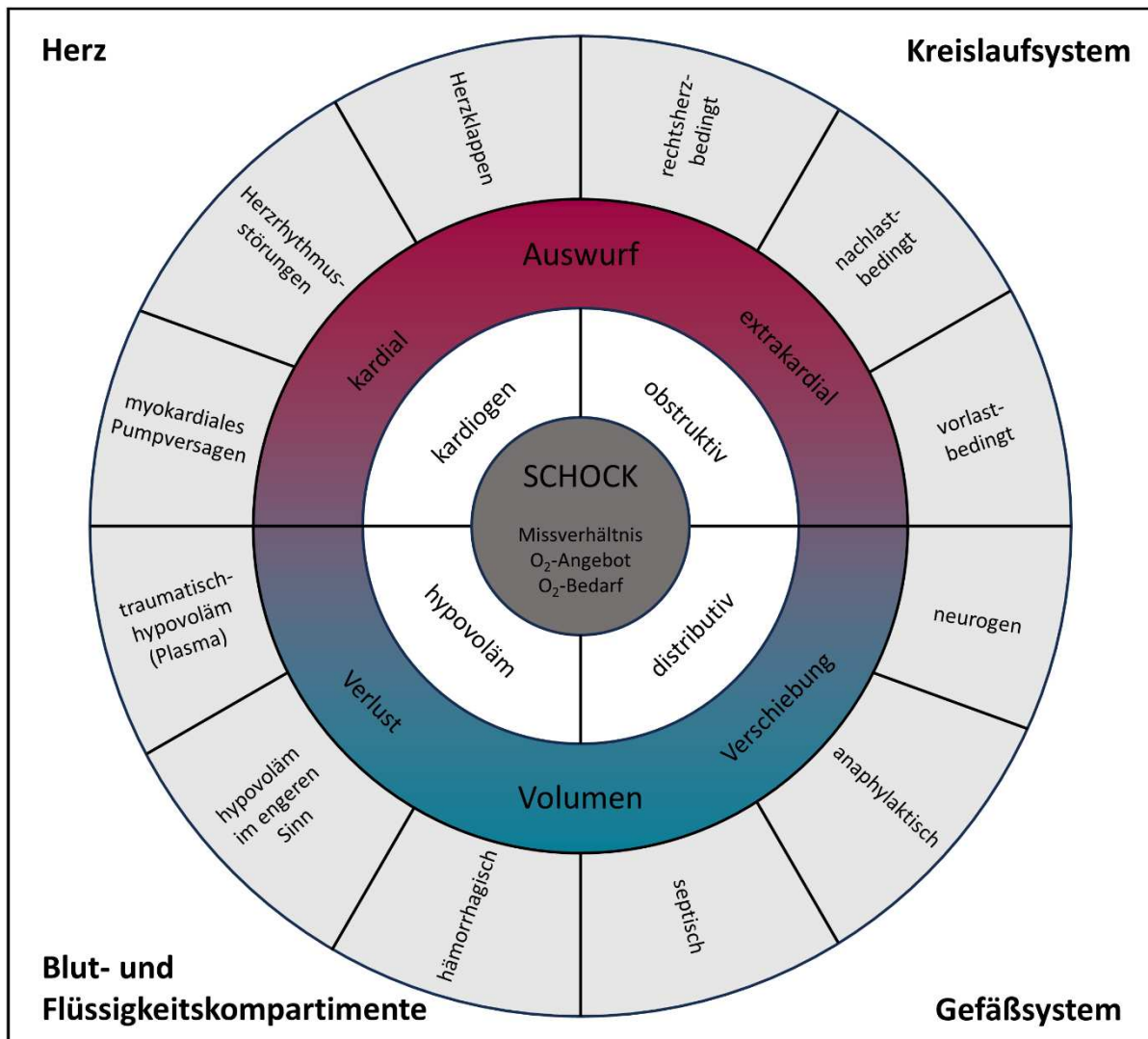


Abb. 2: Die vier Schockformen. Darstellung der vier Schockformen (weißer Kreis) mit Entstehungsmechanismen (bunter und grauer Kreis) ohne Darstellung von Mischformen modifiziert nach Standl et al. (2018)

Im obstruktiven Schock führen Obstruktionen größerer Gefäße oder des Herzens selbst zu einer sekundären kardialen Funktionsstörung (16). Die Obstruktionen beeinflussen die kardiale Vor- bzw. Nachlast als Determinanten der Herzleistung (32). Verursachende Obstruktionen entstehen durch Thrombembolien, Perikardtamponaden oder bei Auftreten eines Spannungspneumothorax (17). Die Folgen der Obstruktionen sind schwerwiegend: Ihre Auslöser zählen zu den reversiblen Ursachen des Herz-Kreislaufstillstandes (33). Auch wenn die Klinik des obstruktiven Schocks in weiten Teilen der des kardiogenen Schocks entspricht, ist eine Unterscheidung bei unterschiedlicher Therapie essentiell (32). Der obstruktive Schock macht in Studien einen kleinen Anteil von 2 % aus (22).

1.2 Makrozirkulation

Die arterielle Hypotension mit einem MAD < 65 mmHg ist in der Klinik das Leitsymptom des Kreislaufversagens und tritt zumeist mit kompensatorischer Tachykardie auf (20). Die oben

besprochenen Kompensationsmechanismen, wie eine periphere Vasokonstriktion, können den Blutdruck in den frühen Stadien des Schocks aufrechterhalten, auch wenn bereits eine verminderte Gewebssperfusion sowie -oxygenierung besteht (14, 34-36).

Zur Einschätzung der kardiovaskulären Stabilität kritisch kranker Patienten werden vor allem makrozirkulatorische Parameter bestimmt. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt in ihrer Leitlinie zum kardiogenen Schock (12) sowie ihren Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring von Intensivpatienten (37) eine Überwachung der Kreislagsituation mittels invasiver Blutdruckmessung, Elektrokardiogramm (EKG), Messung von Körpertemperatur, Diurese und oxymetrischer Sauerstoffsättigung. Die kardiale Funktion und der Volumenstatus sollen initial sowie bei Verschlechterungen mittels Echokardiographie erfasst werden (12, 37). Maßnahmen bei eingeschränkter Hämodynamik sind eine intravenöse Volumentherapie zur Erhöhung der kardialen Vorlast, die Gabe von Vasopressoren zur Erhöhung des Gefäßtonus sowie eine inotrope Medikation zur Steigerung der kardialen Kontraktilität (38). Die Beatmung der Patienten kann erforderlich werden (12, 39). Ziel dieser Maßnahmen ist die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufs sowie suffizienter Oxygenierung.

Unter der Vorstellung, dass mit der Stabilisierung der Makrozirkulation parallel auch eine ausreichende Perfusion der Endorgane und die Oxygenierung des Gewebes gewährleistet ist, wird der Therapieerfolg im Schock häufig an makrozirkulatorischen Parametern gemessen (40). Entgegen dieser Prämisse konnten mehrere multizentrische Studien zeigen, dass eine alleinige Normalisierung makrozirkulatorischer Parameter die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten im septischen Schock nicht verbessert (41-43). Makrozirkulatorische Kreislaufparameter bilden die Mikrozirkulation und somit die Perfusion der Endorgane nicht ausreichend ab (44). Insbesondere der MAD, welcher in der Schocktherapie als Zielpararater verwendet wird, reflektiert die periphere Gewebssperfusion nur eingeschränkt (45-48). So kann eine Steigerung des MAD unter Dosiserhöhung von Vasopressoren wie z. B. Noradrenalin mit einer Verschlechterung der peripheren Gewebssperfusion einhergehen (49, 50).

1.3 Mikrozirkulation

1.3.1 Definition

Auch nach Wiederherstellung einer stabilen Makrozirkulation können bei Schockpatienten Endorganschäden entstehen (51, 52). Einschränkungen der Mikrozirkulation können hierfür ursächlich sein. Die Mikrozirkulation ist definiert als Perfusion im Bereich der Endstrombahn mit Gefäßen $\leq 100 \mu\text{m}$ (53). Dieser Abschnitt des Gefäßsystems wird von präkapilläre Arteriolen, Kapillaren und postkapillären Venolen gebildet. Gemeinsam sind sie für die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff

sowie den Abtransport von Metaboliten zuständig. Eine uneingeschränkte Perfusion der Endstrombahn ist essentiell für die Aufrechterhaltung des zellulären Metabolismus (53).

Der eingeschränkte Zusammenhang zwischen Makro- und Mikrozirkulation wird von Ince et al. (53) als „*loss of hemodynamic coherence*“ beschrieben. Berücksichtigt man die grundlegende Pathologie des Schocks als Unvermögen der Zellen bei Hypoxie ihre metabolischen Aufgaben und damit die Organfunktion aufrechtzuhalten, wird klar, dass eine auf makrozirkulatorische Parameter gestützte Beurteilung der Kreislagsituation nicht ausreicht (40).

Eine Vielzahl klinischer Studien konnten nachweisen, dass Einschränkungen der Mikrozirkulation mit einem schlechten Outcome kritisch kranker Patienten korrelieren (53-57). Da die Mikrozirkulation entscheidend für die Prognose dieser Patienten zu sein scheint und bei hämodynamischer Inkohärenz nicht ausreichend durch makrozirkulatorische Parameter abgebildet wird (53), ist eine direkte Beurteilung der Mikrozirkulation in der Behandlung des Schocks notwendig.

1.3.2 Klinische Beurteilung

Die Beurteilung der Mikrozirkulation erfolgt indirekt über die Haut, Diurese sowie den Bewusstseinszustand der Patienten (58). Im Rahmen von Perfusionseinschränkungen kommt es hier klinisch zu Veränderungen.

Eine schlechte periphere Hautperfusion kann ein frühes Anzeichen eines Kreislaufversagens sein (59, 60). Die Minderperfusion entsteht durch Kompensationsmechanismen und Zentralisation (61). Subjektiv wahrgenommene Verschlechterungen der kutanen Perfusion korrelieren mit dem Risiko der Entwicklung von Organversagen sowie dem Auftreten einer Hyperlaktatämie (62). Zeichen unzureichender peripherer Perfusion sind Kälte, Blässe, kalter Schweiß, Zyanose und Hautmarmorierung (62). Die *Capillary refill time* (CRT) ist ein klinisch reproduzierbarer Parameter zur Beurteilung der Hautdurchblutung (63, 64) und wird im klinischen Alltag angewendet. Der *Mottling Score* soll semi-quantitativ die Hautmarmorierung der unteren Extremität kritisch Kranker vergleichbar machen (65). Er zeigte sich als starker Prädiktor der 14-Tage-Mortalität bei Patienten im septischen Schock (65).

Im „Nierenfenster“ wird die Harnausscheidung der Patienten bewertet. Oligurie und Anurie sind Zeichen einer renalen Perfusionsstörung, die in eine prärenale akute Nierenfunktionsstörung gipfeln kann (66). Eine Oligurie besteht bei einer Harnproduktion von weniger als 500 ml in 24 Stunden. Von Anurie spricht man bei weniger als 100 ml Harnproduktion über den selben Zeitraum. Beide Konditionen sind definierend für eine akute Nierenschädigung (67). Neben der Umverteilung des Blutvolumens im Rahmen der Zentralisation, können auch zirkulierende Toxine eine direkte Schädigung des Nierenparenchyms und dadurch eine Nierenfunktionsstörung bewirken (68).

Eine Änderung des mentalen Status von Schockpatienten kann Zeichen einer schlechten zerebralen Durchblutung oder metabolischer Enzephalopathie sein (69). Die Veränderungen können von Agitation, über Desorientiertheit, Delir und Vigilanzminderung bis zum Koma reichen (69). Neurologische Symptome werden bei einem Großteil der septischen Patienten sowie der Patienten im kardiogenen Schock auf Intensivstationen festgestellt (70, 71) und von vielen Klinikern als frühes Warnzeichen einer drohenden klinischen Verschlechterung begriffen.

1.3.3 Biochemische Mikrozirkulationsparameter

Neben der klinischen Beurteilung des Patienten können biochemische Parameter zur Einschätzung der Mikrozirkulation herangezogen werden. Der Vorteil biochemischer Parameter ist eine höhere Objektivität und Quantifizierbarkeit der Ergebnisse im Vergleich zur körperlichen Untersuchung bzw. der Messung der Harnausscheidung (38).

1.4 Serumlaktat

1.4.1 Klinische Relevanz

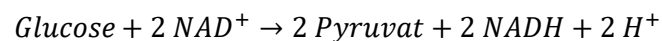
Als klassischer Parameter der Mikrozirkulation und Marker einer anaeroben Stoffwechsellaage gilt das Serumlaktat (72, 73). Die Erhöhung des Serumlaktats kann als Zeichen persistierender Mikrozirkulationseinschränkungen gewertet werden. Auch nach Stabilisierung von Herzfrequenz, MAD, und zentralem Venendruck (CVD) bleibt das Serumlaktat zunächst erhöht (52). Die Bestimmung des Serumlaktats wird in aktuellen Leitlinien (37, 38) empfohlen: Es dient in der Intensivmedizin als Standardparameter der Mikrozirkulation. Sein prognostischer Nutzen konnte in einer Vielzahl klinischer Studien nachgewiesen werden (74-77). Eine genauere Einordnung des Parameters und seiner klinischen Relevanz sowie bestehende Limitationen wird im folgenden Abschnitt vorgenommen.

Die Laktatmessung wird aktuell als einfach anwendbares Verfahren zur Beurteilung der Mikrozirkulation empfohlen (37). Auch wenn der prognostische Wert des Serumlaktats in vielen klinischen Studien nachgewiesen werden konnte (74-77), wurde bislang kein einheitlicher Schwellenwert zur Identifizierung von Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko definiert. Ein Anstieg der Mortalität wurde im septischen Schock ab einem Serumlaktat von 1,5 mmol/l nachgewiesen (78). Angaben zu einem hohen Mortalitätsrisiko schwanken in der Literatur zwischen 2 mmol/l (79, 80) und 4 mmol/l (74). Über serielle Messungen des Serumlaktats kann die Laktatdynamik berechnet werden. Auch die Laktatdynamik kann zur Risikostratifizierung herangezogen werden und Informationen über den Therapieerfolg liefern (38, 81).

1.4.2 Biochemische Grundlagen

Laktat ist Teil des Kohlenhydratstoffwechsels (82): Es entsteht durch das Enzym Laktatdehydrogenase als Produkt der Umwandlung von Glukose in Pyruvat. Glukose ist neben den Fettsäuren der Hauptenergielieferant des menschlichen Körpers. In der Leber und im Muskel wird Glukose in Form von Glykogen gespeichert und dient als Baustein zahlreicher biochemischer Prozesse.

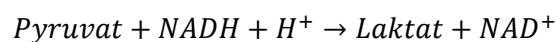
Mittels Glykolyse kann Glukose im Zytosol aller Körperzellen zur Energiegewinnung genutzt werden (82):



Aus einem Molekül Glukose entstehen unter Verwendung von Nikotinamidadenindinukleotid (NAD^+) in einer Redoxreaktion zwei Moleküle Pyruvat sowie reduziertes Nikotinamidadenindinukleotid (NADH/H^+). Die Reaktion liefert Energie, die anteilig in Form von zwei Adenosin-Triphosphat (ATP) konserviert wird. ATP, ein Energieträgermolekül, wird für zahlreiche Stoffwechselprozesse als Energielieferant benötigt.

Pyruvat kann unter aeroben Bedingungen in drei Schritten zur Energiegewinnung genutzt werden. Im ersten Schritt wird Pyruvat in den Mitochondrien zu Acetyl-CoA umgesetzt. Im zweiten Schritt folgt die Oxidation zu CO_2 im Citratzyklus. Hier entstehen die Reduktionsäquivalente NADH/H^+ und reduziertes Flavinadenindinukleotid (FADH_2). Im dritten Schritt erfolgt die oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette. Die Reduktionsäquivalente NADH/H^+ und FADH_2 werden re-oxidiert und die freiwerdende Energie in Form von ATP gespeichert. Pro NADH/H^+ werden 2,5 ATP, pro FADH_2 1,6 ATP gewonnen.

In anaerober Stoffwechsellaage können die obligat aeroben Prozesse des Citratzyklus und der Atmungskette nicht zur Energiegewinnung genutzt werden. Stattdessen läuft vermehrt die anaerobe Glykolyse ab. Als Folge steigt die Pyruvatkonzentration in den Zellen an. Pyruvat wird nicht in die Mitochondrien eingeschleust, sondern im Zytosol durch das Enzym Laktatdehydrogenase weiter zu Laktat reduziert (82, 83):



Die Reduktion ist notwendig, um das für die Glykolyse essentielle NAD^+ zu regenerieren. Nur so kann weiter ATP generiert werden. Die zelluläre Laktatbildung ist abhängig vom Redox-Status der Zelle, welcher das aktuelle Verhältnis von oxidiertem NAD^+ und reduziertem NADH beschreibt (84).

Die Energiebilanz der Glykolyse verschlechtert sich ohne anschließende oxidative Phosphorylierung deutlich. Statt 36 Molekülen ATP unter aeroben Bedingungen, werden unter anaeroben Bedingungen

nur zwei Moleküle ATP pro Glukosemolekül gebildet. Als Konsequenz ist der anaerobe Energiestoffwechsel, bei niedrigerer Energieproduktion pro Molekül Glukose, auf mehr Glukose angewiesen (85).

1.4.3 Laktatdynamik

Einer Erhöhung des Serumlaktatspiegels liegt ein Missverhältnis zwischen Bildung und Abbau von Laktat zugrunde (86). Unter physiologischen Bedingungen liegt die Serumlaktatkonzentration bei unter 2 mmol/l, wenngleich täglich ca. 1500 mmol/l gebildet werden (85). Die Laktatbildung findet zu je ca. 25 % in Muskeln, Haut und Gehirn statt. Erythrozyten, die keine Mitochondrien besitzen, produzieren ca. 20 % der täglichen Laktatmenge (85). Der Abbau des Laktats erfolgt zum Großteil in der Leber durch Einschleusung des Laktats in die Gluconeogenese – ein kleinerer Teil wird in den Nieren verstoffwechselt (87). Die Halbwertszeit des Laktats liegt unter experimentellen Bedingungen bei ca. 20 Minuten (88). Klinische Erhebungen legen eine längere Halbwertszeit *in vivo* nahe (89, 90).

1.4.4 Interpretation des Blutlaktatwerts

Eine Erhöhung des Serumlaktats im Schock wird unter anderem der Umschaltung des Energiestoffwechsels von aerober oxidativer Phosphorylierung auf anaerobe Glykolyse bei inadäquater Oxygenierung des Gewebes zugeschrieben. Im Zuge der Hypoxie kann es im Verlauf zur Zellnekrose, Organversagen und im schlimmsten Fall zum Tod kommen. Die Höhe des Serumlaktats korreliert bei Patienten im Schock mit dem Ausmaß der Gewebshypoxie (91, 92). Studien konnten zeigen, dass ein Zusammenhang der Schwere und Dauer der Laktaterhöhung mit dem Auftreten von Endorganschädigung, multiplem Organversagen und Tod besteht (93). Hohe Laktatwerte und eine geringe Laktatdynamik sind mit einem schlechten Outcome verbunden (74, 94-98).

Die Laktatdynamik ist neben absoluten Blutlaktatwerten Gegenstand klinischer Untersuchungen und wird als Outcome-Prädiktor diskutiert. Sie gibt das Verhältnis der Änderung der Serumlaktatkonzentration über einen definierten Zeitraum an. In mehreren Studien konnte der prädiktive Nutzen der Laktatdynamik beschrieben werden (77, 99-102). Der Vergleich zwischen absoluten Laktatwerten und Laktatdynamik in ihrer Vorhersagekraft sowie bestimmte Cut-Off-Werte und deren Interpretation sind aktuell Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses und werden auch in dieser Arbeit untersucht.

Neben der vermehrten Laktatbildung im Rahmen von Gewebsminderperfusion und Hypoxie mit vermehrter anaerober Glykolyse (103), kann die Laktatkonzentration im Blut auch über andere (patho-)physiologische Prozesse erhöht sein: Während inflammatorischer Prozesse steigt der Umsatz des Kohlenhydratstoffwechsels, insbesondere die aerobe Glykolyse. Es wird vermehrt Pyruvat gebildet.

Die oxidative Kapazität der Mitochondrien kann im Folgenden überschritten werden. Eine zusätzliche Hemmung der Pyruvatdehydrogenase-Aktivität im Rahmen von Infektion und Sepsis kann indirekt einen Anstieg des Serumlaktats bedingen (104, 105): Die Hemmung des Enzyms führt zu einem zusätzlichen Anstieg der intrazellulären Pyruvatkonzentration. Das vermehrte Substratangebot an die Laktatdehydrogenase bewirkt konsekutiv eine vermehrte Laktatbildung.

Durch die vermehrte Katecholaminausschüttung im Schock wird indirekt der Laktatanstieg begünstigt (106). Ursächlich ist eine Kopplung zwischen Ionenkanalaktivität und anaerober Glykolyse. Katecholamine steigern über Beta-2-Adenorezeptoren die Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität der Zellmembran. Die notwendige Energie liefert die Spaltung von ATP, welches durch anaerobe Glykolyse vermehrt gebildet wird (107-109). Die Hyperlaktatämie, insbesondere bei Sepsis und im septischen Schock, lässt sich nicht alleinig durch ein Hypoperfusion erklären (110).

Das Serumlaktat ist ein sensibler, aber nicht spezifischer Marker der Hypoperfusion (111). Nicht Hypoxie-bedingte Erhöhungen der Laktatkonzentration treten z. B. bei Lebererkrankungen, Alkoholismus und malignen Erkrankungen auf. Auch die Einnahme von bestimmten Medikamenten (z. B. Metformin und Linezolid) oder Sport können zu einer Erhöhung des Serumlaktats führen. Eine kritiklose Interpretation einer Serumlaktaterhöhung als Hypoxie-bedingt ist zu vermeiden (110).

Auch der Abbau des Laktates ist vielen pathophysiologischen Einflussfaktoren unterworfen (77). Die Abbildung der Laktatkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit unter Reanimation legt einen biphasischen Abbau des Laktats nahe: einem initial schnelleren Abbau folgt eine Phase mit reduzierter Abbaugeschwindigkeit (112). Andauernde septische Prozesse, Hyperkatecholaminämie und persistierende metabolische Störungen könnten erklärend sein (113).

1.5 Sublinguale Mikrozirkulationsmessung

1.5.1 Technik

Mittels *orthogonal polarization spectral* (OPS)-, *incident dark field* (IDF)- oder *sidestream dark field* (SDF)-Technologie ist es möglich die Mikrozirkulation in Endstromgebieten der Mukosa über ein handliches Intravitalmikroskop am Patientenbett direkt darzustellen (53). Diese direkte Darstellung der Mikrozirkulation unterliegt nicht den oben beschriebenen Limitationen der Serumlaktat-basierten Mikrozirkulationseinschätzung, sondern bildet die Mikrozirkulation in *real-time* im bewegten Bild ab. Grundlage der Techniken ist das Absorptionsverhalten des Hämoglobins (114, 115): Emittiertes polarisiertes grünes Licht trifft auf das Hämoglobin der Erythrozyten und wird absorbiert. Die fehlende Reflektion wird über die Sonde einer Kamera registriert und als dunkler Bereich im Bild dargestellt. Auf

diese Weise ist eine indirekte Darstellung oberflächlicher Blutgefäße möglich, sofern diese mit Erythrozyten gefüllt sind. Über Serienaufnahme können bewegte Bilder generiert und Videos aufgenommen werden. Diese ermöglichen die Analyse des Flussprofils über die Bewegung der Erythrozyten. Ein fehlender oder langsamer Blutfluss kann mittels Intravitalmikroskopie abgebildet und als Mikrozirkulationsstörung interpretiert werden. Die Analyse der Videos kann automatisiert und anwenderunabhängig über einen Algorithmus erfolgen. Der Algorithmus generiert nach Herstellerangaben reproduzierbare Parameter der Mikrozirkulation, wie die Anzahl perfundierter Gefäße, die Gefäßdichte sowie den prozentualen Anteil perfundierter Gefäße. Aufgrund leichter Zugänglichkeit wird häufig die sublinguale Mukosa zur Mikrozirkulationsmessung genutzt (116). Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation korrelieren mit Veränderungen der intestinalen und renalen Mikrozirkulation (117, 118).

1.5.2 Evidenz

In klinischen Studien konnten Veränderungen der Mikrozirkulation mittels dieser direkten Messung im septischen (119), kardiogenen (120) und traumatisch-hämorrhagischen Schock (121) nachgewiesen werden. Die im Algorithmus generierten Mikrozirkulationsparameter kritisch Kranker mit Sepsis unterscheiden sich durch Hypoperfusion und Heterogenitätszunahme von denen der gesunden Vergleichsgruppe (122). Häufig beschriebene Zeichen der Hypoperfusion sind eine Abnahme der Gefäßdichte und ein verringerter Anteil perfundierter Gefäße (123). Heterogenität beschreibt, dass Bereiche eingeschränkter Perfusion in direkter Nachbarschaft zu regelrecht-perfundierten Gefäßen vorkommen. Die Zunahme der Heterogenität konnte bei Sepsispatienten nachgewiesen werden (124) und zeigt sich konsistent mit den Ergebnissen experimenteller Modelle der Sepsis (125, 126).

In zahlreichen Studien zeigten sich die direkten Mikrozirkulationsparameter als Prädiktoren für das Outcome der Patienten: Einschränkungen der Mikrozirkulation waren bei kritisch Kranken mit einer erhöhten Mortalität verbunden (46, 55, 56, 124, 127-131). Anhaltende Einschränkungen der Mikrozirkulation korrelieren mit dem Auftreten von Endorganschädigungen, Multiorganversagen und Tod (127, 129). Die Prädiktionskraft der sublingualen Mikrozirkulationsparameter übertrifft dabei die makrozykulatorischer Parameter (46) bei fehlender Korrelation zwischen selbigen (129, 132). Es konnte gezeigt werden, dass *in vivo* Mikrozirkulationsmessungen mit zukünftigen Laktatwerten korrelieren (55).

Mikrozirkulation, Makrozirkulation und Laktatmetabolismus zeigen nach Beginn des Schocks unterschiedlich schnell signifikante Veränderungen (129, 130): Im Tiermodell gingen Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation Veränderungen des Serumlaktats und der Makrozirkulation voraus (133, 134). Über die sublingualen Mikrozirkulationsmessung waren nach 30 Minuten die ersten

Einschränkungen der Mikrozirkulation nachweisbar. Der Schwellenwert des Serumlaktats von 2 mmol/l wurde eine Stunde nach Start des Experiments überschritten. Makrozirkulatorische Einschränkungen zeigten sich nach zwei Stunden (134). Die direkte sublinguale Messung der Mikrozirkulation unterliegt nicht den zeitlichen Verzögerungen des Laktatmetabolismus (90) und spiegelt die Hypoperfusion schneller wider als die zunächst kompensierte Makrozirkulation (13, 14). Vor diesem Hintergrund wäre die alleinige Beurteilung der Kreislauffunktion über makrozirkulatorische Parameter bei prolongierter klinischer Inappetenz der zu erwartenden Einschränkungen nicht länger ausreichend (61).

1.5.3 Beurteilung

Im Jahr 2018 wurde ein zweites Konsensuspapier der *European Society of Intensive Care Medicine* zur Erhebung der sublingualen Mikrozirkulation veröffentlicht (135). Hier finden sich Empfehlungen zur Bewertung der sublingualen Mikrozirkulationsmessungen in Abhängigkeit von den grundlegenden pathophysiologischen Mechanismen der Mikrozirkulationseinschränkungen. Zur Abbildung der Mikrozirkulation werden Kombinationen aus Parametern des Blutflusses z. B. die *Proportion of perfused vessels* (PPV) oder der *Microcirculation flow index* (MFI) in Kombination mit Parametern der Diffusionskapazität z. B. *DeBacker-Density* empfohlen.

Ein frühzeitiger, sensitiver Nachweis eingeschränkter Mikrozirkulation wäre im klinischen Alltag wünschenswert und sinnvoll in der Risikoeinschätzung der Patienten im Schock. Einige Autoren gehen in ihrer Einschätzung möglicher Vorteil der Messung der sublingualen Mikrozirkulation sogar weiter und schlagen eine durch die direkte Mikrozirkulation geleitete *targeted-therapy* vor (136-138). Die Ergebnisse der prospektiven und randomisierten *Direct assessment of microcirculation in shock* (DAMIS)-Studie (139), auf deren anteiligen Datensatz diese Auswertung beruht, legen hingegen einen fehlenden klinischen Nutzen der Parameter der sublingualen Mikrozirkulation in der Therapiesteuerung nahe.

1.6 Fragestellung

Die Einschätzung des individuellen Risikos kritisch kranker Schockpatienten auf der Intensivstation, insbesondere zum Zeitpunkt der Aufnahme, bleibt ein großes Problem der Intensivmedizin. Eine adäquate Risikoeinschätzung mit einer entsprechenden passgenauen Therapieeskalation könnte im besten Fall zur Reduktion der hohen Mortalitätsraten des Schocks führen. Unter der Annahme, dass Einschränkungen der Mikrozirkulation in der Pathophysiologie des Schocks eine entscheidende Rolle spielen (53), wird mikrozirkulatorisches Monitoring auf Basis der Serumlaktatmessung bereits

standardmäßig auf Intensivstationen genutzt (12, 13). Die Mikrozirkulation und ihre Einschränkungen sind entscheidend für die Prognose der kritisch kranken Schockpatienten (53-57).

Wie oben beschrieben, hilft das Serumlaktat in der Risikoeinschätzung der Entwicklung eines Organversagens und ist von prognostischer Relevanz bei kritisch Kranken. Problematisch ist die fehlende Spezifität aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren sowie die zeitliche Verzögerung im Anstieg des Serumlaktatspiegels. Mit der direkten *in vivo* Darstellung der Mikrozirkulation mittels SDF-Technologie ist eine Möglichkeit entstanden, in Echtzeit die Mikrozirkulation der oralen Mukosa abzubilden und einzuschätzen (114). Die klinische Relevanz und Vorhersagekraft der Technologie konnte in zahlreichen klinischen Studien gezeigt werden (46, 119-122, 128). Die Anwendung am Patientenbett zur Einschätzung der aktuellen mikrozirkulatorischen Situation des einzelnen Patienten sowie zur Therapiekontrolle und Therapiesteuerung muss weiter untersucht werden. Limitationen der Technik sind das Fehlen von definierten Grenzwerten zur Interpretation der Messergebnisse sowie die Inkonsistenz vorliegender Studien mit kleinen Patientenzahlen.

Auf Grundlage bisheriger Studien könnte die direkte Mikrozirkulationsmessung ein klinisch relevantes Werkzeug sein, um die aktuelle mikrozirkulatorische Situation von Patienten individuell darzustellen. Sie unterliegt dabei nicht den biochemischen und zeitlichen Limitationen des Serumlaktats. In dieser Arbeit wird untersucht, ob die direkte Mikrozirkulationsmessung in der Vorhersage des Überlebens von Schockpatienten der Risikostratifizierung mittels Serumlaktat und Laktatdynamik überlegen ist. Endpunkt der Untersuchung ist das Überleben der Schockpatienten auf der Intensivstation.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Zur Beantwortung der oben dargestellten Fragestellung wurden in dieser retrospektiven Analyse Daten von 80 kritisch kranken Patienten analysiert. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Rahmen der DAMIS-Studie zwischen Februar 2020 und Oktober 2021 auf den internistischen Intensivstationen des Universitätsklinikums Düsseldorf (MI01, MI02, MI03). In dieser Arbeit wurde die Datenbank der DAMIS-Studie (*ClinicalTrials-Identifier*: NCT04173221) genutzt (139). Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit entsprachen denen der DAMIS-Studie:

Einschlusskriterien:

1. Patienten im Alter über 18 Jahre
2. Patienten mit Schock; definiert durch einen gemessenen Laktatspiegel > 2 mmol/l, sowie einer notwendigen Katecholamintherapie zur Erhaltung eines MAD ≥ 65 mmHg nach adäquater Volumensubstitution
3. Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

1. Patienten jünger als 18 Jahre
2. Fehlender Zugang zur sublingualen Mukosa
3. Nicht-unterschriebene oder zurückgezogenen Einverständniserklärung

Die Patienten, die sich entsprechend der Sepsis-3-Kriterien im Schock befanden, wurden innerhalb der ersten vier Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstationen in die Studie eingeschlossen (11).

2.2 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine retrospektive Analyse der im Rahmen der DAMIS-Studie gesammelten Daten. Die Studie war eine Nicht-Medikamenten- und Nicht-Medizinproduktegesetz-Interventionsstudie und wurde nach den ethischen Maßgaben der Deklaration von Helsinki (2013) durchgeführt.

Nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten bzw. nach Feststellung des mutmaßlichen Patientenwillens sowie Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten in die DAMIS-Studie eingeschlossen. Zum Studienprotokoll gehörten zwei Messungen der sublingualen Mikrozirkulation. Die erste Messung (M1) erfolgte innerhalb der ersten vier Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die zweite Messung (M2) fand 24 Stunden nach M1 statt. Die

Mikrozirkulationsvideos wurden einer unabhängigen Qualitätskontrolle mittels *Microcirculation image quality-Score* (MIQS) unterzogen. Die aufgezeichneten Mikrozirkulationsvideos wurden sowohl

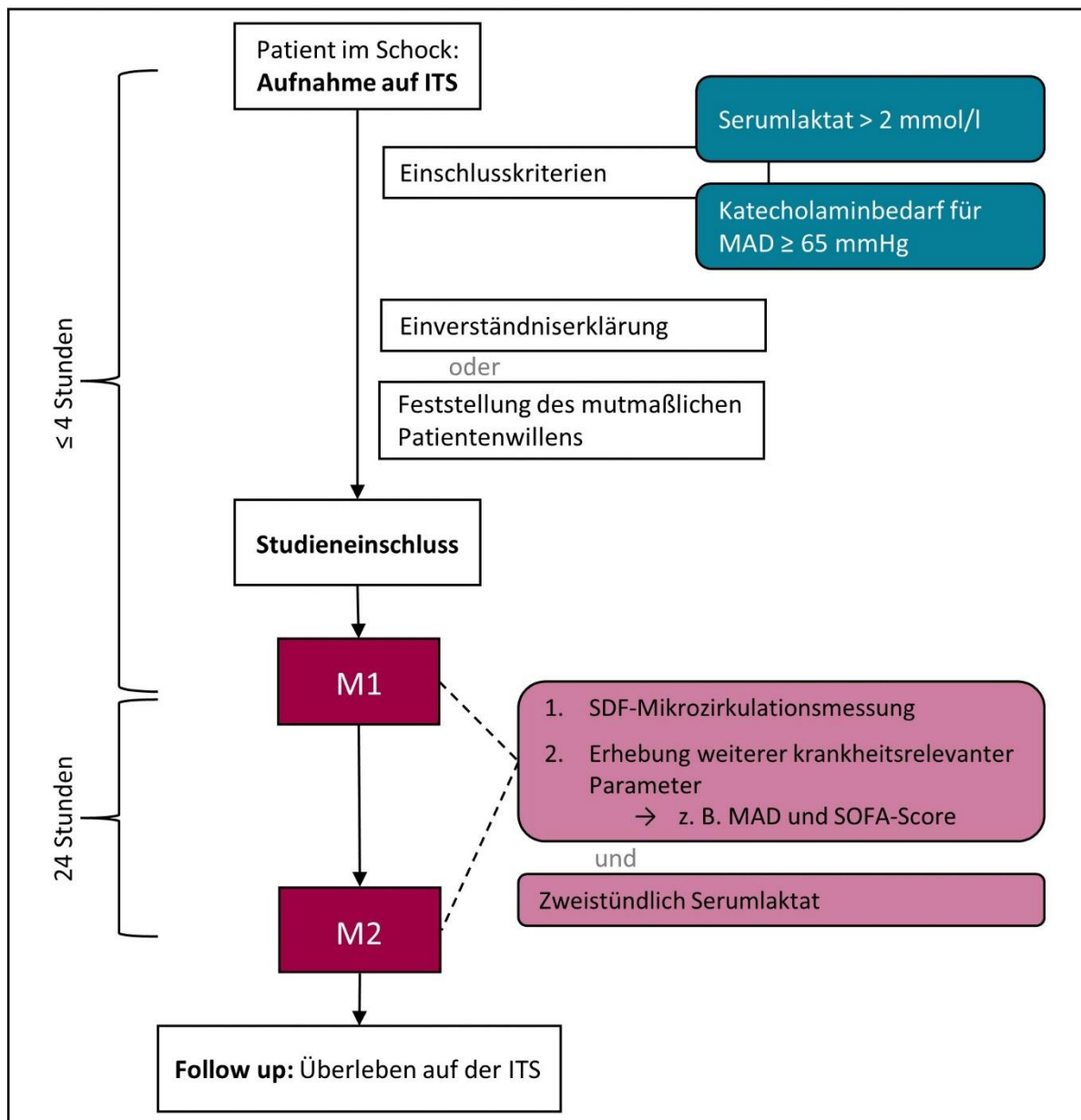


Abb. 3: Flowchart Studienprotokoll. Ablauf des Patienteneinschlusses und der Datenerfassung, ITS = Intensivstation, MAD = mittlerer arterieller Druck, M1 = Messung 1, M2 = Messung 2, SDF = *Sidestream dark field*, SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*

benutzerunabhängig automatisiert mittels *Software* als auch semiquantitativ über Scoring-Systeme durch geschultes Personal ausgewertet.

Zum Zeitpunkt beider Mikrozirkulationsmessungen wurden aktuelle klinische Parameter standardisiert erhoben und in einem *Case report file* (CRF) festgehalten. Aktuelle Serumlaktatwerte wurden in den ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation zweistündlich protokolliert. Bei Aufnahme auf die Intensivstation, in den ersten vier Tagen des Aufenthalts sowie am Tag der Entlassung von der

Intensivstation wurden der *Sepsis-related organ failure assessment*-Score (SOFA) und der *Simplified acute physiology score II* (SAPS II) erhoben. Als primärer Endpunkt dieser Arbeit wurde das Überleben der Patienten auf der Intensivstation definiert (vgl. Abb. 3).

Das Studienprotokoll der DAMIS-Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Düsseldorf genehmigt. Ein positives Ethikvotum vom 13.05.2019 lag vor (Registrierungs-ID: 2019-421_KFogU).

2.3 Erhobene Daten

2.3.1 Übersicht

Die im Rahmen der Studienteilnahme erhobenen Patientendaten wurden pseudonymisiert und nach den Datenschutzrichtlinien des Bundeslandes Nordrhein-Westfalen aufbewahrt. Die krankheitsrelevanten Daten wurden standardisiert erfasst und in einem CRF protokolliert (vgl. Tabelle 1).

Erhobene Daten	Einheit	Bestimmungszeitpunkt
Alter	[Jahre]	Aufnahme
Gewicht	[kg]	Aufnahme
Größe	[cm]	Aufnahme
Hauptaufnahmegrund	[N (%)]	Aufnahme
Vorerkrankungen	[N (%)]	Aufnahme
Verweildauer		
Tod ITS	[N (%)]	Discharge ITS
Verweildauer ITS	[d]	Discharge ITS
Verweildauer Krankenhaus	[d]	Discharge Krankenhaus
Scores		
SOFA	[Punkte]	d0 - d4
SAPS II	[Punkte]	d0 - d4
SDF-Mikrozirkulationsmessung		
MIQS	[Punkte]	M1, M2
<i>Number of crossings</i>	[N]	M1, M2
<i>Perfused number of crossings</i>	[N]	M1, M2
<i>DeBacker density</i>	[]	M1, M2
<i>Perfused DeBacker density</i>	[]	M1, M2
<i>Number of crossings (small)</i>	[N]	M1, M2
<i>Perfused number of crossings (small)</i>	[N]	M1, M2
<i>DeBacker density (small)</i>	[]	M1, M2
<i>Perfused DeBacker density (small)</i>	[]	M1, M2
PPV	[%]	M1, M2
sPPV	[%]	M1, M2
MFI	[Punkte]	M1, M2
Serumlaktat	[mmol/L]	0h - 48h, zweistündlich
Laktatdynamik		6h, 12h, 24h
Additional microcirculation		
Mottling Score	[Grad (1-5)]	M1, M2
CRT	[sek]	M1, M2
ScvO ₂	[%]	M1, M2
Hämodynamisches Monitoring		
Herzfrequenz	[min ⁻¹]	M1, M2
Blutdruck	[mmHg]	M1, M2
MAD	[mmHg]	M1, M2
Körpertemperatur	[°C]	M1, M2
Atemfrequenz	[min ⁻¹]	M1, M2
Diurese	[ml 6h ⁻¹]	M1, M2
Herzrhythmus	[N (%)]	M1, M2
Therapeutische Interventionen		
Mechanische Ventilation	[N (%)]	< Entlassung ITS
PEEP	[mbar]	M1
Impella®	[N (%)]	< Entlassung ITS
Nierenersatzverfahren	[N (%)]	< Entlassung ITS
Katecholamine	[N (%)], [µg/kg/min]	M1, M2

Tabelle 1: Erhobene Daten. Nach Studienprotokoll erhobene relevante Daten dieser Arbeit mit Einheit und Zeitpunkt der Erhebung, ITS = Intensivstation, SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*, SAPS II = *Simplified acute physiology score II*, MIQS = *Microcirculation image quality score*, PPV = *Proportion of perfused vessels*, sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, MFI = *Microcirculatory flow index*, CRT = *Capillary refill time*, MAD = mittlerer arterieller Druck, PEEP = *Positive endexpiratory pressure*, Impella® = Herzunterstützungssystem, kg = Kilogramm, cm = Centimeter, N = Anzahl, d = Tag, mmol = Millimol, l = Liter, sek = Sekunde, min = Minute, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, C = Celsius, ml = Milliliter, h = Stunde, mbar = Millibar

2.3.2 Medizinische Basisdaten

Die Erhebung medizinischer Basisdaten erfolgte anhand dem Behandlungsteam vorliegender medizinischer Dokumentation. Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten wurden erfasst. Die Hauptursache des Kreislaufschocks bei Aufnahme auf die Intensivstationen wurde einer der folgenden sieben Kategorien zugeordnet:

1. Herzstillstand / Z. n. kardiopulmonaler Reanimation
2. Sepsis
3. Herzinsuffizienz / Myokardinfarkt
4. Respiratorische Insuffizienz
5. Neurologisch
6. Postoperativ
7. Hämorrhagisch

Folgende relevante Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Studienpatienten wurden binär erfasst und dokumentiert:

1. Herzinsuffizienz
2. Chronische Nierenerkrankung (CKD)
3. Maligne Erkrankung
4. Diabetes mellitus
5. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
6. Leberzirrhose
7. Arterieller Hypertonus
8. Rauchanamnese

2.3.3 Physiologische Scores

2.3.3.1 Allgemeines Vorgehen

Mit dem Ziel der quantitativen und semi-qualitativen Objektivierung des Gesundheitszustandes der Schockpatienten wurden an fünf Zeitpunkten der SOFA-Score sowie der SAPS II erhoben. Die Erhebung erfolgte von Aufnahme bis Tag vier des Intensivaufenthalts. In die Kalkulation einbezogen wurde jeweils der schlechteste pro Kalendertag dokumentierte Wert. Die erforderlichen Daten wurden den Patientenakten bzw. Laborparameter direkt dem elektronischen Laborprogramm des Universitätsklinikums entnommen.

2.3.3.2 SOFA-Score

Der SOFA-Score wurde entsprechend der Vorgaben von Vincent et al. (140) berechnet. Der Score dient der Abschätzung von Organdysfunktionen kritisch kranker Patienten (140, 141). Es handelt sich um einen deskriptiven Score zur Beschreibung der Morbidität. Die sechs erfassten Parameter spiegeln je ein Organsystem wider. Pro Organsystem wurden anhand definierter Grenzwerte zwischen null und vier Punkte vergeben und zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Eine hohe Punktzahl sprach für ein hohes Maß an Organdysfunktion. Im Folgenden sind Parameter und Grenzwerte zur Berechnung des SOFA-Scores dargestellt (vgl. Tabelle 2).

SOFA-Score	1	2	3	4
Lunge; PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	400-300	300 - 200	200 - 100 (unter Beatmung)	< 100 (unter Beatmung)
Koagulation; Thrombozyten/nl	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber; Bilirubin (mg/dl)	1,2 – 1,9	2,0 - 5.9	6,0 – 11,9	> 12
Kardiovaskuläres System; Hypotension oder Katecholaminbedarf, (µg/kg KG × min)	MAD < 70mmHg	Dopamin ≤ 5 Dobutamin (jede Dosierung)	Dopamin > 5 Adrenalin ≤ 0,1 Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Adrenalin > 0,1 Noradrenalin > 0,1
Zentrales Nervensystem; GCS	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere; Kreatinin (mg/dl) oder Urinmenge (ml/d)	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 oder < 500 ml/d	> 5 oder < 200 ml/d

Tabelle 2: SOFA-Score. Tabelle über die Punkteverteilung zur Bewertung der Organfunktion von sechs Organsystemen nach Vincent et al (1996), PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, nl = Nanoliter, mg = Milligramm, dl = Deziliter, µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, KG = Körpergewicht, min = Minute, GCS = Glasgow *coma scale*, ml = Milliliter, d = Tag

Zur Beurteilung der zentralneurologischen Funktion wurde die Vigilanz der Patienten über die *Glasgow coma scale* (GCS) bestimmt. Bei sedierten Patienten wurde der letzte dokumentierte GCS-Wert vor Sedierung in die Berechnung einbezogen. Lag kein dokumentierter GCS-Wert vor, wurde von einer uneingeschränkten Vigilanz mit GCS 15 als Ausgangswert ausgegangen.

2.3.3.3 SAPS II

Der SAPS II wurde anhand der Vorgaben von LeGall et al. (21) berechnet. Der Score ermöglicht eine Einschätzung der Mortalitätswahrscheinlichkeit hospitalisierter Patienten. Insgesamt wurden 17 Parameter in unterschiedlicher Gewichtung in die Berechnung einbezogen und zu einer

Gesamtpunktzahl addiert (21). Die einbezogenen Parameter waren physiologische Variablen, das Alter, die Art der Hospitalisierung, sowie bestehende Grunderkrankungen (vgl. Tabelle 3).

Variable	Definition
Herzfrequenz	Schlechtester Wert in 24 Stunden, entweder eine niedrige oder eine hohe Herzfrequenz; bei Schwankungen Vergabe der höheren Punktzahl
Systolischer Blutdruck	Analoge Bestimmung zur Herzfrequenz, bei Schwankungen Vergabe der höheren Punktzahl
Körpertemperatur	Höchste gemessene Körpertemperatur
PaO ₂ /FiO ₂ Quotient	Niedrigster Quotient, nur unter Ventilation oder bei kontinuierlichem Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks zu berücksichtigen
Diurese	Urinmenge in 24 Stunden, bei Intensivaufenthalten unter 24 Stunden Berechnung z. B. 1 l in 8 Stunden = 3 l in 24 Stunden
Harnstoff	Höchster Wert
Leukozytenzahl	Schlechtester Wert (Leukozytose oder Leukopenie) mit höchstmöglicher Punktzahl
Kalium	Schlechtester Wert (hoch oder tief) mit höchstmöglicher Punktzahl
Natrium	Schlechtester Wert (hoch oder tief) mit höchstmöglicher Punktzahl
Bikarbonat	Niedrigster Wert
Bilirubin	Höchster Wert
Alter	Patientenalter in Jahren am letzten Geburtstag
Art der Hospitalisierung	Unterscheidung zwischen ungeplant chirurgisch, geplant chirurgisch oder medizinisch
AIDS	HIV-positiv Nachweis und Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung z. B. Karposi-Sarkom, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie oder Tuberkulose
Maligne hämatologische Erkrankung	Diagnose Lymphom, akute Leukämie oder Multiples Myelom
Metastisierte Neoplasie	Chirurgischer, computertomographischer oder anderweitiger Metastasennachweis

Tabelle 3: Parameter des SAPS II. Definitionen der Parameter zur Berechnung des SAPS II nach LeGall et al. (1993), l = Liter, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion, HIV = humanes Immundefizienz Virus

Pro Parameter wurden zwischen null und 13 Punkte vergeben. Im Folgenden werden die vergebenen Punkte pro Parameter mit Grenzwerten dargestellt (vgl. Tabelle 4).

Punkte	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [min ⁻¹]	70 bis < 120		40 bis < 70		120 bis < 160			≥ 160			< 40		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100 bis 199		≥ 200			70 bis 99							< 70
Körpertemperatur [°C]	< 39			≥ 39									
PaO ₂ / FiO ₂ [mmHg]							≥ 200		100 bis < 200		< 100		
Urinmenge [l d ⁻¹]	≥ 1				0,5 bis >1						< 0,5		
Harnstoff [g/l]	< 0,6						0,6 bis <1,8			≥ 1,8			
Leukozyten [μl ⁻¹]	1 bis 20			≥ 20								< 1	
Kalium [mmol/l]	3,0 bis < 5,0			≥ 5,0 und <3,0									
Natrium [mmol/l]	125 bis < 145	≥ 145				< 125							
Bikarbonat [mmol/l]	≥ 20			15 bis < 20			< 15						
Bilirubin [mg/dl]	< 4				4 bis < 6				≥ 6				

Tabelle 4: Punktevergabe SAPS II. Nach LeGall et al. (1993), min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, C = Celsius, PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂ = inspiratorische Sauerstofffraktion, l = Liter, d = Tag, g = Gramm, μl = Mikroliter, mmol = Millimol, mg = Milligramm, dl = Deziliter

Das Alter wurde in Gruppen eingeteilt und mit maximal 18 Punkten für die Altersgruppe ≥ 80 Jahre bewertet (21). Im Folgenden werden die vergebenen Punkte nach Altersgruppen dargestellt (vgl. Tabelle 5).

Alter in Jahren	Punkte
< 40	0
40 – 59	7
60 – 69	12
70 – 74	15
75-79	16
≥ 80	18

Tabelle 5: SAPS II Alter. Tabelle zur Punktevergabe für das Patientenalter zur Berechnung des SAPS II nach LeGall et al. (1993)

Für den Grund der Aufnahme auf die Intensivstation wurden in der Kalkulation des SAPS II bis zu 8 Punkte vergeben (21). Unterschieden wurde zwischen einem internistischen, einem geplant chirurgischen sowie einem ungeplant chirurgischen Aufnahmegrund. Die höchste Punktzahl wurde für einen ungeplant chirurgischen Aufnahmegrund vergeben, die niedrigste für einen geplant chirurgischen (vgl. Tabelle 6). Ein internistischer Aufnahmegrund lag vor, wenn Patienten innerhalb der ersten Woche nach Aufnahme auf die Intensivstation nicht operiert werden mussten. Eine Operation galt als geplant, wenn die Indikation mindestens 24 Stunden vor dem Operationszeitpunkt gestellt wurde.

Aufnahmegrund	Punkte
geplant chirurgisch	0
internistisch	6
ungeplant chirurgisch	8

Tabelle 6: SAPS II Aufnahmegrund. Tabelle zur Punktevergabe für den Aufnahmegrund auf die Intensivstation zur Berechnung des SAPS nach LeGall et al. (1993)

Es wurden folgende Grunderkrankungen in der Kalkulation des SAPS II berücksichtigt (21): Metastasierende Neoplasien, maligne hämatologische Erkrankungen und AIDS. In die Kalkulation wurde pro Patient nur eine Grunderkrankung einbezogen. Hatte ein Patient mehr als eine der genannten Grunderkrankungen, wurde nur die Erkrankung mit der höchsten Punktzahl berücksichtigt. Die Definitionen der Grunderkrankungen wurden oben beschreiben (vgl. Tabelle 3). Im Folgenden werden die vergebenen Punkte aufgeführt (vgl. Tabelle 7).

Grunderkrankung	Punkte
metastasierende Neoplasie	9
hämatologische Neoplasie	10
AIDS	17

Tabelle 7: SAPS II Grunderkrankungen. Tabelle zur Punktevergabe für chronische Grunderkrankungen zur Berechnung des SAPS II nach LeGall et al. (1993), AIDS = Acquired immune deficiency syndrome

Der SAPS II ist ein prognostischer Score zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos von Patienten auf der Intensivstation (21). Le Gall et al. (21) gaben folgende mathematische Formel zur Berechnung der Mortalitätswahrscheinlichkeit R an:

$$x = -7.7631 + 0,0737 \text{ SAPS II Score} + 0,9971 \ln(\text{SAPS II Score} + 1)$$

Einsetzen von x in:

$$R = \frac{e^x}{1 + e^x}$$

R: Mortalität in %

2.3.4 Verweildauer

Im CRF wurde die Verweildauer auf den Intensivstationen sowie insgesamt im Krankenhaus dokumentiert. Für die Verweildauer auf der Intensivstation zählten die Tage von Aufnahme bis zur Verlegung auf die Normalstation. Wurde ein Patient nach Verlegung auf die Normalstation erneut intensivpflichtig, zählten die Tage zum Krankenhaus-, aber nicht zum Intensivaufenthalt. Am ersten Tag wurde die Verweildauer in Stunden, darüber hinaus in vollen Tagen angegeben. Es wurde dokumentiert, ob und wann Patienten auf der Intensivstation verstorben sind.

2.3.5 Hämodynamik

2.3.5.1 EKG und Herzfrequenz

Zum hämodynamischen Basismonitoring auf den internistischen Intensivstationen gehörte eine kontinuierliche elektrokardiographische oberflächliche Fünf-Elektroden-Ableitung (*Red Dot™* EKG-Elektroden, 3M™, Neuss, Deutschland und *Ambu WhiteSensor ECG electrodes*, Ambu GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) der Herzaktivität. Dokumentiert wurde der aktuelle Rhythmus der Patienten zum Zeitpunkt M1 und M2. Es wurde zwischen folgenden Rhythmen unterschieden: Sinusrhythmus, Bradykardie, Vorhofflimmern, Schmalkomplex- und Breitenkomplextachykardie.

Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich elektrokardiographisch abgeleitet. R- bzw. S-Zacken-getriggert erfolgte die *software*-basierte Frequenzbestimmung. Die Herzfrequenz wurde zum Zeitpunkt M1 und M2 dokumentiert.

2.3.5.2 Blutdruck

Die Blutdruckmessung war Teil des intensivmedizinischen hämodynamischen Basismonitorings. Die Messung des Blutdrucks erfolgte in der Regel invasiv über einen in der *Arteria radialis* – selten auch der *Arteria femoralis* – einliegenden Katheter (Leadercath, VYGON GMBH & CO.KG, Aachen, Deutschland). Der invasiven Blutdruckmessung lag das Prinzip der Umwandlung einer Druckwelle in ein elektrisches Signal über einen Druckwandler bzw. *Transducer* zu Grunde. Der arterielle Katheter wurde über einen *Transducer* an ein Übertragungsmodul eines Monitors angeschlossen. Auf diesem wurden die Druckschwankungen kontinuierlich angezeigt. In Hoch- bzw. Tiefpunkten wurden automatisiert systolische und diastolische Blutdruckwerte erkannt und angezeigt. Der MAD entsprach der Fläche unter der Blutdruckkurve.

In seltenen Fällen erfolgte die Überwachung des Blutdrucks diskontinuierlich mittels nicht-invasiver automatisierter Blutdruckmessung (NIBP) nach oszillometrischem Prinzip. Der systolische und diastolische Blutdruck wurden über druckinduzierte Oszillationen der arteriellen Wand bestimmt. Die Berechnung des MAD erfolgte automatisiert auf Grundlage der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte. Die Formel lautete:

$$MAD = \frac{RR_{sys} + 2 RR_{dias}}{3}$$

<i>MAD</i> :	mittlerer arterieller (Blut-)Druck
<i>RR_{sys}</i> :	systolischer Blutdruck
<i>RR_{dias}</i> :	diastolischer Blutdruck

2.3.6 Blutgasanalyse

Im Rahmen der üblichen klinischen Routine erfolgte die Bestimmung aktueller arterieller Blutgase sowie Elektrolytkonzentrationen standardmäßig alle zwei bis vier Stunden. Mit einer heparinisierten Spritze (safePICO Aspirator, Radiometer, Brønshøj, Denmark) wurden 1,5 ml Blut aus einem arteriellen Zugang (Leadercath, VYGON GMBH & CO.KG, Aachen, Deutschland) entnommen und in einem Blutgasanalysegerät (ABL800 FLEX Blutgasanalysator, Radiometer, Brønshøj, Denmark) analysiert.

Die gemessenen Parameter lauteten: pH-Wert, arterielle Sauerstoffsättigung, arterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck, Basenüberschuss, Bikarbonat-, Kalium- und Natriumspiegel,

Serumlaktat, Hämoglobin- und Blutglukosewert. Für diese Arbeit war insbesondere die Bestimmung des Serumlaktats von Interesse. Das Serumlaktat wurde in den ersten 48 Stunden zweistündlich bestimmt und dokumentiert. Fehlende Werte wurden als arithmetisches Mittel des vorangegangenen und folgenden Serumlaktats berechnet und ergänzt.

2.3.7 Laktatdynamik

Das zweistündlich bestimmte Serumlaktat wurde genutzt um die Laktatdynamik über einen Zeitraum von sechs Stunden (6h), zwölf Stunden (12h) und 24 Stunden zu berechnen. Im Folgenden ist die Berechnung der 6h-Laktatdynamik beschrieben (97):

$$\Delta 6h - Lactate = \frac{lactate_{max} 6h - lactate_{6h}}{lactate_{max} 6h}$$

Δ 6h-Lactate: 6h-Laktatdynamik
Lactate_{max} 6h: maximal gemessenes Serumlaktat sechs Stunden nach Aufnahme
Lactate_{6h}: Serumlaktat sechs Stunden nach Aufnahme

Analog erfolgte die Berechnung der 12h-Laktatdynamik:

$$\Delta 12h - Lactate = \frac{lactate_{max} 12h - lactate_{12h}}{lactate_{max} 12h}$$

Δ 12h-Lactate: 12h-Laktatdynamik
Lactate_{max} 12h: maximal gemessenes Serumlaktat zwölf Stunden nach Aufnahme
Lactate_{12h}: Serumlaktat zwölf Stunden nach Aufnahme

Im Unterschied zur 6h- und 12h-Laktatdynamik wurden die maximalen Serumlaktatwerte an Tag 1 und 2 getrennt betrachtet, sodass sich ein veränderter Wertebereiche ergab (77):

$$\Delta 24h - Lactate = \frac{lactate_{max} d1 - lactate_{max} d2}{lactate_{max} d1}$$

Δ 24h-Lactate: 24h-Laktatdynamik
Lactate_{max} d1: maximales Serumlaktat Tag 1 (bis 24 Stunden nach Aufnahme)
Lactate_{max} d2: maximales Serumlaktat Tag 2 (24 bis 48 Stunden nach Aufnahme)

2.3.8 Katecholaminbedarf

Der Katecholaminbedarf wurde zu den Zeitpunkten M1 und M2 dokumentiert. Über die Laufrate (ml/h) der Perfusoren, die Dosierung als Wirkstoffmenge pro Volumen (mg/50ml) in den Perfusorspritzen sowie das Körpergewicht des Patienten in kg konnte die Förderrate der Katecholamine ($\mu\text{g} / \text{kg KG} \times \text{min}$) berechnet werden.

$$F = \frac{Dose \times LR}{60 \times KG}$$

<i>F:</i>	Förderrate in $\mu\text{g} / \text{kg KG} \times \text{min}$
<i>Dose:</i>	Dosierung in $\mu\text{g} / \text{ml}$
<i>LR:</i>	Laufrate der Perfusoren in ml / h
<i>KG:</i>	Körpergewicht in kg

2.3.9 Supportive Maßnahmen

Zu den supportiven Maßnahmen während des Intensivaufenthaltes zählten Verfahren zur Aufrechterhaltung- bzw. zum Ersatz von Körperfunktionen. Es wurde dokumentiert, ob Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Intensivaufenthalts ein Nierenersatzverfahren, eine mechanische Ventilation oder ein mechanisches Unterstützungssystem der Herzarbeit erhielten.

Nierenersatzverfahren konnten kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen. Zur mechanischen Ventilation zählten invasive und nicht-invasive Beatmungsformen. Der initial eingestellte positive endexpiratorische Druck (*Positive end-expiratory pressure*, PEEP) wurde dokumentiert. Die Studienkohorte wurde auf Verwendung unterschiedlicher mechanischer Unterstützungssysteme der Herzarbeit überprüft. Dazu zählten Systeme zur veno-venösen und veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (vvECMO und vaECMO), Impella®-Herzunterstützungssysteme (2.5, CP, 5.0, R; Abiomed, Danvers, Massachusetts, USA) und intraaortale Ballonpumpen.

2.4 Indirekte Einschätzung der Mikrozirkulation

2.4.1 Mottling Score

Anhand des *Mottling Scores* wurde die Ausdehnung der Hautmarmorierung ausgehend vom Knie erfasst und objektiviert und mit einem Score von 0 bis 5 bewertet (65). Der *Mottling Score* wurde bei jedem Studienpatienten zum Zeitpunkt M1 und M2 erhoben. Im Folgenden sind die *Scores* mit zugehöriger Ausdehnung der Marmorierung gelistet (vgl. Tabelle 8).

Score	Bewertung	Ausdehnung der Marmorierung
0	<i>none</i>	Nicht vorhanden
1	<i>modest</i>	Münzgroß, zentral in der Mitte des Knies
2	<i>moderate</i>	Obere Kniegrenze
3	<i>mild</i>	Mitte des Oberschenkels
4	<i>severe</i>	Leistenfalte
5	<i>extreme</i>	Überschreitung der Leistenfalte

Tabelle 8: Mottling Score. Tabellarische Zusammenfassung von *Mottling Score*, Bewertung und Ausdehnung der Hautmarmorierung nach Ait-Oufella et al. (2011)

Im folgenden ist der *Mottling Score* graphisch zusammengefasst (vgl. Abb. 4).

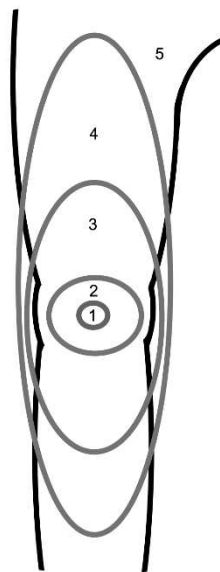


Abb. 4: Mottling Score. Schematische Darstellung der Einteilung des *Mottling Scores* in fünf Zonen anhand der Ausdehnung der Hautmarmorierung im Bereich der unteren Extremität nach Ait-Oufella et al. (2011); Abbildung eines rechten Beins von der Leiste bis zum distalen Unterschenkel; *Mottling Score* 0 entspricht dem Fehlen von Hautmarmorierungen

2.4.2 Capillary refill time

Die CRT wurde genutzt um den Volumenstatus und die Mikrozirkulation von Patienten einzuschätzen (142). Soweit möglich, wurde bei jedem Patienten zum Zeitpunkt M1 und M2 die CRT bestimmt. Der Untersucher drückte 15 Sekunden fest die Fingerkuppe des Patienten. Mit Beendigung des Drucks auf die Fingerkuppe wurde die Zeit bis zum Erreichen des ursprünglichen Hautkolorits in Sekunden gemessen (63, 142).

2.5 Sublinguale Mikrozirkulationsmessung

2.5.1 Vorgehen

Die Messung der sublingualen Mikrozirkulation erfolgte mittels des *MicroScan Video Microscope* (MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande). Die erste Messung erfolgte innerhalb der ersten vier Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die zweite Messung erfolgte 24 Stunden nach der ersten Messung. Die Mikrozirkulationsmessungen definierten die Zeitpunkte M1 und M2. Die verwendete *sidestream-dark-field*-Technologie ermöglichte die in vivo Darstellung des Kapillarnetzes der sublingualen Mukosa sowie eine Abbildung des Flussprofils über Serienaufnahmen.

2.5.2 Technische Grundlagen

Zur Aufnahme der Mikrozirkulation wurde das *MicroScan Video Microscope* (MS-02) der Firma MicroVision Medical (Amsterdam, The Netherlands) verwendet. Das *MicroScan Video Microscope* wurde über ein USB 3.0 Verbindungskabel mit einem Laptop (Lenovo ideapad S530-13IWL; Betriebssystem: Microsoft Windows 10 Home, Version 10.0.18362) verbunden.



Abb. 5: MicroScan Intravitalmikroskop. 1 = Sonde mit Leuchtdioden, 2 = Fokussierungsring, 3 = *Eject*-Knopf zur Entfernung der Einweg-Linse, 4 = USB 3.0 Kabel

Das Intravitalmikroskop bestand aus Corpus und Sonde (vgl. Abb. 5). Der Corpus wurde während der Messungen in der Hand gehalten. Ein Fokussierungsring ermöglichte die Scharfstellung der Bilder. Die Sonde mit einem Ring aus Leuchtdioden wurde auf der sublingualen Mukosa des kritisch kranken Patienten platziert. Die Leuchtdioden sind konzentrisch um einen inneren Lichtleiter angeordnet und emittieren das für die Darstellung der Mikrozirkulation erforderliche grüne Licht. Für jede Mikrozirkulationsmessung wurde eine sterile Einweg-Kappe (*MicroScan Lens*, MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande) über die Sonde gestülpt.

Das Prinzip der verwendeten SDF-Technologie entspricht zum Großteil dem des *Orthogonal polarization spectral imaging* (vgl. Abb. 6 (53, 114, 115)):

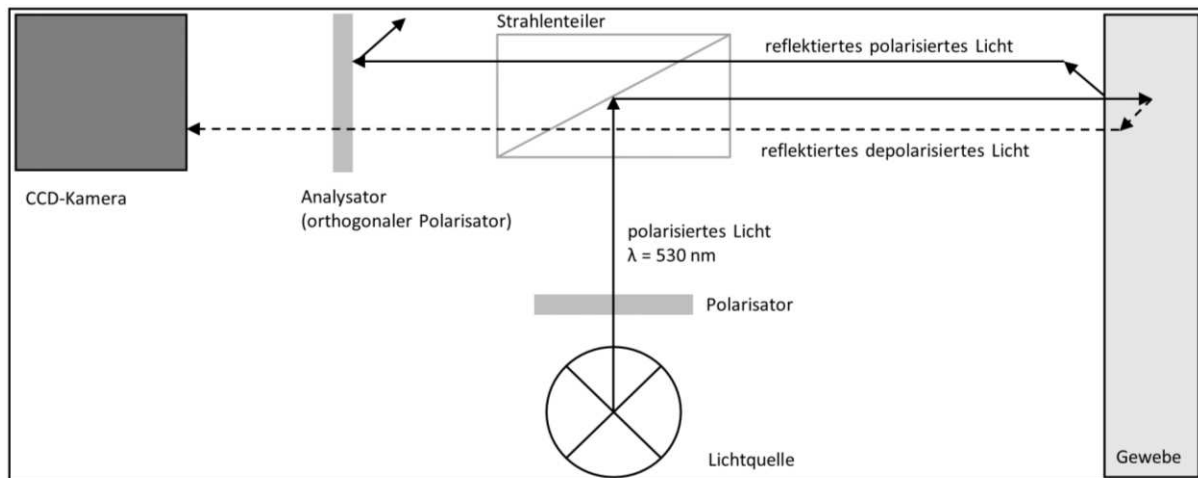


Abb. 6: Orthogonal polarization spectral imaging. Schematische Darstellung optischer Prozesse des *Orthogonal polarization spectral imaging* nach Groner et al. (1999). Licht einer Wellenlänge von 530 nm wird emittiert und polarisiert. Die Lichtstrahlen passieren einen Strahlenteiler und treffen auf Gewebe z. B. die orale Mukosa. Ein Teil der Strahlen wird direkt reflektiert, ein Teil dringt in das Gewebe ein und wird später reflektiert. Im Gewebe werden die polarisierten Lichtstrahlen depolarisiert. Im depolarisierten Zustand können Strahlen den Analysator passieren und auf die CCD-Kamera projizieren; CCD = charge coupled device, λ = Wellenlänge Lambda, nm = Nanometer

Die Darstellung der Mikrozirkulation beruht auf dem optischen Absorptionsverhalten von Hämoglobin bei Beleuchtung des Gewebes mit linear polarisiertem grünem Licht. Die zentrale Wellenlänge der Strahlen liegt bei 530 nm, der isobestischen Wellenlänge des Hämoglobins im oxygenierten und desoxygenierten Zustand (115, 143). Im Gewebe werden die einfallenden Strahlen reflektiert und gestreut. Lichtstrahlen, die tief ins Gewebe eindringen, werden mehrfach gestreut und dadurch depolarisiert. Frühzeitig reflektierte Strahlen verbleiben im polarisierten Zustand. Nach Reflektion und Streuung gelangt ein Teil der Strahlen zurück zur SDF-Sonde. Sie werden über einen Analysator auf eine *Charge coupled device* (CCD)-Videokamera projiziert. Der Analysator ist ein orthogonaler Polarisator und reflektiert polarisiertes Licht, während depolarisierte Strahlen passieren können. Es kommt zur Abbildung der depolarisierten Strahlen auf der CCD-Kamera. Die *Frame rate* des CCD-Kamera betrug 43 *frames*/Sekunde. Ein zwei Sekunden langes Video bestand somit aus 86 Einzelbildern.

Hämoglobin absorbiert Licht einer Wellenlänge von 530 nm. Trifft Licht dieser Wellenlänge im Gewebe auf Hämoglobin, bleibt aufgrund der Absorption die Rückstreuung der absorbierten Lichtstrahlen zur Sonde aus. Die Darstellung der mit Erythrozyten gefüllten Gefäße beruht auf dem Ausbleiben der Rückstreuung zur Kamera nach Absorption der Lichtstrahlen durch Hämoglobin.

2.5.3 Aufnahme

Die Messung der sublingualen Mikrozirkulation erfolgte in den ersten 4 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation sowie 24 Stunden nach der ersten Messung. In der Vorbereitung der Messung wurden Laptop, ein Fußpedal (PCsensor, Shenzhen, China) und das Intravitalmikroskop miteinander verbunden. Eine sterile Plastikkappe wurde über die Sonde des Intravitalmikroskops gestülpt und die Sonde auf der sublingualen Mukosa des Studienpatienten platziert. Zur Vermeidung von Druckartefakten wurde die Sonde nach Platzierung ein Stück zurückgezogen. Über den Fokussierungsring erfolgte die Fokussierung des Bildes. In seltenen Fällen war eine manuelle Einstellung der Belichtung in der Analysesoftware AVA 4.3C (MicroVision Medical, Amsterdam, The Netherlands) notwendig. Die Analysesoftware ermöglichte eine Aufzeichnung nur, wenn die Qualität der Aufnahme gegeben war. Dazu erfolgte eine automatisierte Analyse von Bildstabilität, Belichtung und Fokus durch das Aufnahmeprogramm. Die Aufnahme der Mikrozirkulationsvideos wurde durch Druck auf das Fußpedal gestartet. Jedes Video hatte eine Länge von zwei Sekunden. Es wurden Aufnahmen an vier unterschiedlichen Abschnitten des Zungengrunds gemacht, aus denen pro Bereich mindestens ein Video in die Auswertung einfluss.

2.5.4 Auswertung

2.5.4.1 Automatisierte Analyse

Die Auswertung der Videos erfolgte durch die *Software* AVA 4.3C der Firma Microvision Medical (Amsterdam, The Netherlands). Zur Analyse wurden die Bilder der Videos mittels DeBacker-Gitter in 16 Quadranten eingeteilt. Die Schnittstellen zwischen den Gitterlinien und der Gefäßmitte wurden zur Auswertung herangezogen (vgl. Abb. 7).

Anhand des dargestellten, durchflossenen Gefäßquerschnitts wurde der Durchmesser der Gefäße kalkuliert. Dieser diente der Einteilung der Gefäße nach Größe und ermöglicht eine gesonderte Analyse der Mikrozirkulation kleiner Gefäße (*small*). In die Subanalyse *small* zählten Gefäße eines Durchmessers von $\leq 20\mu\text{m}$.

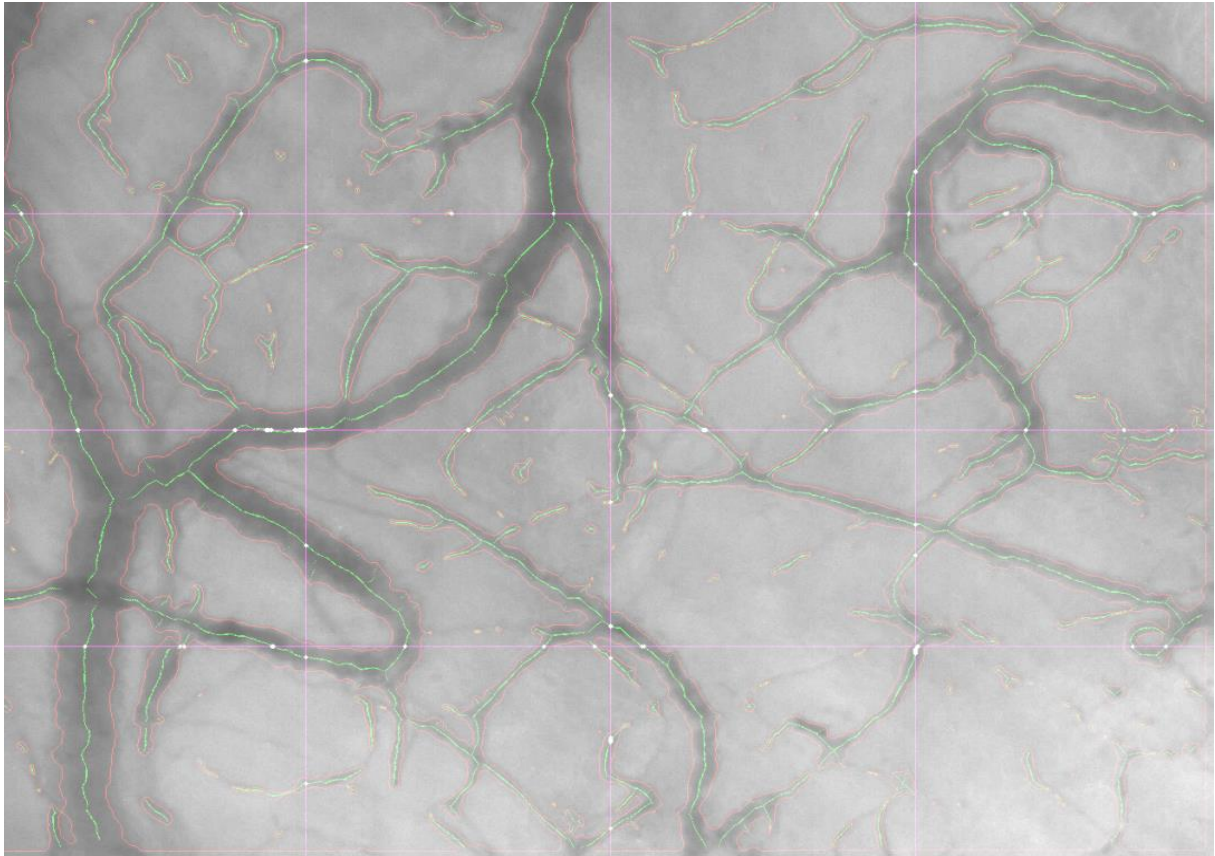


Abb. 7: SDF-Mikrozirkulationsmessung. Auswertung einer MicroScan-Aufnahme der oralen Mukosa in AVA 4.3C. Einteilung des Videobilds in 16 Bereiche mittels DeBacker-Gitter (pink). Darstellung der kalkulierten Gefäßwände (rot), Gefäßmittellinie (grün) sowie der Schnittstellen zwischen den Gefäßmittellinien und dem DeBacker-Gitter.

Der automatisierten Analyse generierte 10 Parameter, die die Mikrozirkulation objektiviert beschreiben sollten (vgl. Tabelle 9). Die Mikrozirkulationsparameter wurden in einer Excel-Tabelle ausgegeben.

Mikrozirkulationsparameter	Definition
<i>Number of crossings</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Gefäßmittellinien und DeBacker-Gitterlinien
<i>DeBacker Density</i>	<i>Number of crossings</i> im Verhältnis zur Länge der Gitterlinien; in mm ⁻¹
<i>Number of crossings (small)</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Gefäßmittellinien kleiner Gefäße ≤ 20 µm und Gitterlinien
<i>DeBacker Density (small)</i>	<i>Number of crossings (small)</i> im Verhältnis zur Länge der Gitterlinien; in mm ⁻¹
<i>Perfused number of crossings</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Gefäßmittellinien durchflossener Gefäße und Gitterlinien
<i>Perfused DeBacker Density</i>	<i>Perfused number of crossings</i> im Verhältnis zur Länge der Gitterlinien; in mm ⁻¹
<i>Perfused number of crossings (small)</i>	Anzahl der Schnittstellen zwischen Gefäßmittellinien durchflossener kleiner Gefäße ≤ 20 µm und Gitterlinien
<i>Perfused DeBacker Density (small)</i>	<i>Perfused number of crossings (small)</i> im Verhältnis zur Länge der Gitterlinien; in mm ⁻¹
<i>PPV</i>	<i>Proportion of perfused vessels</i> ; Anteil <i>perfused DeBacker Density</i> im Verhältnis zur <i>DeBacker Density</i> ; kann auch als Prozentzahl um den Faktor 100 erweitert werden [%]
<i>sPPV</i>	<i>Proportion of perfused small vessels</i> ; Anteil <i>perfused DeBacker Density (small)</i> im Verhältnis zur <i>DeBacker Density (small)</i> ; kann auch als Prozentzahl um den Faktor 100 erweitert werden [%]

Tabelle 9: Direkter Mikrozirkulationsparameter. Bei der Analyse durch AVA 4.3C ausgegebene Parameter der Mikrozirkulation mit Definition nach DeBacker et al. 2005

Die automatische Berechnung der *Proportion of perfused vessels* (PPV) erfolgte über die Formel (123):

$PPV = \frac{\text{Perfused DeBacker Density}}{\text{DeBacker Density}} \times 100$	
<i>PPV:</i>	<i>Proportion of perfused vessels</i>
<i>Perfused DeBacker Density:</i>	Anzahl der Kreuzungen der Gefäßmittellinien mit DeBacker-Gitterlinien im Verhältnis zur Gitterlinienlänge [mm ⁻¹]
<i>DeBacker Density:</i>	Anzahl der Kreuzungen der Gefäßmittellinien mit DeBacker-Gitterlinien im Verhältnis zur Gitterlinienlänge [mm ⁻¹]

Analog wurden die Werte der *Proportion of perfused small vessels* berechnet (123):

$$sPPV = \frac{\text{Perfused DeBacker Density (small)}}{\text{DeBacker Density (small)}} \times 100$$

sPPV:	<i>Proportion of perfused small vessels</i>
<i>Perfused DeBacker Density (small):</i>	Anzahl der Kreuzungen der Gefäßmittellinien mit DeBacker-Gitterlinien im Verhältnis zur Gitterlinienlänge [mm ⁻¹]
<i>DeBacker Density (small):</i>	Anzahl der Kreuzungen der Gefäßmittellinien mit DeBacker-Gitterlinien im Verhältnis zur Gitterlinienlänge [mm ⁻¹]

Neben den absoluten PPV- und sPPV-Verhältnisswerten wurde die Veränderung von PPV und sPPV zwischen den beiden Messungen (M1 und M2) als Δ PPV und Δ sPPV berechnet:

$$\Delta PPV = PPV_{M1} - PPV_{M2}$$

Δ PPV:	PPV-Veränderung
PPV _{M1} :	<i>Proportion of perfused vessels,</i> Zeitpunkt M1
PPV _{M2} :	<i>Proportion of perfused vessels,</i> Zeitpunkt M2

$$\Delta sPPV = sPPV_{M1} - sPPV_{M2}$$

Δ sPPV:	sPPV-Veränderung
sPPV _{M1} :	<i>Proportion of perfused small vessels,</i> Zeitpunkt M1
sPPV _{M2} :	<i>Proportion of perfused small vessels,</i> Zeitpunkt M2

2.5.4.2 Microvascular flow index-Score

Neben der automatisierten Analyse der Videos, erfolgte eine semiquantitative Analyse der Mikrozirkulation mittels MFI (124, 144, 145): Zur Erhebung dieses Scores wurde der im Video erfasste Ausschnitt der sublingualen Mukosa in vier Quadranten unterteilt (vgl. Abb. 8).

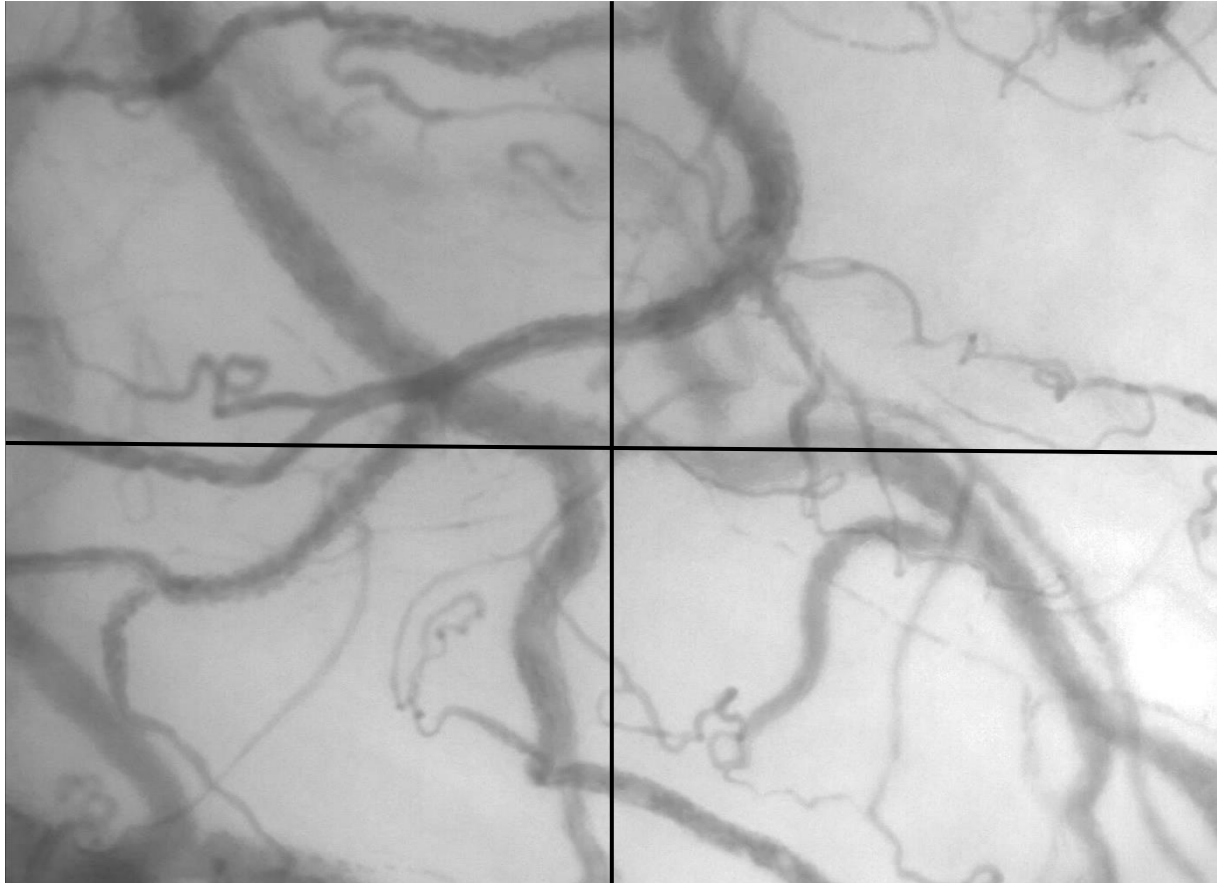


Abb. 8: MFI Quadranteneinteilung. Darstellung des sublingualen mikrovaskulären Netzwerks einer gesunden Probandin; Unterteilung in vier Quadranten zur Erhebung des *Microvascular flow index* (MFI)-Scores nach Boerma et al. (2005)

In jedem Quadranten wurde das Flussprofil der Gefäße bewertet (vgl. Tabelle 10). Pro Quadranten floss ein repräsentativer Wert in die Kalkulation ein (146). Die Einteilung der Flussprofile erfolgte in vier Kategorien (123, 145):

Fluss	Punkte
<i>continous</i>	3
<i>sluggish</i>	2
<i>intermittant</i>	1
<i>no flow</i>	0

Tabelle 10: MFI-Flussprofile. Punkteverteilung der unterschiedlichen Flussprofile zur Erhebung des *Microvascular flow index* (MFI)-Scores nach Boerma et al. (2005)

Analog zur automatisierten Analyse durch AVA 4.3 C, erfolgte die Analyse in Subgruppen mit Unterteilung der sublingualen Gefäße nach Größe:

- a. MFI: Nicht-kleine Gefäße $> 20 \mu\text{m}$
- b. sMFI: Kleine Gefäße $\leq 20 \mu\text{m}$

MFI- und sMFI-Score eines Videos wurden als Mittelwert der Punkte aller vier Quadranten berechnet. Aus den MFI- und sMFI-Scores der vier Videos einer Messung wurde ein Mittelwert errechnet und berichtet.

2.5.4.3 Microcirculation image quality-Score

Zur Bewertung der Qualität der Aufnahmen wurde für jedes Video ein modifizierter MIQS (vgl. Tabelle 11) berechnet (147). Die Erhebung des MIQS erfolgte verblindet durch einen unabhängigen und geschulten Gutachter.

Kriterium	Beschreibung	Gut (0 Punkte)	Akzeptabel (1 Punkt)	Ungenügend (10 Punkte)
Druck	Iatrogene Flussminderung durch zu hohen mechanischen Druck auf das Gewebe	Konstanter Fluss ohne sichtbare Druckartefakte	Guter Fluss in der Mehrzahl großer Gefäße; vereinzelt	Offensichtliche Druckartefakte in großen Gefäßen
Fokus	Scharfe Darstellung der Gefäße in den betrachteten Bereichen	Guter Fokus auf allen Gefäßen jeder Größe; einzelne Erythrozyten erkennbar	$< \frac{1}{2}$ des Bildes ist unscharf / Randbereiche der Gefäße nicht fokussiert	Gesamtes Bild unfokussiert, keine kleinen Gefäße erkennenbar
Stabilität	Bildbewegung ggf. mit Bewegungsunschärfe der Aufnahme	Bildbewegung $\leq \frac{1}{4}$ des Bildausschnitts, keine Bewegungsunschärfe	Bildbewegung $\leq \frac{1}{2}$ des Bildausschnitts, keine Bewegungsunschärfe	Bildbewegung $> \frac{1}{2}$ des Bildausschnitts, Bewegungsunschärfe
Inhalt	Artefakte und Bildinhalte, die die Videoqualität mindern, z. B. <i>loop</i> -Gefäße	Keine Artefakte, gleichmäßige Gefäßverteilung, $< 30\%$ <i>loop</i> -Gefäße	Ggf. einzelne Artefakte, akzeptable Verteilung kleiner und großer Gefäße, 30-50 % <i>loop</i> -Gefäße	Große Bereiche sind von Artefakten verdeckt, $> 50\%$ <i>loop</i> -Gefäße
Belichtung	Helligkeit und Kontrast des Videos	Gleichmäßige Belichtung im gesamten Bild; Abgrenzung kleiner Gefäße vor dem Hintergrund möglich	In einigen Bereichen ist das Bild zu dunkel / hell um Gefäße vor ihrem Hintergrund abzugrenzen, sie sind aber erkennbar	Das Video ist zu dunkel / hell um es zu analysieren, der Flussprofil nicht beurteilbar

Tabelle 11: Qualitätskriterien des modifizierten Microcirculation image quality-Scores (MIQS). Beschreibung und Bewertung der MIQS-Qualitätskriterien nach Massey et al. 2013. Im Gegensatz zu den Vorgaben der Originalarbeit wird auf die Bewertung der Videolänge verzichtet

Jedes Mikrozirkulationsvideo dieser Arbeit wurde über fünf Qualitätskriterien bewertet: Druck, Fokussierung, Stabilität, Inhalt und Belichtung. Für jedes Kriterium wurden je nach Qualität null, ein oder zehn Punkte vergeben. Null Punkte entsprachen einer guten, ein Punkt einer akzeptablen und zehn Punkte einer ungenügenden Videoqualität. Massey et al. (147) haben als zusätzliches Qualitätskriterium die Videolänge bewertet. Auf Grundlage einer Studie von Bruno et al. (148) wurde in dieser Arbeit auf eine Bewertung der Videolänge verzichtet und der MIQS dementsprechend modifiziert.

Die Qualität der Videos wurde analog zu den Vorgaben von Massey et al. (147) als ungenügend bewertet, wenn in einer Kategorie zehn Punkte vergeben wurden. In diesem Fall wurde das Video und die darin ermittelten Mikrozirkulationsparameter nicht in die Auswertung einbezogen.

2.6 Statistische Auswertung

Insgesamt wurden 80 am Universitätsklinikum Düsseldorf im Rahmen der multizentrischen DAMIS-Studie zwischen dem 21.02.2020 und 22.09.2021 rekrutierte Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Für die statistische Auswertung wurden Microsoft® Office Excel 2010 sowie die Statistikprogramme IBM SPSS Version 27 und GraphPad Prism 8.0.2 für Windows-10-Betriebssysteme verwendet.

In der Auswertung wurden das arithmetische Mittel sowie die Standardabweichung einzelner Variablen berechnet. Bei ausgewählten Daten wurde abweichend der Median mit Interquartilsabständen berichtet. Ergab sich eine Normalverteilung der vorliegenden Daten im Schapiro-Wilks-Test, wurden Gruppenunterschiede über den zweiseitigen *students* t-Test getestet. Für Variablen ohne Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Nominalskalierte Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) nach Pearson auf Unabhängigkeit verglichen. Im Fall von Zellhäufigkeiten kleiner fünf wurde der *Fisher exact*-Test verwendet. Als Effektstärkemaß wurden Phi-Koeffizienten (ϕ) bzw. Cramér's V berechnet. Die Interpretation der Effektstärkemaße erfolgte nach den Empfehlungen von Cohen 1988 (149): Ein Ergebnis mit einem Phi-Koeffizient bzw. Cramér's V kleiner oder gleich 0,3 wurde als schwacher Zusammenhang gewertet, Ergebnisse größer 0,3 aber kleiner oder gleich 0,5 als Zusammenhang mittlerer Stärke und ein Ergebnis über 0,5 als starker Zusammenhang. Variablen mit mehr als zwei Kategorien wurden über *post-hoc*-Testung der standardisierten Residuen auf die Signifikanz des Einflusses auf das Gesamtergebnis getestet. Die Bonferroni-Korrektur wurde genutzt, um das Signifikanzniveau bei multipler Testung anzupassen.

Mittels binär logistischer Regressionsanalyse wurden unterschiedliche Mikrozirkulationsparameter auf ihren prädiktiven Wert für das Outcome der Patienten getestet. Eine Einschätzung der Effektstärke der unabhängigen Variablen auf das Überleben der Patienten erfolgt über die Beurteilung der Odds ratio

(OR) (150): Ab einer OR von 1,68 ist von einem schwachen Effekt, ab einer OR von 3,47 von einem Effekt mittlerer Stärke und ab einer OR von 6,71 von einem starken Effekt auszugehen.

Zur Berechnung von Schwellenwerten unterschiedlicher Mikrozirkulationsparameter zur Vorhersage des Outcomes der Patienten wurden *Receiver operating characteristics* (ROC)-Kurven analysiert. Die Bewertung der Testgüte erfolgte anhand der *Area under the curve* (AUC). Koordinatenpunkte der ROC-Kurven wurden über den Youden-Index verglichen.

Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit unterschiedlicher Patienten-Gruppen im zeitlichen Verlauf dargestellt. Unterschiede der mittleren oder medianen Überlebenszeit wurden mittels Log-rank-Test verglichen.

Eine α -Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

In diese prospektive Studie wurden insgesamt 80 Patienten mit Kreislaufschock zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme auf die Intensivstation eingeschlossen. 44 Patienten haben ihren Intensivaufenthalt überlebt (*Survivor*), 36 Patienten sind auf der Intensivstation verstorben (*Non-Survivor*). Die Mortalität lag bei 45,0 %.

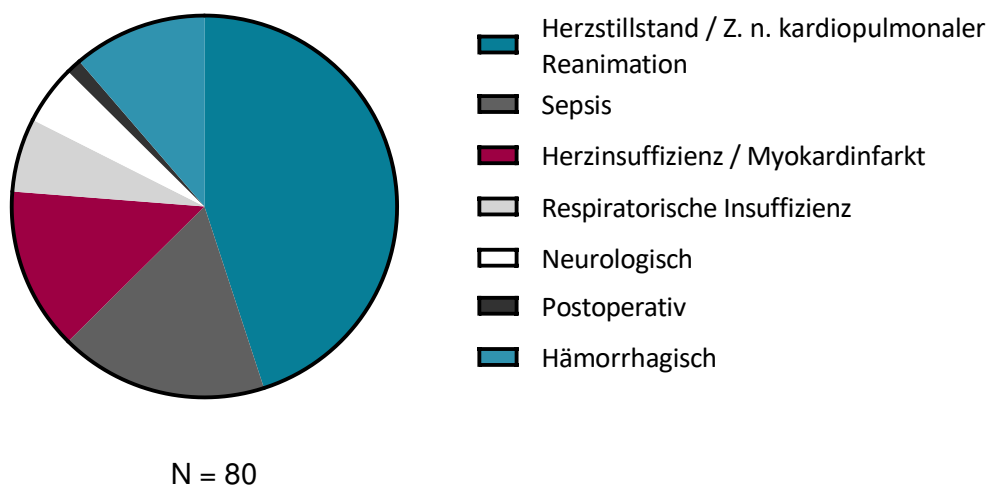


Abb. 9: Hauptaufnahmegrund auf die Intensivstation. Kreisdiagramm zur Verteilung der Hauptaufnahmegründe der 80 eingeschlossenen Patienten

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten war männlich (70 %). Das mittlere Alter der Patienten bei Aufnahme betrug $69,4 \pm 13,0$ Jahre. Die *Non-Survivor* waren mit $72,4 \pm 12,1$ Jahren im Mittel älter als die *Survivor* mit $66,9 \pm 13,4$ Jahren. Der mittlere Altersunterschied von 5,5 Jahren war statistisch nicht signifikant; $p = 0,06$ (vgl. Tabelle 12). Auch in Geschlechterverteilung, Gewicht, Größe sowie *Body-Mass-Index* (BMI) bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Outcomegruppen (vgl. Tabelle 12).

Der häufigste Aufnahmegrund der Patienten auf die Intensivstation war der Zustand nach Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiopulmonaler Reanimation (vgl. Abb. 9). Insgesamt 36 Patienten wurden mit dieser Indikation aufgenommen, was einem prozentualen Anteil von 45,0 % entsprach. 22 der 36 Patienten mit Zustand nach Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation verstarben im Verlauf. Der zweit häufigste Aufnahmegrund war eine bestehende Sepsis ($N = 14$, 17,5 %), gefolgt von Herzinsuffizienz inkl. Myokardinfarkt ($N = 11$, 13,8%), Hämorrhagien ($N = 9$, 11,3 %), respiratorischer Insuffizienz ($N = 5$,

6,3%) und neurologischen Gründen (N=4, 5,0%). Ein Patient wurde zur postoperativen bzw. postinterventionellen Überwachung aufgenommen.

Zwischen der Zuordnung zu einer der beiden Outcomegruppen und dem Hauptaufnahmegrund auf die Intensivstation zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mittlerer Stärke im Chi-Quadrat-Test; $\chi^2(6) = 13,45$, $p = 0,036$, $V = 0,36$. Die fehlende Unabhängigkeit der Ergebnisse begründete sich auf der signifikant unterschiedlichen Verteilung der Patienten mit Z. n. Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation sowie respiratorischer Insuffizienz auf die Outcome Gruppen. Der Anteil der Patienten mit Z. n. Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation war in der Gruppe der *Non-Survivor* mit 61,1 % signifikant höher als in der Gruppe der *Survivor* mit 31,8 %; $p = 0,009$. Gleichzeitig gehörten statistisch signifikant weniger Patienten mit respiratorischer Insuffizienz zur Gruppe der *Non-Survivor*; $p = 0,04$ (vgl. Tabelle 12). Weitere Angaben zur Verteilung der Hauptaufnahmegründe auf die Outcomegruppen können Tabelle 12 entnommen werden.

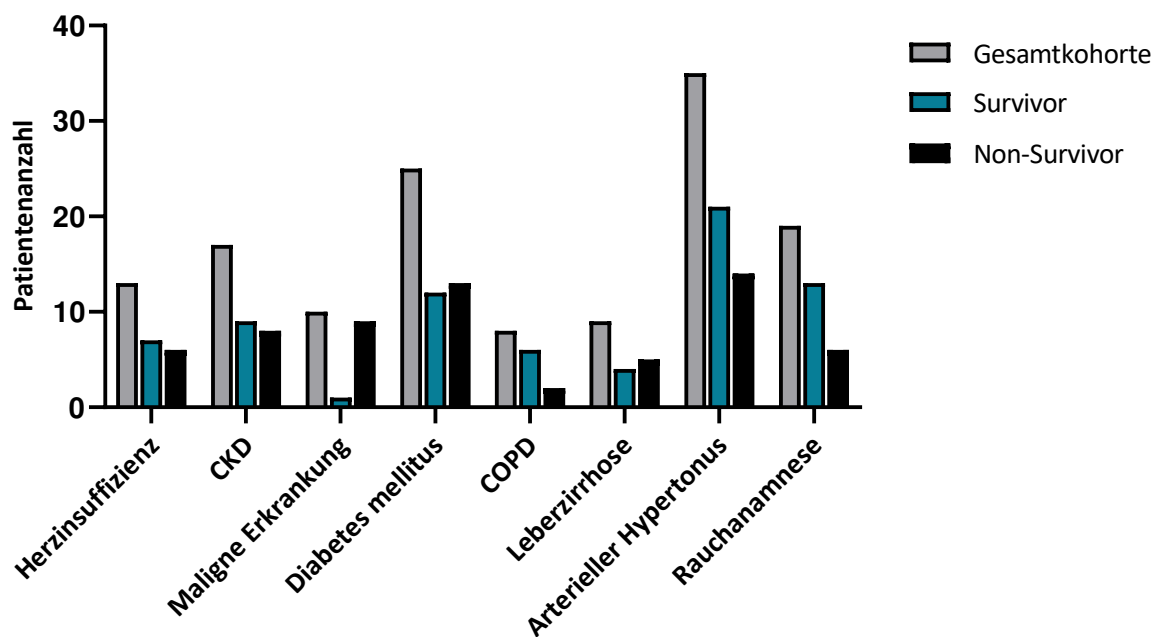


Abb. 10: Vorerkrankungen nach Outcomegruppen. Säulendiagramm definierter Vorerkrankungen mit der Anzahl betroffener Patienten der Gesamtkohorte sowie der Outcomegruppen, CKD = Chronische Nierenerkrankung, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

In Abb. 10 ist die Anzahl der von diesen definierten Vorerkrankungen betroffenen Patienten in der Gesamtkohorte sowie den Outcomegruppen dargestellt. Die häufigste erfasste Vorerkrankung war ein arterieller Hypertonus, welcher bei 43,8 % der Patienten bestand. 31,3 % der Patienten hatten Diabetes mellitus, 23,8 % eine positive Rauchanamnese (vgl. Tabelle 12).

Parameter	Gesamtkohorte	Survivor	Non-Survivor	p-Wert
Fallzahl [N (%)]	80 (100)	44 (55,0)	36 (45,0)	
Alter [Jahre]	69,4 ± 13,0	66,9 ± 13,4	72,4 ± 12,1	0,06
Weibliches Geschlecht [N (%)]	24 (30)	12 (27,3)	12 (33,3)	0,56
Gewicht [kg]	77,8 ± 15,3	78,2 ± 13,4	77,4 ± 17,4	0,85
Größe [cm]	173,7 ± 9,4	173,9 ± 8,8	173,5 ± 10,1	0,9
BMI [kg/m ²]	25,7 ± 4,2	25,8 ± 3,7	25,6 ± 4,9	0,87
Komorbiditäten [N (%)] (bei Aufnahme bekannt)				
Herzinsuffizienz	13 (16,3)	7 (15,9)	6 (16,7)	0,93
CKD	17 (21,3)	9 (20,5)	8 (22,2)	0,85
Maligne Erkrankungen	10 (11,3)	1 (2,3)	9 (25,0)	0,009
Diabetes mellitus	25 (31,3)	12 (27,3)	13 (36,1)	0,4
COPD	8 (10,0)	6 (13,6)	2 (5,6)	0,23
Leberzirrhose	9 (11,3)	4 (9,1)	5 (13,8)	0,5
Arterieller Hypertonus	35 (43,8)	21 (47,7)	14 (38,9)	0,43
Rauchanamnese	19 (23,8)	13 (29,5)	6 (16,7)	0,18
Hauptaufnahmegrund ITS [N (%)]				0,036
Herzstillstand / Z. n. kardiopulmonaler Reanimation	36 (45,0)	14 (31,8)	22 (61,1)	0,009*
Sepsis	14 (17,5)	6 (13,6)	8 (22,2)	0,32*
Herzinsuffizienz / Myokardinfarkt	11 (13,8)	8 (18,2)	3 (8,3)	0,2*
Respiratorische Insuffizienz	5 (6,3)	5 (11,4)	0 (0)	0,04*
Neurologisch	4 (5,0)	3 (6,8)	1 (2,8)	0,41*
Postoperativ	1 (1,3)	1 (2,3)	0 (0)	0,36*
Hämorrhagisch	9 (11,3)	7 (15,9)	2 (5,6)	0,15*
SOFA _{M1}	8,5 ± 3,4	7,2 ± 2,6	10,1 ± 3,5	< 0,001
SOFA _{M2}	9,1 ± 3,5	7,5 ± 2,8	11,2 ± 3,3	< 0,001
SOFA _{max}	10,1 ± 3,3	8,7 ± 2,8	11,6 ± 3,3	< 0,001
SAPSII _{M1}	41,1 ± 11,0	36,2 ± 8,0	46,9 ± 11,4	< 0,001
SAPSII _{M2}	41,4 ± 13,2	34,8 ± 8,3	50,2 ± 13,5	< 0,001
SAPSII _{max}	46,4 ± 11,7	39,8 ± 8,3	54,3 ± 10,2	< 0,001
Mortality risk _{max} [%]	41,7 ± 22,2	28,9 ± 15,4	57,0 ± 19,3	< 0,001
Verweildauer ITS [d]	14,5 ± 26,3	17,0 ± 23,2	11,5 ± 29,7	0,001
Krankenhausverweildauer [d]	22,4 ± 28,8	29,4 ± 26,2	13,73 ± 29,9	< 0,001

Tabelle 12: Basischarakteristika. Angabe in Anzahl und Prozent bzw. Mittelwert ± SD; N = Anzahl, kg = Kilogramm, cm = Zentimeter, BMI = *Body-Mass-Index*, m² = Quadratmeter, CKD = Chronische Nierenerkrankung, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ITS = Intensivstation, SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment-Score*, SAPS II = *Simplified acute physiology score II*, M1 = Messung 1, M2 = Messung 2, max = maximal, d = Tage, * = Bonferroni-korrigiertes alpha-Fehlerniveau

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Outcomegruppen zeigten sich nur in der Häufigkeit maligner Grunderkrankung. Patienten mit maligner Grunderkrankung gehörten statistisch signifikant

häufiger zur Gruppe der *Non-Survivor* (vgl. Tabelle 12). Von den zehn Patienten mit bekannter maligner Grunderkrankung verstarben 90,0 % auf der Intensivstation.

Der SOFA-Score lag zum Zeitpunkt M1 in der Gesamtkohorte bei $8,5 \pm 3,4$ Punkten. Zum Zeitpunkt M2 war er im Mittel auf $9,1 \pm 3,5$ Punkte auf angestiegen. Der maximal erfasste SOFA-Score der Patienten lag bei $10,1 \pm 3,3$ Punkten. Es bestanden statistisch signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Outcomegruppen (vgl. Tabelle 12, Abb. 11).

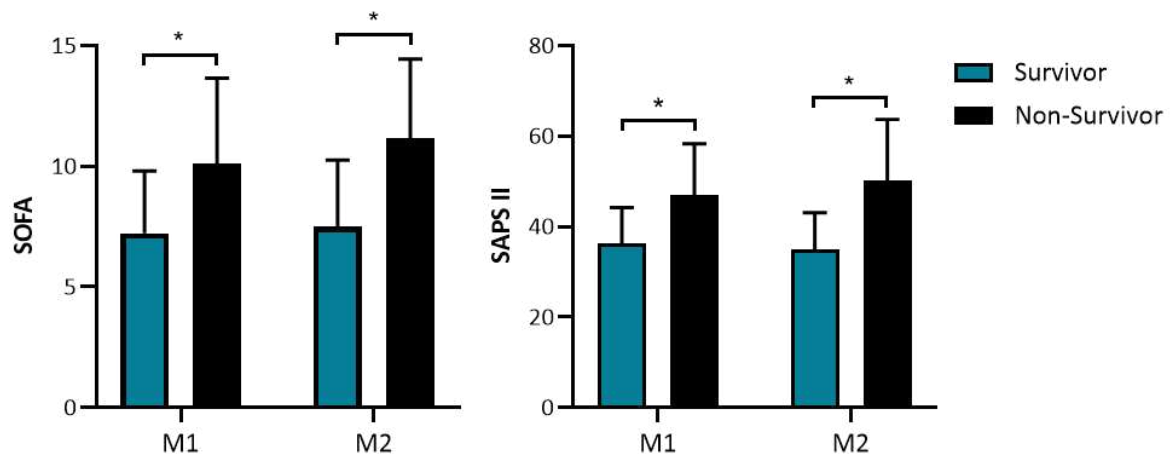


Abb. 11: SOFA-Score und SAPS II. SOFA-Score- und SAPS II-Vergleich der Outcomegruppen zu den beiden Messzeitpunkten; Mittelwert mit Standardabweichung; SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*-Score, SAPS II = *Simplified acute physiology score II*, M1 = Messung 1; M2 = Messung 2

Der SOFA-Score war in der Gruppe der *Non-Survivor* signifikant höher als in der Gruppe der *Survivor*. Der SOFA-Score der *Non-Survivor* betrug zum Zeitpunkt M1 $10,1 \pm 3,5$ Punkte, der der *Survivor* $7,2 \pm 2,6$ Punkte. Zwischen den beiden Outcomegruppen bestand ein statistisch signifikanter Unterschied; $p < 0,001$ (vgl. Abb. 9). Der signifikante Mittelwertunterschied bestand auch zum Zeitpunkt M2. Der SOFA-Score der *Non-Survivor* lag mit $11,2 \pm 3,3$ Punkten zum Zeitpunkt M2 signifikant höher als der der *Survivor* mit $7,5 \pm 2,8$ Punkten; $p < 0,001$.

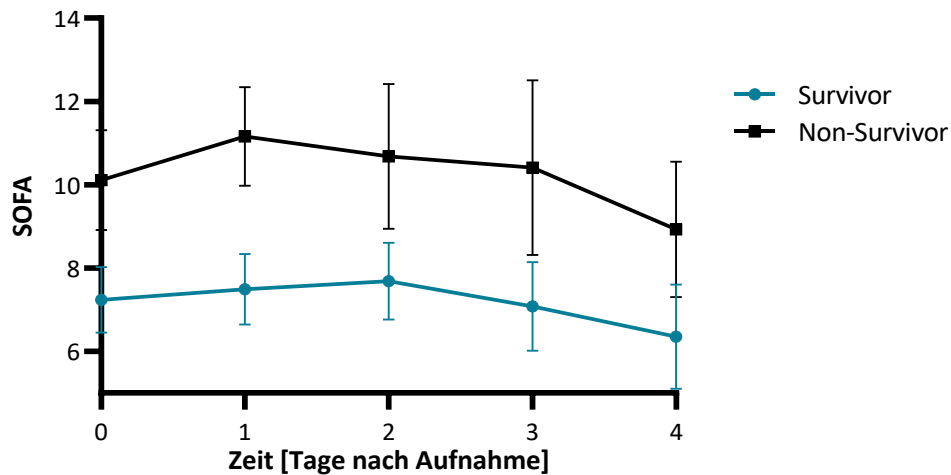


Abb. 12: SOFA-Score im zeitlichen Verlauf. Darstellung des mittleren SOFA-Scores der Outcomegruppen im zeitlichen Verlauf von Aufnahme (0) bis Tag 4 (4) auf der Intensivstation; Mittelwert $\pm$ 95%-Konfidenzintervall

In der Gruppe der *Non-Survivor* wurde an Tag 1 der höchste SOFA-Score erhoben. Im zeitlichen Verlauf zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der mittleren Punktzahl im SOFA-Score bis Tag 4. In der Gruppe der *Survivor* bestand der höchste mittlere SOFA-Score an Tag 2. Abb. 12 zeigt den SOFA-Score der Outcomegruppen im Verlauf.

Der SAPS II lag zum Zeitpunkt M1 in der Gesamtkohorte im Mittel bei $41,1 \pm 11,0$ Punkten. In der Gruppe der *Non-Survivor* war er mit $46,9 \pm 11,4$ Punkten statistisch signifikant höher als in der Gruppe der *Survivor* mit $36,2 \pm 8,0$ Punkten (vgl. Abb. 9); $p < 0,001$. Auch zum Zeitpunkt M2 war der SAPS II in der Gruppe der *Non-Survivor* statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (vgl. Tabelle 12); $p < 0,001$. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Outcomegruppen ergaben sich auch für den SAPS II_{max} sowie das aus ihm berechnete maximale Mortalitätsrisiko (vgl. Tabelle 12): Das maximale Mortalitätsrisiko der *Non-Survivor* lag im Mittel bei $57,0 \pm 19,3$ %, das der *Survivor* bei $28,9 \pm 15,4$ %; $p < 0,001$.

Während der mittlere SAPS II der *Survivor* nach der Aufnahme auf die Intensivstation kontinuierlich abnahm, stieg er in der Gruppe der *Non-Survivor* zunächst an (vgl. Abb. 13). Im Mittel wurde der höchste SAPS II der *Non-Survivor* an Tag 1 auf der Intensivstation gemessen. Der Verlauf des SAPS II der Outcomegruppen ist in Abb. 13 dargestellt.

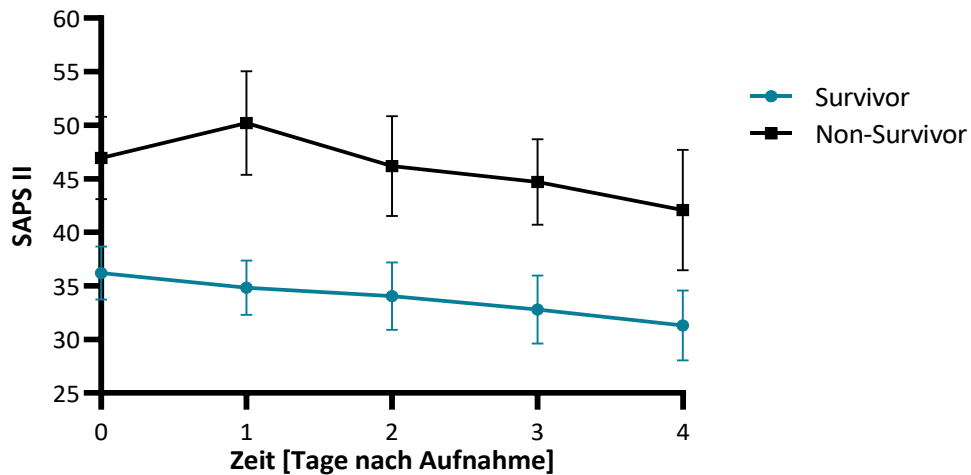


Abb. 13: SAPS II im zeitlichen Verlauf. Darstellung des SAPS II von der Aufnahme (0) bis Tag 4 (4) auf der Intensivstation; Mittelwert $\pm$ 95%-Konfidenzintervall; SAPS II = *Simplified acute physiology score II*

3.1.2 Hämodynamik

In den gemessenen hämodynamischen Parametern der Makrozirkulation zeigten sich zum Zeitpunkt M1 keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede. Die Herzfrequenz der *Non-Survivor* war mit $91 \pm 25 \text{ min}^{-1}$ höher als die der *Survivor* mit $81 \pm 21 \text{ min}^{-1}$; $p = 0,065$. Der MAD war zum Zeitpunkt M1 mit $73 \pm 14 \text{ mmHg}$ in der Gruppe der *Non-Survivor* geringfügig niedriger als in der Gruppe der *Survivor* mit $76 \pm 12 \text{ mmHg}$. Auch der systolische Blutdruck, Körpertemperatur, Atemfrequenz und Diurese waren zum Zeitpunkt M1 in den Outcomegruppen auf einem vergleichbaren Niveau ohne statistisch signifikante Mittelwertunterschiede.

Es bestand kein Verteilungsunterschied zwischen den beiden Outcomegruppen hinsichtlich des kardialen Rhythmus zum Zeitpunkt M1. Der häufigste initiale Rhythmus war mit 82,5 % der Sinusrhythmus; $N = 66$. 18,8 % der Patienten hatten eine Schmalkomplextachykardie, 10,0 % eine Bradykardie und 8,8 % Vorhofflimmern. Bei einem Patienten bestand zum Zeitpunkt M1 eine Breitkomplextachykardie (0,8 %).

Parameter	Gesamtkohorte	Survivor	Non-Survivor	p-Wert
Herzfrequenz [min^{-1}]	85 ± 23	81 ± 21	91 ± 25	0,065
Blutdruck _{sys.} [mmHg]	113 ± 21	115 ± 20	110 ± 21	0,224
MAD [mmHg]	75 ± 13	76 ± 12	73 ± 14	0,355
Körpertemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	$35,7 \pm 1,4$	$35,8 \pm 1,5$	$35,5 \pm 1,4$	0,321
Atemfrequenz [min^{-1}]	17 ± 5	17 ± 5	17 ± 5	0,877
Diurese [$\text{ml } 6\text{h}^{-1}$]	361 ± 393	434 ± 439	267 ± 307	0,052
Rhythmus [N (%)]				
Sinusrhythmus	66 (82,5)	39 (88,6)	27 (75,0)	0,11
Vorhofflimmern	7 (8,8)	3 (6,8)	4 (11,1)	0,499
Breitkomplex-tachykardie	1 (1,3)	0 (0)	1 (2,8)	0,266
Schmalkomplex-tachykardie	15 (18,8)	7 (15,9)	8 (22,2)	0,472
Bradykardie	8 (10,0)	5 (11,4)	3 (8,3)	0,653
Serumlaktat [mmol/l]	$5,13 \pm 4,22$	$3,84 \pm 2,64$	$6,76 \pm 5,22$	0,005
Mottling Score [Mdn (IQR); Grad (0-5)]	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0,244
Capillary-refill-time [sek.]	$3,5 \pm 2,9$	$3,3 \pm 3,1$	$3,7 \pm 2,7$	0,604
ScvO ₂ [%]	$66,8 \pm 17$	$65,0 \pm 17,4$	$70,08 \pm 15,9$	0,177

Tabelle 13: Hämodynamische und respiratorische Parameter (M1). Min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, MAD = mittlerer arterielle Druck, C = Celsius, ml = Milliliter, h = Stunden, N = Anzahl, mmol = Millimol, l = Liter, Mdn = Median, IQR = Interquartilabstand, sek = Sekunden, ScvO₂ = zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Als mikrozirkulatorische Parameter wurden neben der sublingualen Mikrozirkulation und dem Serumlaktat auch der *Mottling score*, CRT und die ScvO₂ gemessen. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand zum Zeitpunkt M1 nur in der Höhe des Serumlaktats (vgl. Tabelle 13). Die Gruppe der *Non-Survivor* hatte ein Serumlaktat_{M1} von $6,76 \pm 5,22$ mmol/l, die der *Survivor* ein Serumlaktat_{M1} von $3,84 \pm 2,64$ mmol/l; $p = 0,005$. Die Mittelwertunterschiede in CRT und ScvO₂ der Outcomegruppen waren statistisch nicht signifikant. Es bestand kein Unterscheid im Median des *Mottling scores* (vgl. Tabelle 13). Die CRT war mit $3,7 \pm 2,7$ Sekunden in der Gruppe der *Non-Survivor* kürzer als in der Vergleichsgruppe der *Survivor* mit $3,3 \pm 3,1$ Sekunden, ohne statistische Signifikanz.

Auch zum Zeitpunkt M2 bestanden keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den allgemeinen hämodynamischen Parametern der Outcomegruppen mit Ausnahme der Diurese (vgl. Tabelle 14). Die Diurese der *Non-Survivor* war mit durchschnittlich 281 ± 277 ml 6h^{-1} stärker eingeschränkt als die Diurese der *Survivor* mit durchschnittlich 519 ± 370 ml 6h^{-1} ; $p = 0,005$. Im Vergleich zum Zeitpunkt M1 hat sich die Diurese in der Gruppe der *Survivor* stärker gesteigert als in der Gruppe der *Non-Survivor* (vgl. Abb. 12). Im Mittel war die Herzfrequenz der *Non-Survivor* mit 81 ± 25 min^{-1} zum Zeitpunkt M2 höher als in der Vergleichsgruppe der *Survivor* mit 77 ± 18 min^{-1} ; $p = 0,747$. Die mittlere Herzfrequenz ist im Vergleich zum Zeitpunkt M1 in beiden Gruppen leicht gesunken. Der durchschnittliche MAD der *Non-Survivor* war mit 71 ± 11 mmHg zum Zeitpunkt M2

niedriger als der MAD der *Survivor* mit 75 ± 14 mmHg; $p = 0,22$. Die Unterschiede in Herzfrequenz und MAD zwischen den Outcomegruppen waren statistisch nicht signifikant.

In der Mikrozirkulation bestand erneut ein statistisch signifikanter Unterschied im Serumlaktat zwischen den Outcomegruppen (vgl. Tabelle 14). Das mittlere Serumlaktat_{M2} der *Non-Survivor* betrug $4,2 \pm 4,19$ mmol/l und war statistisch signifikant höher als der Serumlaktat_{M2} in der Gruppe der *Survivor* mit $1,74 \pm 1,17$ mmol/l; $p < 0,001$. In beiden Gruppen sank das Serumlaktat_{M2} im Vergleich zum Serumlaktat_{M1}.

Zum Zeitpunkt M2 bestand ein statistisch signifikanter Mittelwertunterschied des *Mottling Scores* zwischen den Outcomegruppen (vgl. Tabelle 14). Der mediane *Mottling Score* der *Non-Survivor* lag bei 1 (IQR = 2), der mediane *Mottling Score* der *Survivor* bei 0 (IQR = 1); $p = 0,015$. Das marmorierte Hautareal der *Non-Survivor* war somit signifikant größer als in der Vergleichsgruppe der *Survivor*.

Auch die CRT unterschied sich zum Zeitpunkt M2 statistisch signifikant zwischen den Outcomegruppen (vgl. Tabelle 14). In der Gruppe der *Non-Survivor* wurde eine CRT von $3,9 \pm 1,61$ Sekunden gemessen. In der Gruppe der *Survivor* lag die CRT im Mittel bei $3,0 \pm 1,3$ Sekunden; $p = 0,037$.

Eine graphische Darstellung hämodynamischer Parameter im Verlauf findet sich in Abb. 14.

Parameter	Gesamtkohorte	Survivor	Non-Survivor	p-Wert
Herzfrequenz [min^{-1}]	79 ± 21	77 ± 18	81 ± 25	0,747
Blutdruck _{sys.} [mmHg]	114 ± 22	115 ± 20	113 ± 27	0,734
MAD [mmHg]	74 ± 13	75 ± 14	71 ± 11	0,22
Körpertemperatur [$^{\circ}\text{C}$]	$36,2 \pm 1,7$	$36,4 \pm 1,5$	$35,8 \pm 2,0$	0,128
Atemfrequenz [min^{-1}]	18 ± 5	17 ± 5	19 ± 6	0,069
Diurese [$\text{ml } 6\text{h}^{-1}$]	428 ± 355	519 ± 370	281 ± 277	0,005
Rhythmus [N (%)]				
Sinusrhythmus	63 (91,3)	41 (95,3)	22 (84,6)	0,125
Vorhofflimmern	3 (4,3)	1 (2,3)	2 (7,7)	0,289
Breitkomplex-tachykardie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Schmalkomplex-tachykardie	6 (8,7)	2 (4,7)	4 (15,4)	0,125
Bradykardie	8 (11,6)	5 (11,6)	3 (11,4)	0,991
Serumlaktat [mmol/l]	$2,66 \pm 2,95$	$1,74 \pm 1,17$	$4,2 \pm 4,19$	< 0,001
<i>Mottling Score</i> [Mdn (IQR); Grad (0-5)]	0 (1)	0 (1)	1 (2)	0,015
<i>Capillary-refill-time</i> [sek.]	$3,3 \pm 1,5$	$3,0 \pm 1,3$	$3,9 \pm 1,61$	0,037
ScvO ₂ [%]	$67,5 \pm 17,4$	$69,4 \pm 13,4$	$64,5 \pm 22,4$	0,174

Tabelle 14 Hämodynamische und respiratorische Parameter (M2). Min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, MAD = mittlerer arterielle Druck, C = Celsius, ml = Milliliter, h = Stunden, N = Anzahl, mmol = Millimol, l = Liter, Mdn = Median, IQR = Interquartilabstand, sek = Sekunden, ScvO₂ = zentralvenöse Sauerstoffsättigung

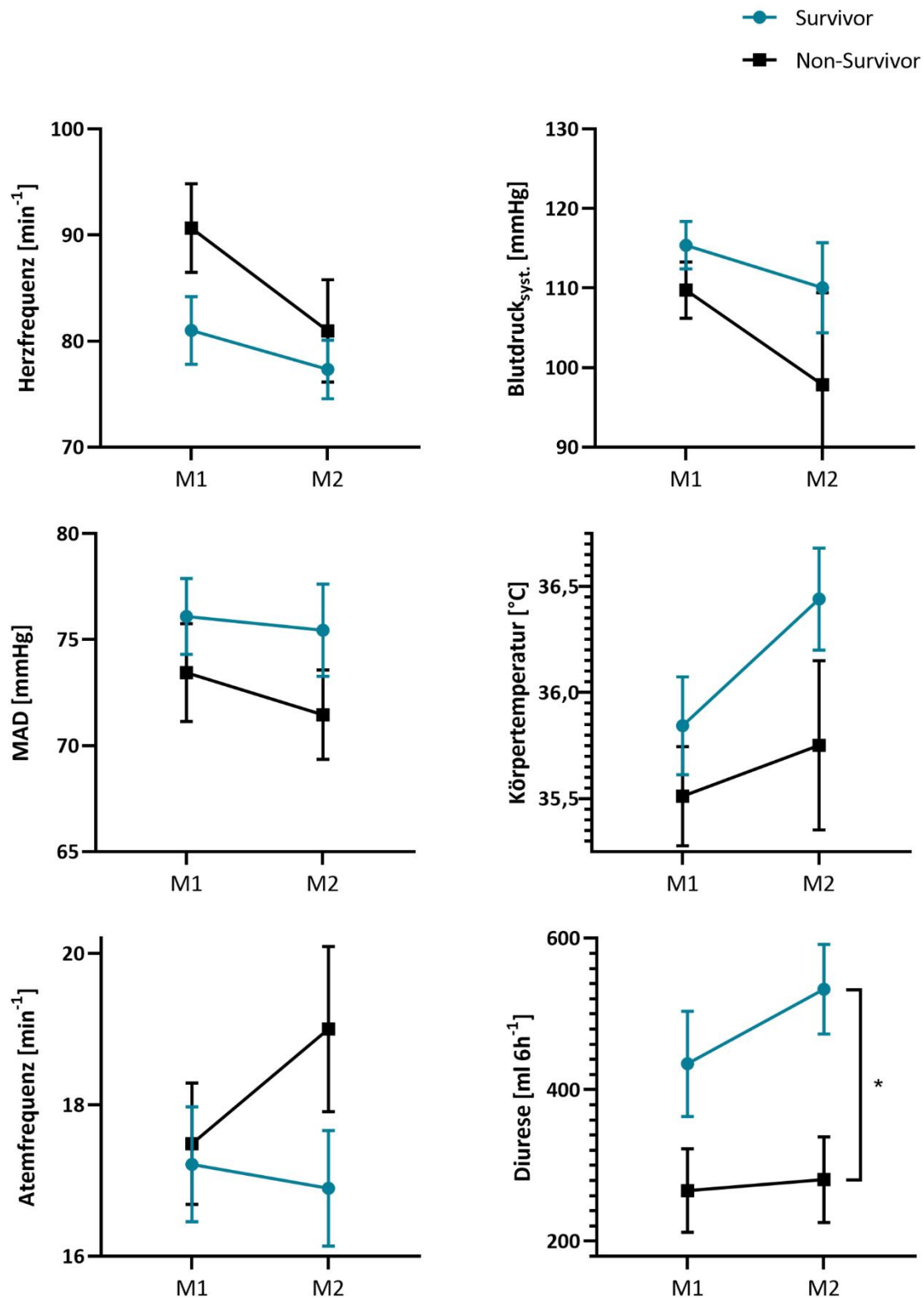


Abb. 14: Hämodynamische Parameter im zeitlichen Verlauf. Darstellung von Herzfrequenz, systolischem Blutdruck, MAD, Körpertemperatur, Atemfrequenz und Diurese zu den Zeitpunkten M1 und M2 als Mittelwerte $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts, * = signifikanter Mittelwertunterschied mit $p < 0.05$, min = Minute, C = Celsius, syst. = systolisch, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, MAP = mittlerer arterieller Druck, ml = Milliliter, h = Stunde

3.1.3 Therapeutische Interventionen

72,5 % der eingeschlossenen 80 Patienten mit Schock wurden während ihres Intensivaufenthalts invasiv beatmet. Im Vergleich war der Anteil der beatmeten Patienten in der Gruppe der *Non-Survivor* mit 83,3 % höher als in der Gruppe der *Survivor* mit 63,6 %; $p = 0,07$. Der Gruppenunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Insgesamt wurde bei drei Patienten ein Impella®-Herzunterstützungssystem zur Unterstützung der linksventrikulären Pumpfunktion verwendet. Zwei der Patienten haben überlebt, ein Patient mit Impella®-Herzunterstützungssystem ist im Verlauf verstorben (vgl. Tabelle 15).

Parameter	Gesamtkohorte	Survivor	Non-Survivor	p-Wert
Mechanische Ventilation				
Patientenzahl [N (%)]	58 (72,5)	28 (63,6)	30 (83,3)	0,07
PEEP [mbar]	7,6 ± 2,0	7,1 ± 1,9	8 ± 2,1	0,1
Impella®-Device [N (%)]	3 (3,8)	2 (4,5)	1 (2,8)	0,68
Nierenersatzverfahren [N (%)]	10 (12,5)	2 (4,5)	8 (22,2)	0,017
Noradrenalin_{M1}				
Patientenzahl [N (%)]	80 (100)	44 (100)	36 (100)	-
Dosierung [µg/kg/min]	0,36 ± 0,41	0,23 ± 0,24	0,52 ± 0,52	0,001
Adrenalin_{M1}				
Patientenzahl [N (%)]	6 (7,5)	3 (6,8)	3 (8,3)	0,8
Dosierung [µg/kg/min]	0,18 ± 0,24	0,07 ± 0,03	0,28 ± 0,34	0,513
Dobutamin_{M1}				
Patientenzahl [N (%)]	2 (2,5)	2 (4,5)	0 (0)	-
Dosierung [µg/kg/min]	5,19 ± 2,1	5,19 ± 2,1	-	-
Vasopressin_{M1}				
Patientenzahl [N (%)]	1 (1,3)	1 (2,3)	0 (0)	-
Noradrenalin_{M2}				
Patientenzahl [N (%)]	55 (78,6)	30 (69,8)	25 (92,6)	0,023
Dosierung [µg/kg/min]	0,26 ± 0,33	0,13 ± 0,18	0,44 ± 0,41	< 0,001
Adrenalin_{M2}				
Patientenzahl [N (%)]	4 (5,7)	2 (4,7)	2 (7,4)	0,63
Dosierung [µg/kg/min]	0,08 ± 0,06	0,04 ± 0,01	0,13 ± 0,07	0,121
Dobutamin_{M2}				
Patientenzahl [N (%)]	3 (4,3)	3 (7,0)	0 (0)	-
Dosierung [µg/kg/min]	3,09 ± 0,77	3,09 ± 0,77	-	-
Vasopressin_{M2}				
Patientenzahl [N (%)]	3 (3,8)	1 (2,3)	2 (5,6)	-

Tabelle 15: Therapeutische Interventionen. N = Anzahl, PEEP = *positive endexpiratory pressure*, mbar = Millibar, µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute

Ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren erhielten 12,5 % der 80 Patienten. Der Anteil ist in der Gruppe der *Non-Survivor* mit 22,2 % höher als in der Vergleichsgruppe der *Survivor* mit 4,5 % (vgl. Tabelle 15). Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Outcomegruppen und dem Einsatz des Nierenersatzverfahrens berechnet. Es bestand ein schwacher statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Einsatz eines Nierenersatzverfahrens und der Outcomegruppe; $\chi^2(1) = 5,657$, $p = 0,017$, $\phi = 0,27$. Patienten mit Nierenersatzverfahren gehörten häufiger zur Gruppe der *Non-Survivor*.

Jeder der 80 eingeschlossenen Patienten wurde zum Zeitpunkt M1 mit Noradrenalin behandelt. Die verabreichte Dosierung zeigte einen statistisch signifikanten Mittelwertunterschied zwischen den Outcomegruppen (vgl. Tabelle 15 und Abb. 15); $p = 0,001$. In der Gruppe der *Non-Survivor* wurde Noradrenalin_{M1} höher dosiert als in der Vergleichsgruppe der *Survivor*. Sechs Patienten erhielten zum Zeitpunkt M1 zusätzlich Adrenalin, zwei Patienten Dobutamin und ein Patient Vasopressin (vgl. Tabelle 15). Die verabreichte Dosis Noradrenalin sank im Mittel in beiden Outcomegruppen zwischen M1 und M2.

Es bestand ein schwacher statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Noradrenalin_{M2} und der Outcomegruppe, $\chi^2(1) = 5,13$, $p = 0,023$, $\phi = 0,27$. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied in der Noradrenalin_{M2}-Dosierung der Outcomegruppen (vgl. Abb. 15); $p = 0,023$. In der Gruppe der *Non-Survivor* wurde Noradrenalin_{M2} höher dosiert als in der Vergleichsgruppe der *Survivor*.

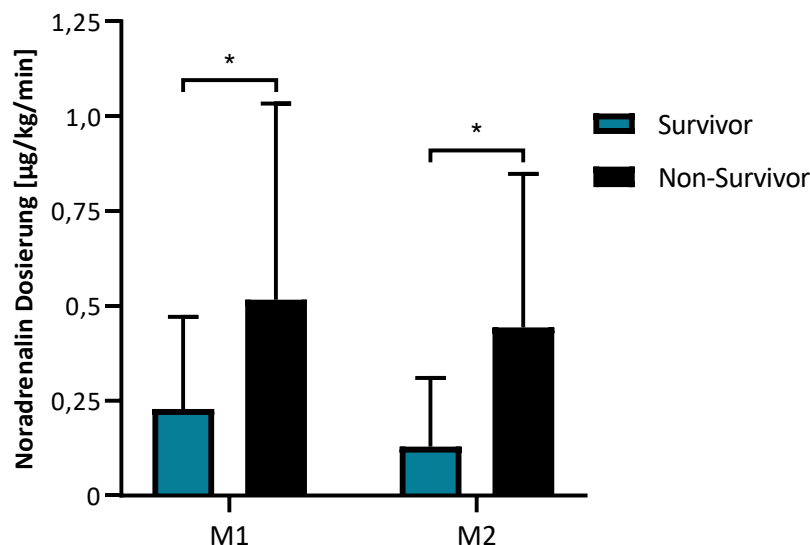


Abb. 15: Noradrenalin-Dosierung. Darstellung der Dosierung von Noradrenalin zum Zeitpunkt M1 und M2 in beiden Outcomegruppen; Mittelwert + Standardabweichung, * = statistisch signifikant mit $p < 0,05$, µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm, min = Minute

Zum Zeitpunkt M2 erhielten vier Patienten zusätzlich Adrenalin, drei Patienten Dobutamin und drei Patienten Vasopressin (vgl. Tabelle 15). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Dosierung von Adrenalin zwischen den Outcomegruppen; $p = 0,513$.

3.1.4 Sublinguale Mikrozirkulationsparameter

3.1.4.1 SDF-Mikrozirkulationsmessung

In der automatisierten Analyse waren die Mittelwerte der Parameter *Number of crossings*, *Perfused number of crossings*, *DeBacker density* und *Perfused DeBacker density*, auch in der Analyse der *small-vessels* $\leq 20 \mu\text{m}$, zum Zeitpunkt M1 in der Gruppe der *Non-Survivor* im Durchschnitt höher als in der Gruppe der *Survivor* (vgl. Tabelle 16 und Abb. 17). Die Mittelwertunterschiede waren nicht statistisch signifikant. Die PPV_{M1} und sPPV_{M1} verhielten sich entgegengesetzt: Die Verhältnisswerte waren in der Gruppe der *Non-Survivor* durchschnittlich niedriger als in der Vergleichsgruppe der *Survivor* (vgl. Tabelle 16).

Parameter	Gesamtkohorte	Survivor	Non-Survivor	p-Wert
Mikrozirkulation (M1)				
<i>Number of crossings</i>	$50,2 \pm 9,6$	$48,8 \pm 8,9$	$51,9 \pm 10,2$	0,174
<i>Perfused number of crossings</i>	$46,0 \pm 10,4$	$45,1 \pm 9,8$	$47,1 \pm 11,0$	0,405
<i>DeBacker density</i>	$10,7 \pm 2,0$	$10,4 \pm 1,9$	$11,0 \pm 2,2$	0,174
<i>Perfused DeBacker density</i>	$9,8 \pm 2,2$	$9,6 \pm 2,1$	$10,0 \pm 2,4$	0,408
<i>Number of crossings (small)</i>	$23,1 \pm 9,5$	$22,1 \pm 8,1$	$24,2 \pm 11,03$	0,349
<i>Perfused number of crossings (small)</i>	$19,1 \pm 8,1$	$18,9 \pm 7,1$	$19,3 \pm 9,4$	0,831
<i>DeBacker density (small)</i>	$4,9 \pm 2,1$	$4,7 \pm 1,7$	$5,1 \pm 2,4$	0,346
<i>Perfused DeBacker density (small)</i>	$4,1 \pm 1,8$	$4,0 \pm 1,5$	$4,3 \pm 2,1$	0,567
PPV	$90,5 \pm 7,4$	$90,7 \pm 7,3$	$90,1 \pm 7,7$	0,712
sPPV	$85,6 \pm 9,8$	$87,8 \pm 7,8$	$82,7 \pm 11,4$	0,028
MFI	$2,2 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,5$	$2,2 \pm 0,5$	0,225
sMFI	$2,1 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,7$	0,229
Mikrozirkulation (M2)				
<i>Number of crossings</i>	$50,6 \pm 7,4$	$50,5 \pm 8,6$	$50,8 \pm 7,4$	0,898
<i>Perfused number of crossings</i>	$46,4 \pm 8,6$	$46,6 \pm 8,5$	$46,2 \pm 8,9$	0,848
<i>DeBacker density</i>	$10,8 \pm 1,7$	$10,7 \pm 1,8$	$10,8 \pm 1,6$	0,857
<i>Perfused DeBacker density</i>	$9,9 \pm 1,8$	$9,9 \pm 1,8$	$9,9 \pm 1,8$	0,918
<i>Number of crossings (small)</i>	$23,4 \pm 9,0$	$23,8 \pm 8,4$	$22,8 \pm 10,0$	0,689

<i>Perfused number of crossings (small)</i>	20,2 ± 7,5	20,5 ± 7,2	19,6 ± 8,1	0,648
<i>DeBacker density (small)</i>	5,0 ± 1,9	5,1 ± 1,8	5,0 ± 2,2	0,951
<i>Perfused DeBacker density (small)</i>	4,3 ± 1,6	4,3 ± 1,5	4,2 ± 1,7	0,951
PPV	91,9 ± 5,4	92,2 ± 5,0	91,5 ± 6,1	0,629
sPPV	87,6 ± 8,3	86,9 ± 8,4	88,6 ± 8,4	0,445
MFI	2,3 ± 0,5	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,6	0,405
sMFI	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,5	0,05
Δ PPV	0,01 ± 0,09	0,01 ± 0,08	0,01 ± 0,1	0,461
Δ sPPV	0,03 ± 0,18	0,00 ± 0,13	0,08 ± 0,2	0,109

Tabelle 16: SDF-Mikrozirkulationsparameter M1 und M2. M1 = Messung 1, M2 = Messung 2, PPV = *Proportion of perfused vessels*, sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, MFI = *Microvascular flow index*, sMFI = *Small microvascular flow index*

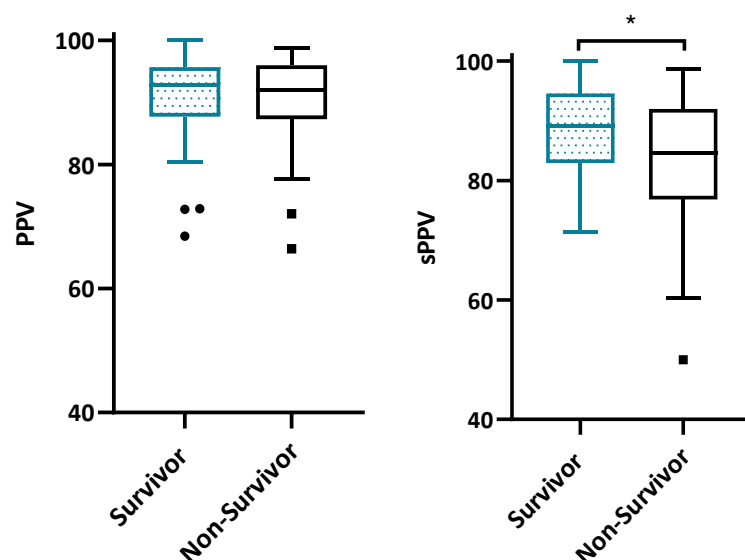


Abb. 16: PPV und sPPV (M1). Darstellung von PPV und sPPV der Outcomegruppen zum Zeitpunkt M1; Boxplot-Diagramme mit Turkey Whisks; * = statistisch signifikant mit $p < 0.05$, PPV = *Proportion of perfused vessels*, sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, M1 = Messung 1

Ein statistisch signifikanter Mittelwertunterschied der direkten Mikrozirkulationsparameter zwischen den beiden Outcomegruppen konnte zum Zeitpunkt M1 nur für die $sPPV_{M1}$ nachgewiesen werden. Die $sPPV_{M1}$ war in der Gruppe der *Non-Survivor* mit im Mittel $82,73 \pm 11,39 \%$ statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe der *Survivor* mit $87,76 \pm 11,39 \%$; $p = 0,028$ (vgl. Abb. 16). Alle anderen automatisiert erhobenen Parameter wiesen keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede auf.

Zum Zeitpunkt M2 bestanden keine statistisch signifikanten Mittelwertunterscheide der direkten Mikrozirkulationsparameter zwischen den Outcomegruppen. Die PPV_{M2} stieg im Vergleich zur PPV_{M1} in beiden Outcomegruppen (vgl. Tabelle 15), ebenso wie die sPPV-Werte der Gesamtkohorte. Der

Anstieg in der Gesamtkohorte begründete sich durch den statistisch nicht signifikanten Anstieg der sPPV_{M2} der Gruppe der *Non-Survivor*: Von $82,73 \pm 11,39$ % zum Zeitpunkt M1 stieg die sPPV auf $88,63 \pm 8,35$ % zum Zeitpunkt M2. Dieser Anstieg war nicht statistisch signifikant; $p = 0,152$. In der Gruppe der *Survivor* ist die sPPV_{M2} im Vergleich zur sPPV_{M1} leicht gesunken: Von $87,76 \pm 7,77$ % zum Zeitpunkt M1 auf $86,92 \pm 8,37$ % zum Zeitpunkt M2.

Die Veränderung von PPV und sPPV gemessen als Δ PPV und Δ sPPV zwischen der ersten und zweiten Messung zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Outcomegruppen.

MFI und sMFI waren zu beiden Messzeitpunkten in der Gruppe der *Non-Survivor* niedriger als in der Gruppe der *Survivor*. Für den MFI_{M1}, den MFI_{M2} und den sMFI_{M1} war der Mittelwertunterschied der Outcomegruppen statistisch nicht signifikant. Ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den Outcomegruppen konnte für den sMFI_{M2} nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 16).

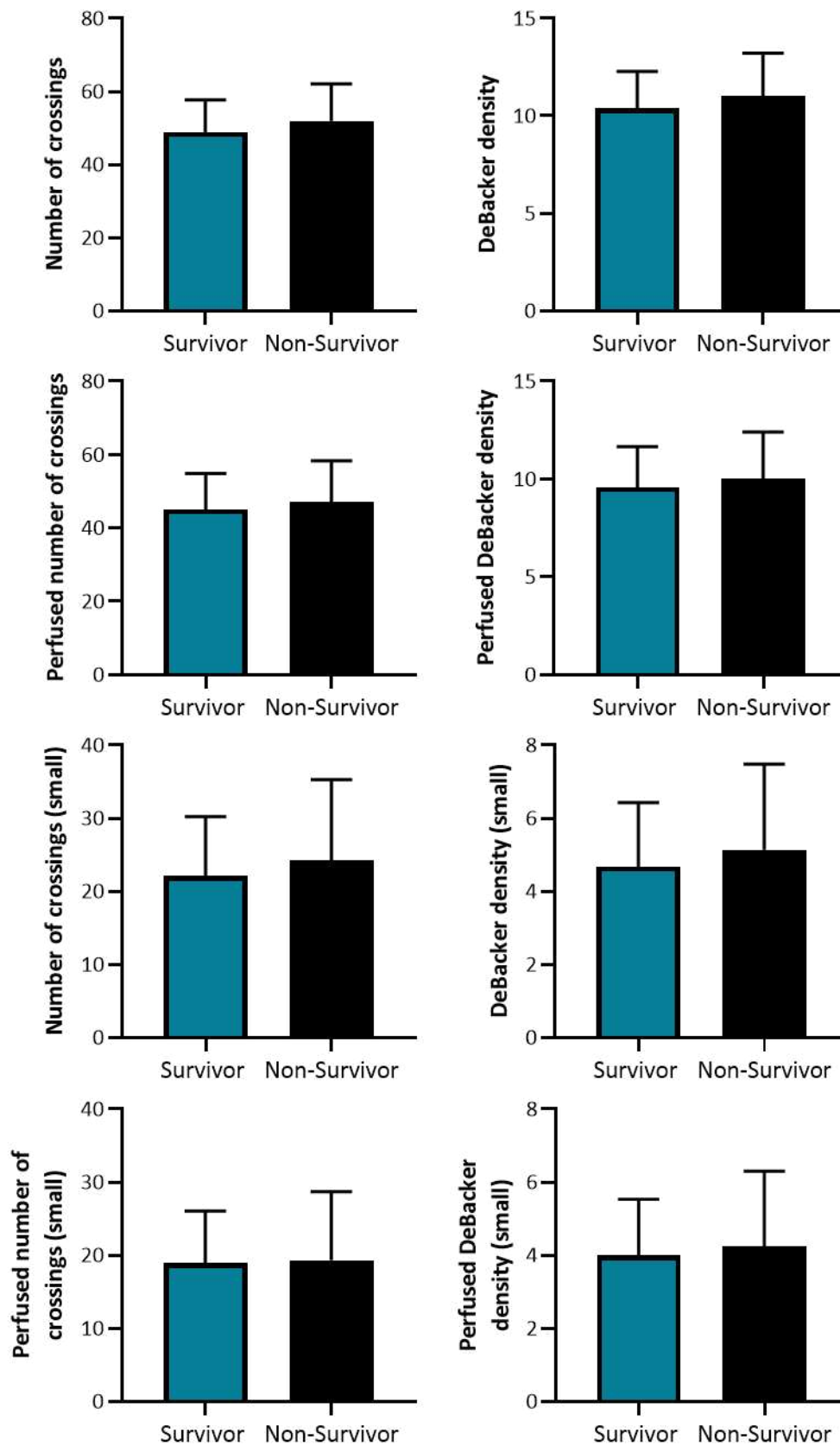


Abb. 17: Mikrozirkulationsparameter M1. Darstellung der Mikrozirkulationsparameter der automatisierten Auswertung zum Zeitpunkt M1 als Säulendiagramme nach Outcomegruppen; Mittelwert + Standardabweichung

3.1.5 Serumlaktat

Das mittlere Serumlaktat der *Non-Survivor* zeigte sich zu jedem Zeitpunkt der ersten 48 Stunden auf der Intensivstation höher als in der Gruppe der *Survivor*. Der Verlauf der Serumlaktatkonzentration ist in Abb. 18 dargestellt. In der Gruppe der *Non-Survivor* war nach Aufnahme auf die Intensivstation zunächst ein weiterer Anstieg des mittleren Serumlaktats zu beobachten. Das maximale mittlere Serumlaktat der *Non-Survivor* wurde acht Stunden nach Aufnahme gemessen und betrug im Mittel $7,1 \pm 5,9$ mmol/l. Dem gegenüber sank das mittlere Serumlaktat in der Gruppe der *Survivor* nach Aufnahme kontinuierlich.

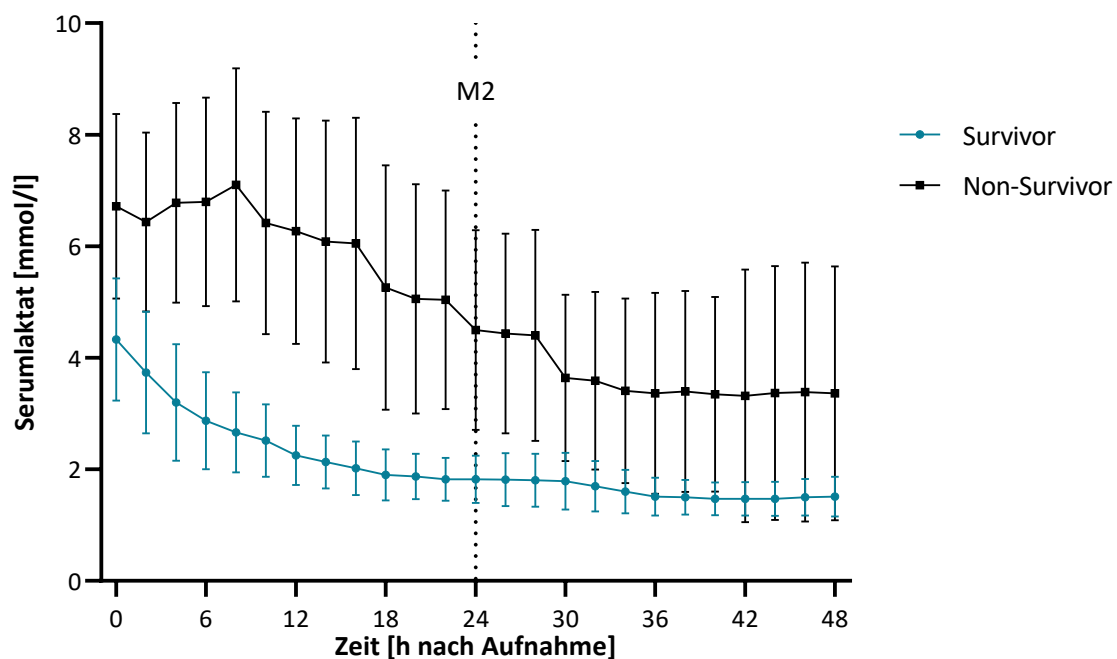


Abb. 18: Serumlaktat im zeitlichen Verlauf. Darstellung des Serumlaktats der Outcomegruppen in Abhängigkeit von der Zeit in Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation; Mittelwerte $\pm$ 95 %-Konfidenzintervall, mmol = Millimol, l = Liter, h = Stunden, M2 = Messung 2

Im Vergleich der Outcomegruppen zeigten sich statistisch signifikante Mittelwertunterschiede mit einem signifikant höheren Serumlaktat in der Gruppe der *Non-Survivor* zu jedem Zeitpunkt der ersten 48 Stunden (vgl. Tabelle 17). Die maximale Serumlaktatdifferenz zwischen den Outcomegruppen bestand acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (vgl. Tabelle 17). Das maximal bestimmte Serumlaktat der ersten beiden Beobachtungstage war jeweils in der Gruppe der *Non-Survivor* statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe der *Survivor* (vgl. Tabelle 17).

Parameter	Gesamtkohorte	Survivor	Non-Survivor	p-Wert
Laktat [mmol/l]				
Admission	5,4 ± 4,4	4,3 ± 3,6	6,7 ± 4,9	0,021
2h	4,9 ± 4,3	3,7 ± 3,6	6,4 ± 4,7	0,003
4h	4,8 ± 4,6	3,2 ± 3,4	6,8 ± 5,2	< 0,001
6h	4,6 ± 4,6	2,9 ± 2,8	6,8 ± 5,4	< 0,001
8h	4,6 ± 4,6	2,7 ± 2,3	7,1 ± 5,9	< 0,001
12h	3,9 ± 4,3	2,3 ± 1,7	6,3 ± 5,5	< 0,001
18h	3,3 ± 4,1	1,9 ± 1,5	5,3 ± 5,7	< 0,001
24h	2,9 ± 3,2	1,8 ± 1,3	4,5 ± 4,4	0,001
36h	2,2 ± 2,9	1,5 ± 1,0	3,4 ± 4,3	< 0,001
48h	2,2 ± 3,1	1,5 ± 1,1	3,4 ± 4,9	0,007
Laktat _{max} . Tag 1	70 ± 6,0	4,9 ± 3,7	9,7 ± 7,1	0,002
Laktat _{max} . Tag 2	3,73 ± 4,07	2,3 ± 1,6	5,84 ± 5,52	< 0,001
Laktatdynamik				
Δ 6h-Lactate	0,25 ± 0,25	0,32 ± 0,26	0,16 ± 0,21	0,002
Δ 12h-Lactate	0,34 ± 0,28	0,43 ± 0,29	0,23 ± 0,24	0,001
Δ 24h-Lactate	0,27 ± 0,39	0,39 ± 0,4	0,14 ± 0,33	0,004

Tabelle 17: Serumlaktat im Verlauf. Zusammenfassung der Serumlaktatwerte der Outcomegruppen sowie der Gesamtkohorte im Verlauf der ersten 48h nach Aufnahme, des maximal gemessenen Serumlaktats an Tag 1 und 2 sowie der 6h-, 12h- und 24h-Laktatdynamik; mmol = Millimol, l = Liter, h = Stunde, max = maximal

Die Analyse der Laktatdynamik nach sechs, 12 und 24 Stunden zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Outcomegruppen (vgl. Tabelle 17 und Abb. 19). Die 6h-Laktatdynamik der *Non-Survivor* war mit $0,16 \pm 0,21$ halb so groß wie in der Vergleichsgruppe der *Survivor* mit $0,32 \pm 0,4$; $p = 0,002$. Der Mittelwertunterschied war statistisch signifikant. Auch nach 12 und 24 Stunden zeigten sich statistisch

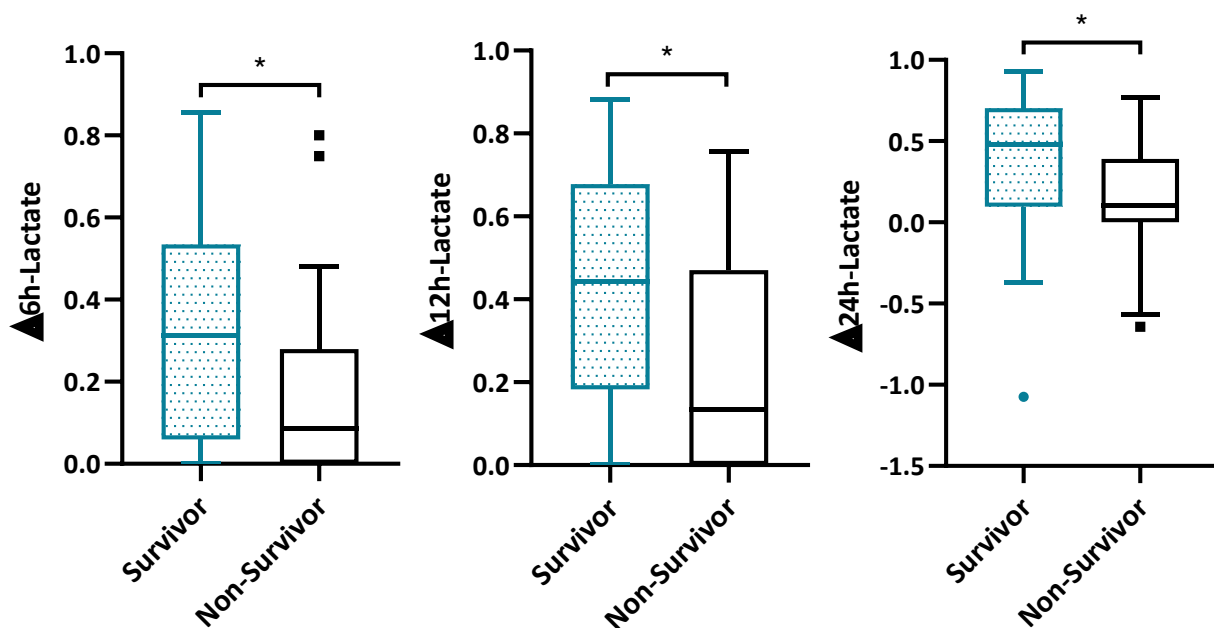


Abb. 19: Laktatdynamik. Darstellung der 6h-, 12h- und 24h-Laktatdynamik als Boxplot-Diagramme mit Tukey-Whisks; * = statistisch signifikanter Mittelwertunterschied mit $p < 0,05$; h = Stunde

signifikante Unterschiede der Laktatdynamik: Die Laktatdynamik der *Non-Survivor* war jeweils signifikant kleiner als in der Vergleichsgruppe der *Survivor*.

3.2 Mikrozirkulationsparameter in der Prädiktion des Überlebens

3.2.1 Univariate binär logistische Regressionsanalyse

Als Prädiktoren des Überlebens der Schockpatienten auf der Intensivstation wurden PPV und sPPV sowie MFI und sMFI beider Messungen in einer nicht-adjustierten binär-logistischen Regressionsanalyse geprüft. Auch Parameter der Laktatdynamik wurden betrachtet (vgl. Tabelle 18).

Parameter	Nagelkerkes R ²	B	SE	Wald	p- Wert	Odds Ratio	95% KI der Odds Ratio	
							Untere Grenze	Obere Grenze
PPV _{M1}	0,003	0,01	0,03	0,14	0,708	1,01	0,95	1,09
sPPV _{M1}	0,088	0,06	0,03	4,41	0,036	1,06	1,004	1,12
PPV _{M2}	0,005	0,02	0,05	0,24	0,623	1,02	0,93	1,13
sPPV _{M2}	0,014	-0,03	0,03	0,6	0,439	0,98	0,91	1,04
Lactate _{Admission}	0,101	-0,14	0,06	5,17	0,023	0,88	0,77	0,98
Lactate _{8h}	0,303	-0,3	0,09	11,3	0,001	0,74	0,63	0,88
Δ6h-Lactate	0,14	2,99	1,1	7,47	0,006	19,9	2,33	170,04
Δ12h-Lactate	0,171	2,84	0,92	9,57	0,002	17,15	2,83	103,82
Δ24h-Lactate	0,141	1,89	0,7	7,35	0,007	6,62	1,69	25,95

Tabelle 18: Zusammenfassung univariate binär logistische Regressionsanalysen. PPV = *Proportion of perfused vessels*, sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, h = Stunde, M1 = Messung 1, M2 = Messung 2

Im Regressionsmodell zeigte sich die sPPV_{M1} als univariater Prädiktor des Überlebens der Patienten auf der Intensivstation; $\chi^2(1) = 4,96$, $p = 0,026$, Nagelkerkes $R^2 = 0,088$ (vgl. Tabelle 18). Eine höhere sPPV_{M1} ging mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einher, OR = 1,059, 95%-KI [1,004; 1,12] (vgl. Abb. 19). Der Gesamtprozentsatz richtiger Zuordnung betrug 61,6 % (vgl. Tabelle 19). Die weiteren direkten Mikrozirkulationsparameter (PPV_{M1}, PPV_{M2}, sPPV_{M2}) hatten keine statistisch signifikante Vorhersagekraft für das Outcome der Patienten auf der Intensivstation (vgl. Tabelle 18 und Abb. 20). In der Analyse der semiobjektivierten MFI-Scores hinsichtlich ihrer unabhängigen Prädiktionskraft des Patientenoutcomes konnte kein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

Die binär logistischen Regressionsmodelle zeigten die Prädiktionskraft des Serumlaktat_{Admission} und Serumlaktat_{8h} sowie der 6h-, 12h- und 24h-Laktatdynamik hinsichtlich des Überlebens der Schockpatienten auf der Intensivstation (vgl. Tabelle 18).

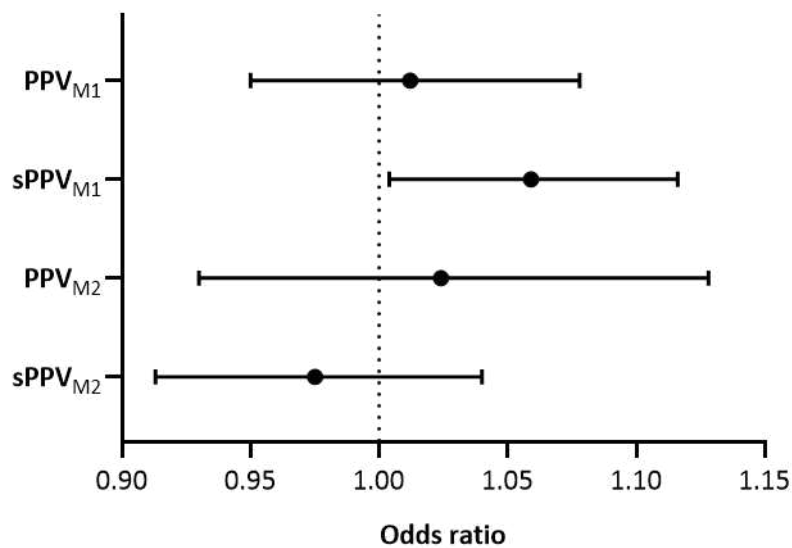


Abb. 20: Forest plot PPV und sPPV. Darstellung der Odds ratio der univariaten binär logistischen Regressionsanalyse mit 95 %-Konfidenzintervallen; PPV = *Proportion of perfused vessels*, sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, M1 = Messung 1, M2 = Messung 2

Das Serumlaktat_{Admission} war unabhängiger Prädiktor des Überlebens; $\chi^2(1) = 6,3$, $p = 0,012$, Nagelkerkes $R^2 = 0,101$. Höhere Serumlaktat_{Admission}-Werte gingen mit einer sinkenden Überlebenswahrscheinlichkeit einher; OR = 0,676, 95 %-KI [0,77; 0,98] (vgl. Abb. 21). Die Sensitivität betrug 86,4 %, die Spezifität 30,6 % mit einem Gesamtprozentsatz richtiger Zuordnung von 61,3 % (vgl. Tabelle 19). Auch das Serumlaktat_{8h} zeigte sich als statistisch signifikanter Prädiktor des Überlebens; $\chi^2(1) = 19,5$, $p < 0,001$, Nagelkerkes $R^2 = 0,303$. Ein höheres Serumlaktat_{8h} ging mit einer sinkenden Überlebenswahrscheinlichkeit einher; OR = 0,743, 95 %-KI [0,625; 0,883] (vgl. Abb. 21). Der Gesamtprozentsatz richtiger Zuordnung war mit 71,1 % im Vergleich zu den anderen univariaten Prädiktoren am höchsten (vgl. Tabelle 19).

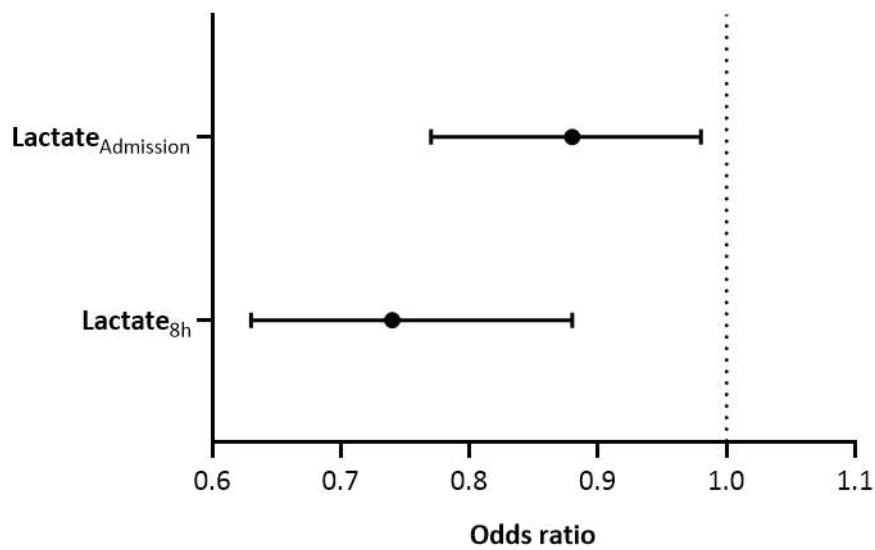


Abb. 21: Forest plot Serumlaktat_{Admission} und Serumlaktat_{8h}. Darstellung der Odds ratio der univariat binär logistischen Regressionsanalyse mit 95 %-Konfidenzintervallen.

Die Laktatdynamik war in allen drei Beobachtungszeiträumen statistisch signifikanter Prädiktor des Überlebens. Das univariate Regressionsmodell der 6h-Laktatdynamik ($\chi^2(1) = 8,86$, $p = 0,003$, Nagelkerkes $R^2 = 0,14$) war ebenso statistisch signifikant wie das univariate Regressionsmodell der 12h-Laktatdynamik ($\chi^2(1) = 10,96$, $p = 0,001$, Nagelkerkes $R^2 = 0,17$) und der 24h-Laktatdynamik ($\chi^2(1) = 8,7$, $p = 0,003$, Nagelkerkes $R^2 = 0,14$). Der Gesamtprozentsatz richtiger Zuordnung betrug 65,0 %, 66,3 % bzw. 65,4 % (vgl. Tabelle 19). Die Laktatdynamik war in allen drei Bestimmungszeiträumen univariater Prädiktor des Überlebens der Schockpatienten auf der Intensivstation. Eine höhere Laktatdynamik ging

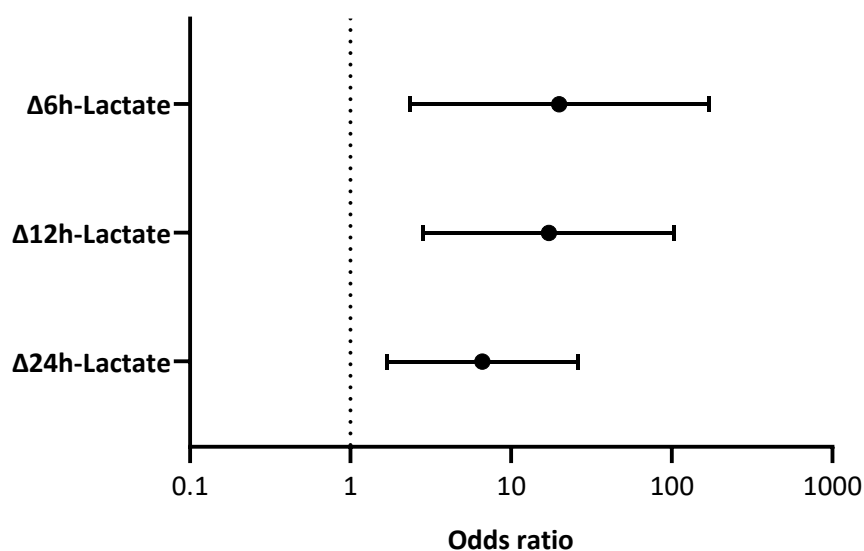


Abb. 22: Forest plot 6h-, 12h- und 24h-Laktatdynamik. Darstellung der Odds ratio der univariat binär logistischen Regressionsanalyse mit 95%-Konfidenzintervallen

in allen drei Bestimmungszeiträumen mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einher (vgl. Tabelle 18 und Abb. 22).

Die Klassifizierungsleistungen der mikrozirkulatorischen Parameter hinsichtlich des Patientenüberlebens schwankte zwischen 61,3 % (Serumlaktat_{Admission}) und 71,1 % (Serumlaktat_{8h}). Das Serumlaktat_{Admission} hatte den niedrigsten Anteil richtiger Klassifikation. Die Sensitivität des Parameters war mit 86,4 % hoch, die Spezifität mit 30,6 % hingegen niedrig. Die höchste Sensitivität unter den verglichenen Parametern bot mit 88,4 % das Serumlaktat_{8h}. Die höchste Spezifität hatte mit 73,9 % die 24h-Laktatdynamik.

Parameter	Sensitivität	Spezifität	Gesamtprozentsatz
sPPV _{M1}	0,805	0,375	0,616
Lactate _{Admission}	0,864	0,306	0,613
Lactate _{8h}	0,884	0,485	0,711
Δ 6h-Lactate	0,659	0,639	0,65
Δ 12h-Lactate	0,705	0,611	0,663
Δ 24h-Lactate	0,556	0,738	0,654

Tabelle 19: Testgütekriterien der Mikrozirkulationsparameter. Sensitivität, Spezifität und Gesamtprozentsatz richtiger Klassifikation der getesteten Mikrozirkulationsparameter mit statistisch signifikanter Prädiktionskraft hinsichtlich des Überlebens auf der Intensivstation in der univariat binär logistischen Regressionsanalyse; sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, M1 = Messung 1, h = Stunden

3.2.2 Multivariate binär logistische Regression

Um die prädiktive Leistung des Mikrozirkulationsparameter im Zusammenspiel mit weiteren bekannten Prädiktoren des Patientenoutcomes zu testen, wurde eine hierarchisch adjustierte multivariate Regressionsanalyse gerechnet. Im ersten Block wurden zum Zeitpunkt M1 bekannte Risikofaktoren eines schlechten Patientenoutcome in das Regressionsmodell eingeschlossen: Alter, Anzahl der Komorbiditäten, SOFA_{Admission} und Serumlaktat_{Admission}. Die sPPV_{M1} wurde als Parameter der direkten Mikrozirkulation im zweiten Block in das Regressionsmodell aufgenommen. Auf diese Weise sollte ermittelt werden, ob die Bestimmung der sPPV_{M1} und ihre Berücksichtigung die Risikostratifizierung der Schockpatienten auf der Intensivstation signifikant verbessert.

Alter, Anzahl der Komorbiditäten, SOFA_{Admission} und Laktat_{Admission} lieferten im ersten Block ein statistisch signifikantes Modell zur Vorhersage des Überlebens auf der Intensivstation; $\chi^2(4) = 18,32$, $p = 0,001$, Nagelkerkes $R^2 = 0,301$. Auch unter Hinzunahme der sPPV_{M1} im zweiten Block wurde ein statistisch signifikantes prädiktives Modell berechnet; $\chi^2(5) = 19,68$, $p = 0,001$, Nagelkerkes $R^2 = 0,32$. Die sPPV_{M1} verbesserte die Prädiktionskraft des Modells nicht statistisch signifikant; $\Delta\chi^2(1) = 1,36$, $p = 0,24$. In beiden Modellen hatte nur der SOFA_{Admission}-Score signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung (vgl. Abb. 23).

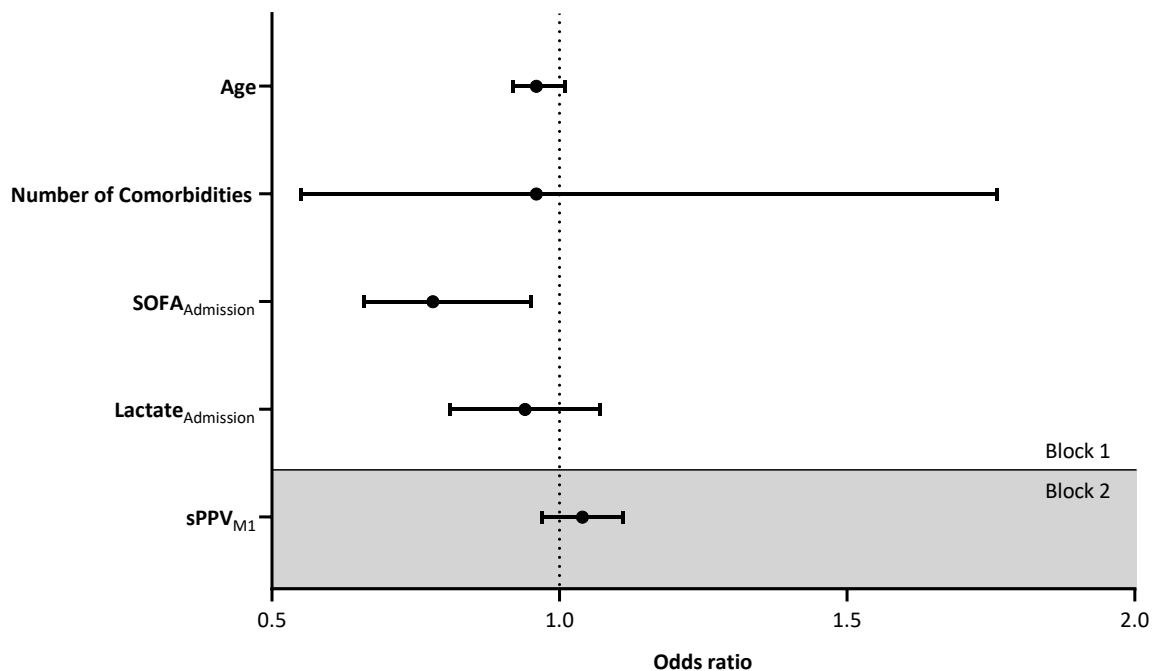


Abb. 23: Odds ratios unterschiedlicher Parameter der multivariaten binär logistischen Regressionsanalyse des Patientenoutcomes als Forest plot. Hierarchisch adjustierte Analyse in zwei Blöcken, dargestellt sind die Odds ratios des zweiten Modells unter Hinzunahme der sPPV_{M1} als direkten Mikrozirkulationsparameter. Statistisch signifikanten Einfluss auf die Prädiktionskraft des Modells hat nur der SOFA_{Admission}; OR $\pm$ 95 %-Konfidenzintervall; SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*-Score, sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, M1 = Messung 1

3.3 Schwellenwerte mikrozirkulatorischer Parameter für das Überleben

Für sieben Variablen wurden anhand von ROC-Kurven Schwellenwerte für das Überleben der Patienten auf der Intensivstation definiert. Die ROC-Kurven bildeten eine relative Häufigkeitsverteilung in Form der Sensitivität eines Parameters in Abhängigkeit von seiner Falsch-Positiv-Rate ab. Die AUC sollte dabei möglichst groß sein und sich statistisch signifikant von Zufallsniveau (AUC = 0,5) unterscheiden. In dieser Arbeit ermöglichten alle sieben Variablen eine statistisch signifikant bessere Zuordnung der Schockpatienten zu einer Outcomegruppe als der Zufall (vgl. Tabelle 20).

Parameter	AUC	SE	p-Wert	95% KI der AUC	
				Unter Grenze	Obere Grenze
sPPV _{M1}	0,64	0,066	0,035	0,51	0,77
Lactate _{Admission}	0,65	0,062	0,016	0,53	0,77
Lactate _{8h}	0,77	0,056	< 0,001	0,66	0,88
Δ 6h-Lactate	0,67	0,064	0,009	0,54	0,79
Δ 12h-Lactate	0,71	0,058	0,002	0,59	0,82
Δ 24h-Lactate	0,71	0,059	0,001	0,59	0,83
SOFA _{Admission}	0,73	0,057	< 0,001	0,62	0,84

Tabelle 20: Area under the curve (AUC) unterschiedlicher Testvariablen in der ROC-Analyse. Listung der AUC, des Standardfehlers, der p-Werte sowie der 95 %-Konfidenzintervalle der AUC; sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, M1 = Messung 1, h = Stunden, SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*-Score

Die größte AUC hatte das Serumlaktat_{8h} (AUC = 0,77, $p < 0,001$), gefolgt vom SOFA_{Admission} (AUC = 0,73, $p < 0,001$). Die kleinste AUC der signifikant getesteten Parameter fand sich für die sPPV; AUC = 0,64, $p = 0,035$. Die Testgüte des Serumlaktat_{Admission} war auf einem ähnlichen Niveau; AUC = 0,65, $p = 0,016$.

Mittels Youden-Index wurden für die Parameter Schwellenwerte berechnet, die mit einer höchstmöglichen Sensitivität und gleichzeitig niedrigst-möglicher Falsch-Positiv-Rate einhergingen. Anhand dieser Schwellenwert ist die Zuordnung der Patienten zur einer der beiden Outcomegruppen am besten möglich.

Bei den Parametern Serumlaktat_{Admission}, Serumlaktat_{8h} und SOFA_{Admission} führte ein Überschreiten des Schwellenwerts zu einer Zuordnung zur Gruppe der *Survivor*. Die Parameter sPPV_{M1} sowie die 6h-, 12h- und 24h-Laktatdynamik waren entgegengesetzt gepolt. Ein Unterschreiten des Schwellenwerts war hier mit einer Zuordnung zur Gruppe der *Survivor* verbunden.

Parameter	Schwellenwert	Spezifität	Sensitivität	Youden-Index
sPPV _{M1}	87,59	0,6	0,62	0,22
Lactate _{Admission}	8,8	0,98	0,31	0,28
Lactate _{Admission}	3,4	0,55	0,72	0,27
Lactate _{8h}	3,375	0,81	0,68	0,49
$\Delta 6h$ -Lactate	0,21	0,6	0,72	0,32
$\Delta 12h$ -Lactate	0,23	0,72	0,61	0,34
$\Delta 24h$ -Lactate	0,32	0,69	0,72	0,41
SOFA _{Admission}	9,5	0,86	0,5	0,36

Tabelle 21 Schwellenwerte der Testvariablen in Abhängigkeit vom maximalen Youden-Index. Listung der Sensitivität und Spezifität des Parameters zum jeweiligen Schwellenwert; sPPV = Proportion of perfused small vessels, M1 = Messung 1, h = Stunden, SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*-Score

Ein SOFA_{Admission}-Score von über 9,5 Punkten zeigte eine Spezifität von 86 % für ein Versterben auf der Intensivstation. Die Sensitivität lag bei 50 % (vgl. Tabelle 21). Für die sPPV_{M1} ergab sich ein Schwellenwert von 87,59 % perfundierter kleiner Gefäße. Der Schwellenwert hatte eine Spezifität von 60 % und eine Sensitivität von 62 % hinsichtlich des Outcomes der Patienten (vgl. Tabelle 21). Der errechnete optimale Schwellenwert des Serumlaktat_{Admission} – gemessen am Youden-Index – lag bei 8,8 mmol/l. Dieser Wert hatte eine Spezifität von 98 % und einer Sensitivität von 31 % (vgl. Tabelle 21). Ein Serumlaktat_{Admission} > 3,4 mmol/l ermöglichte eine Zuordnung zur Gruppe der *Non-Survivor* mit einer Spezifität von 55 % und einer Sensitivität von 72 %. Der Youden-Index betrug 0,27.

Folgend sind die ROC-Kurven der unterschiedlichen Parameter abgebildet (vgl. Abb. 23 und 24):

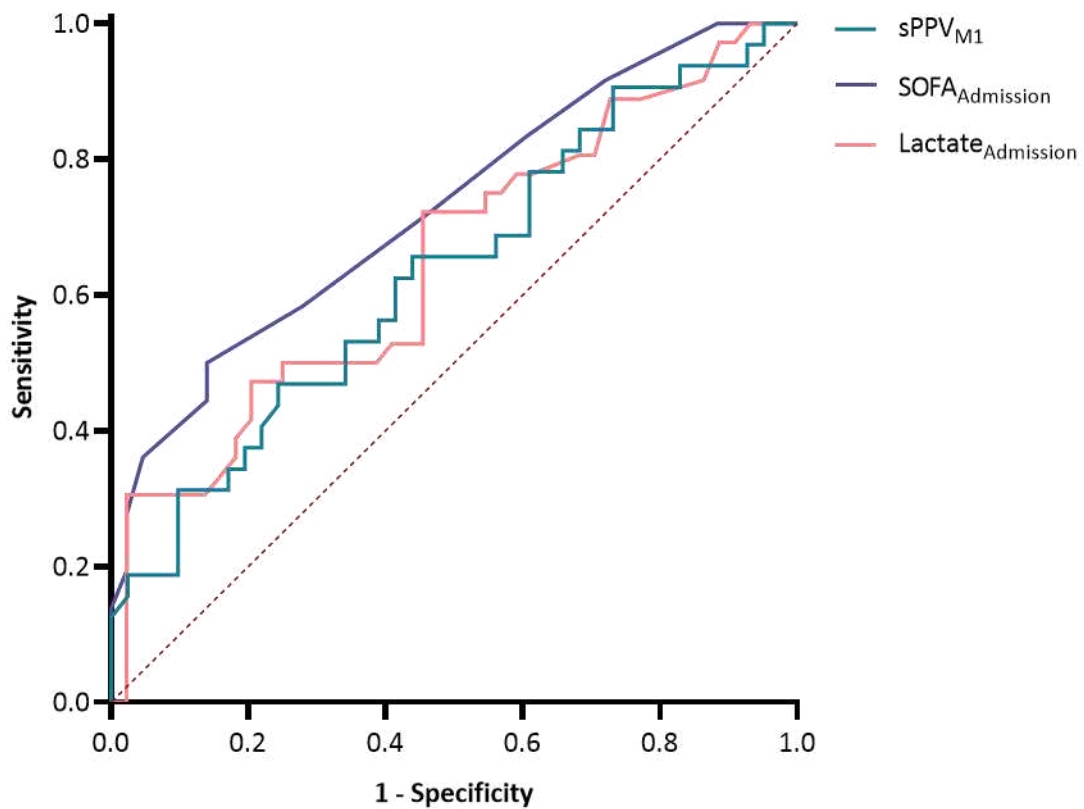


Abb. 24: ROC-Kurve mit sPPV_{M1}, SOFA_{Admission} und Laktat_{Admission}. Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) der drei Parameter in Abhängigkeit von der Falsch-Positiv-Rate (1-Sensitivität) als Maß der Testgüte. Die diagonale Bezugslinie entspricht dem Zufallsniveau (AUC = 0.5); sPPV = *Proportion of perfused small vessels*, M1 = Messung 1, SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*-Score

Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation hatte der SOFA-Score im Vergleich zu den beiden verfügbaren Mikrozirkulationsparametern sPPV_{M1} und Serumlaktat_{Admission} die größte AUC (vgl. Tabelle 20 und Abb. 24).

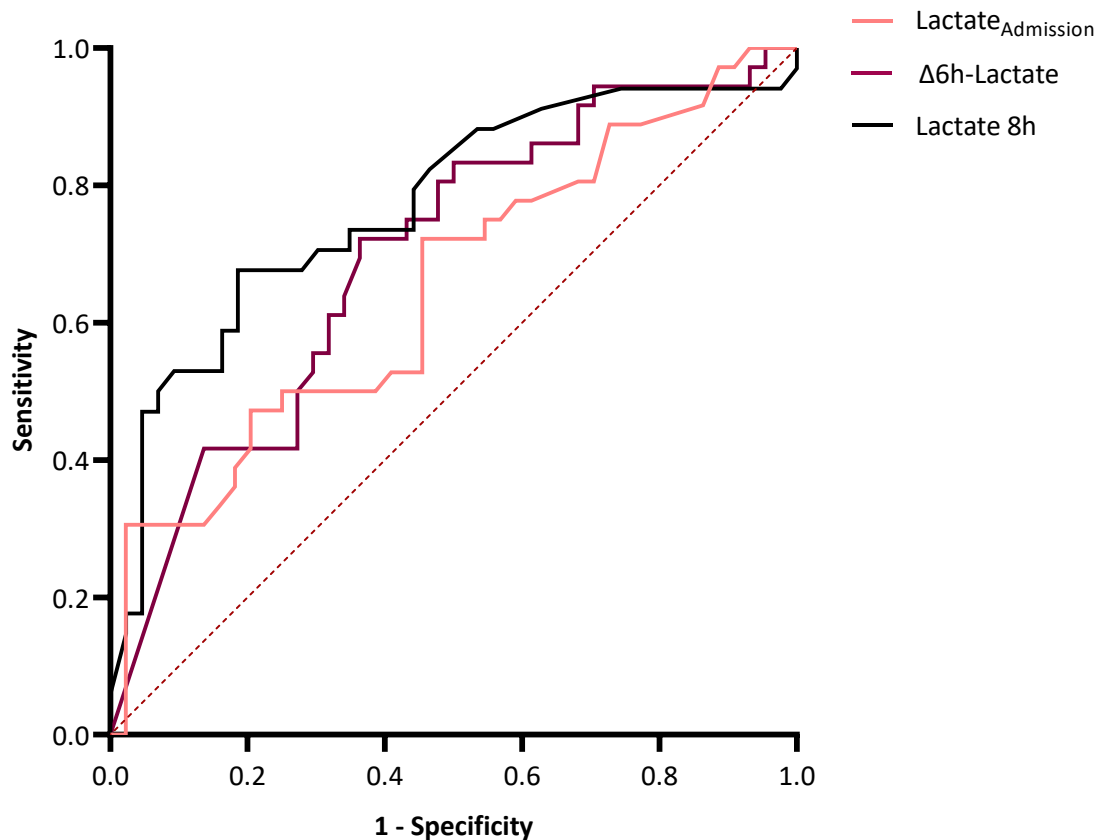


Abb. 25: ROC-Kurven des Serumlaktat_{Admission}, der 6h-Laktatdynamik und des Serumlaktat_{8h}. Darstellung der Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) der drei Parameter in Abhängigkeit von der Falsch-Positiv-Rate (1-Spezifität) als Maß der Testgüte. Die diagonale Bezugslinie entspricht dem Zufallsniveau (AUC = 0,5); h = Stunden

Im Vergleich der Laktatparameter hatte das Serumlaktat_{8h} eine größere AUC als das Serumlaktat_{Admission} und die 6h-Laktatdynamik (vgl. Tabelle 20 und Abb. 25).

3.4 Gruppenvergleich sPPV-Gruppen

Um zu ermitteln, ob die Mikrozirkulation – gemessen an der sPPV_{M1} – Einfluss auf weitere erhobene physiologische Parameter hatte, erfolgte ein Mittelwertvergleich dieser Parameter zwischen Patienten mit hoher und niedriger sPPV_{M1}. Die Zuordnung zu einer der beiden sPPV_{M1}-Gruppen erfolgte anhand des in der ROC-Kurve ermittelten Schwellenwerts der sPPV_{M1} von 87,59 %. 73 Schockpatienten wurden zwei Gruppen zugeteilt: 36 Patienten mit einer sPPV $\geq$ 87,59 % wurden der *high*-sPPV-Gruppe und 37 Patienten mit einer sPPV < 87,59% der *low*-sPPV-Gruppe zugeordnet. Im anschließenden Mittelwertvergleich wurden physiologischen Scores, hämodynamische Parameter sowie weitere mikrozirkulatorische Parameter zum Zeitpunkt M1 untersucht.

Statistisch signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den sPPV-Gruppen bestanden bei drei der geprüften Parameter: SAPS II_{Admission}, 6h-Laktatdynamik und Noradrenalin_{M1} (vgl. Tabelle 22). Für alle weiteren geprüften Parameter konnte kein signifikanter Mittelwertunterschied nachgewiesen werden.

Parameter	Gesamtkohorte	Low sPPV	High sPPV	p-Wert
Fallzahl [N (%)]	73 (100)	37 (50,7)	36 (49,3)	
SOFA _{Admission}	8,5 ± 33,3	9,1 ± 3,2	7,9 ± 3,3	0,155
SOFA _{max}	10,0 ± 3,3	10,3 ± 3,6	9,6 ± 3,0	0,398
SAPS II _{Admission}	40,9 ± 11,0	43,6 ± 10,4	38,1 ± 11,1	0,033
SAPS II _{max}	46,3 ± 11,6	47,5 ± 12,3	45,1 ± 10,9	0,376
Mortality risk _{max} [%]	41,5 ± 21,9	43,7 ± 22,9	39,2 ± 21,0	0,39
Herzfrequenz _{M1} [min ⁻¹]	85 ± 23	84 ± 24	86 ± 22	0,734
MAD _{M1} [mmHg]	75 ± 13	75 ± 14	74 ± 11	0,75
Lactate _{Admission} [mmol/l]	5,32 ± 4,35	6,09 ± 4,78	4,53 ± 3,75	0,195
Δ6h-Lactate	0,24 ± 0,25	0,14 ± 0,18	0,34 ± 0,28	< 0,001
ScvO _{2M1} [%]	67,9 ± 17,4	63,9 ± 20,0	73,3 ± 11,6	0,12
Capillary refill time _{M1} [sek.]	3,4 ± 3,0	3,2 ± 4,0	3,6 ± 1,5	0,158
Mottling Score _{M1} [Mdn (IQR); Grad 1-5]	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0,82
Noradrenalin _{M1} [µg/kg/min]	0,36 ± 0,43	0,51 ± 0,53	0,22 ± 0,19	0,012

Tabelle 22: Mittelwertvergleich zwischen Patienten mit hoher und niedriger sPPV_{M1}. Listung unterschiedlicher physiologischer Parameter mit ihren Mittelwerten ± Standardabweichung in der Gesamtkohorte und den Untergruppen unterteilt anhand der sPPV_{M1}; SOFA = *Sepsis-related organ failure assessment*-Score, SAPS II = *Simplified acute physiology score* II, max. = maximal, min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, mmol = Millimol, l = Liter, sek. = Sekunden, Mdn = Median, IQR = Interquartilsabstand, µg = Mikrogramm, kg = Kilogramm

Der erste statistisch signifikante Mittelwertunterschied bestand für die SAPS II_{Admission}. Dieser war in der *low*-sPPV-Gruppe (M = 43,6, SD = 10,4) statistisch signifikant höher als in der *high*-sPPV-Gruppe (M = 38,1, SD = 11,1); p = 0,033 (vgl. Abb. 26).

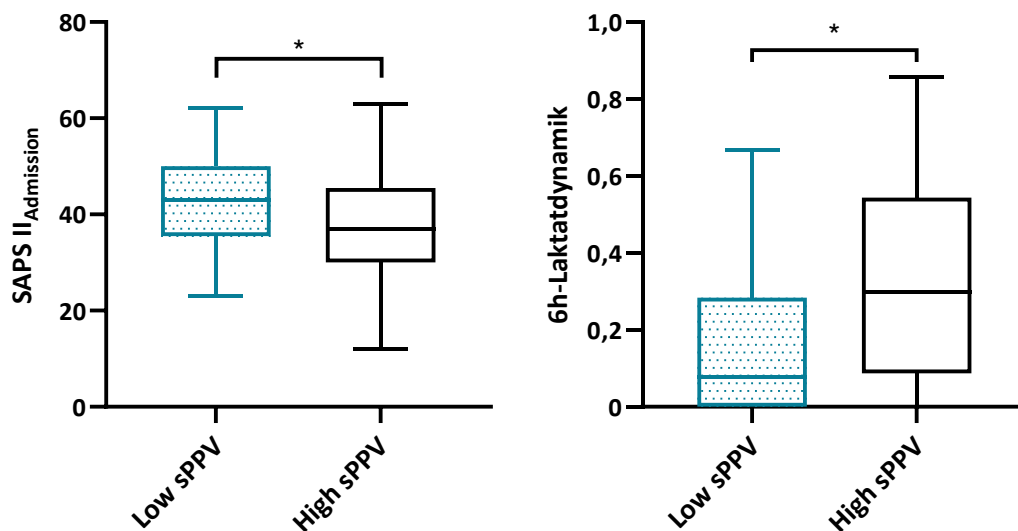


Abb. 26: Mittelwertvergleich der sPPV-Gruppen. Darstellung des SAPS II_{Admission} und der 6h-Laktatdynamik in der Gruppe mit hoher- bzw. niedriger sPPV zum Zeitpunkt M1 als Boxplot mit Tukey-Whisks. * = statistisch signifikant mit p < 0,05; SAPS II = *Simplified acute physiology score* II, h = Stunde, sPPV = *Proportion of perfused small vessels*

Der zweite statistisch signifikante Mittelwertunterschied bestand für die 6h-Laktatdynamik. Diese war in der *low*-sPPV-Gruppe (M = 0,14, SD = 0,18) statistisch signifikant niedriger als in der *high*-sPPV-

Gruppe ($M = 0,34$, $SD = 0,28$, vgl. Abb. 26). Der dritte Mittelwertunterschied bestand in der Dosierung des Noradrenalin_{M1}. In der *low*-sPPV-Gruppe ($M = 0,51$, $SD = 0,53$) wurde Noradrenalin in einer statistisch signifikant höheren Dosierung verabreicht als in der *high*-sPPV-Gruppe ($M = 0,22$, $SD = 0,19$); $p = 0,012$.

Um zu prüfen, ob die sPPV_{M1} als Parameter der direkten Mikrozirkulation mit den makrozykulatorischen Parametern MAD_{M1} und Herzfrequenz_{M1} korrelieren, wurde eine Spearman Rangkorrelation berechnet. Es bestanden keine Korrelationen der sPPV_{M1} mit der dem MAD_{M1} (Spearman's $\rho = 0,03$, $p = 0,81$) oder der Herzfrequenz_{M1} (Spearman's $\rho = -0,2$, $p = 0,09$).

3.5 Krankenhausverweildauer

Von 80 eingeschlossenen Intensivpatienten haben 44 (55,0 %) den Intensivaufenthalt überlebt. 36 Patienten (45,0 %) sind auf der Intensivstation verstorben. Die *Survivor* hatten mit 17,0 Tagen im Mittel einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation als die *Non-Survivor* mit 11,47 Tagen (vgl. Tabelle). Ein *Non-Survivor* ist vier Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation verstorben und hatte damit die kürzeste Liegedauer. Den längsten Intensivaufenthalt hatte ebenfalls ein *Non-Survivor* mit insgesamt 178 Tagen intensivmedizinischer Therapie. Der längste Aufenthalt eines *Survivors* auf der Intensivstation dauerte 138 Tage, der kürzeste einen Tag.

Parameter	Gesamtkohorte	Survivor	Non-Survivor	p-Wert
Fallzahl [N (%)]	80 (100)	44 (55,0)	36 (45,0)	
Length of stay, ICU [d]				
Mean	14,5	17,0	11,47	0,001
SD	26,3	23,2	29,7	
Mdn	7	9	3	
Length of stay, hospital [d]				
Mean	22,4	29,4	13,73	< 0,001
SD	28,8	26,2	29,9	
Mdn	12,5	19	6,5	

Tabelle 23: Intensiv- und Krankenhausverweildauer. ICU = *Intensive care unit*, d = Tage, SD = Standardabweichung, Mdn = Median

3.6 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse

Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse beruhte auf der Einteilung in *high*- und *low*-sPPV-Gruppen anhand des in dieser Arbeit ermittelten sPPV_{M1}-Schwellenwerts von 87,59 %. Der Beobachtungszeitraum wurde in dieser Analyse auf die ersten 30 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation begrenzt.

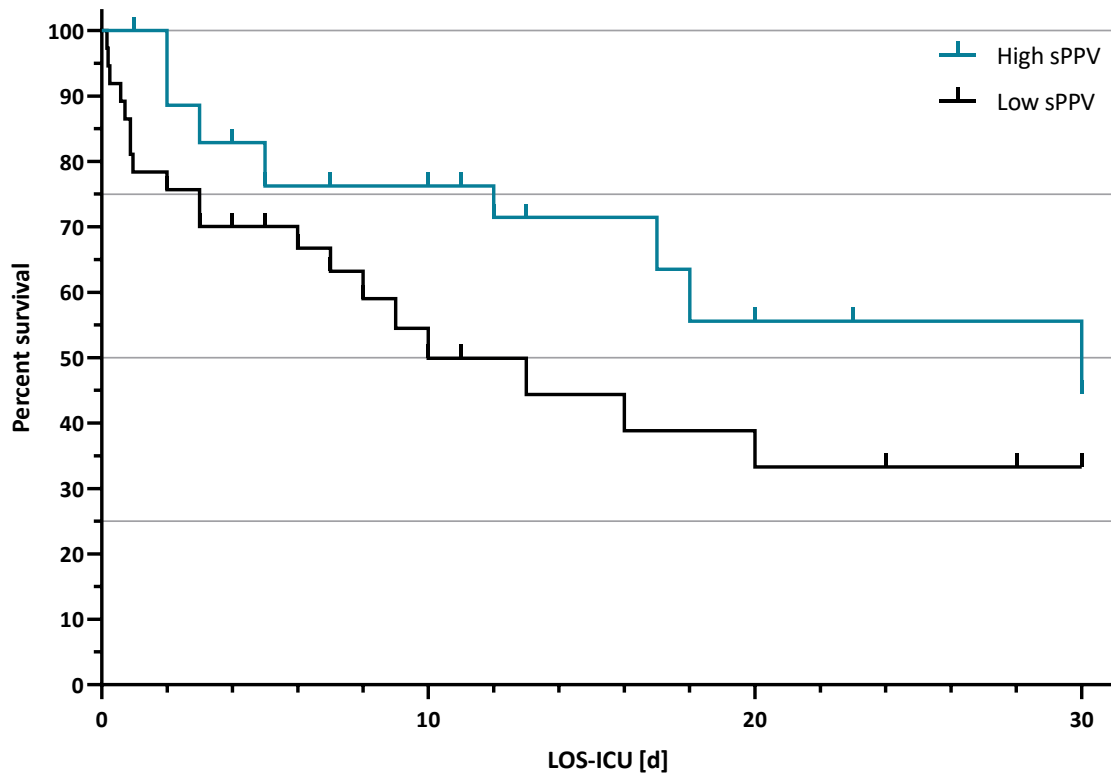


Abb. 27: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der *high*- und *low*-sPPV-Gruppen. Darstellung des Überlebens der Patientengruppen (*high* und *low* sPPV) in Prozent in Abhängigkeit von der Zeit in den ersten 30 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation ohne statistisch signifikanten Überlebensunterschied der Gruppen im Log-Rank-Test mit $\chi^2(1) = 2,96$, $p = 0,086$; LOS = Length of stay, ICU = Intensive care unit

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven der *high* und *low* sPPV-Gruppen trennten sich direkt zu Beginn des Beobachtungszeitraums und schnitten sich zu keinem Zeitpunkt (vgl. Abb. 27). Das mediane Überleben der Patienten der *high*-sPPV-Gruppe wurde in einem 30-tägigen Beobachtungszeitraum auf 30 Tage (95 %-KI [0,96; 59,04]) geschätzt. Patienten mit *low*-sPPV überlebten geschätzte 10 Tage (95 %-KI [3,23; 16,32]). Aufgrund der Schiefe der Verteilung bot der Median einen Interpretationsvorteil gegenüber dem Mittelwert.

Die Patienten der *high*-sPPV-Gruppe hatten median ein längeres geschätztes Überleben als die der *low*-sPPV-Gruppe. Im Log-Rank-Test war dieser Unterschied im 30-Tage-Überleben zwischen der *high*- und *low*-sPPV-Gruppe nicht statistisch signifikant; $\chi^2(1) = 2,96$, $p = 0,086$.

4 Diskussion

4.1 Einordnung der erhobenen Basisdaten

4.1.1 Mortalität

Der Kreislaufchock ist ein intensivmedizinisches Krankheitsbild mit hoher Mortalität. Die in dieser Arbeit beschriebene Mortalität von 45,0 % ist vergleichbar mit in anderen Studien bei Schockpatienten beschriebenen Mortalitätsraten (3, 30, 31, 64). Mortalitätsraten unterscheiden sich in der Literatur nach Schockentität. In der SOAP-II Studie betrug die Mortalität des septischen Schocks auf 54,1 % (3) und in der Andromeda-Schock Studie auf 39,2 % (64). Die Mortalität des kardiogenen Schocks wurde in mehreren Arbeiten mit ca. 65 % beschrieben und liegt damit höher (29-31). In dieser Arbeit wurde nicht zwischen unterschiedlichen Entitäten unterschieden. Die hier ermittelte Mortalitätsrate zeichnet einen Querschnitt aller Schockentitäten ab.

Patienten mit Kreislaufchock nach Reanimation haben eine sehr schlechte Prognose, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache des Kreislaufstillstandes (151). Nach Angabe des deutschen Reanimationsregisters haben nach außerklinischer Reanimation im Jahr 2020 nur 10,5 % der Patienten das Krankenhaus lebend verlassen (151). Mit 45 % der eingeschlossenen Patienten war der Z. n. Reanimation der häufigste Aufnahmegrund dieser Kohorte. Die hohe Mortalität dieser Subgruppe muss in der Bewertung der Gesamtmortalität beachtet werden. Die grundlegende Erkrankung des Kreislaufstillstands wurde in dieser Arbeit nicht erfasst. Ebenso wurde keine Unterscheidung zwischen *Out of hospital cardiac arrest* (OHCA) und *In hospital cardiac arrest* (IHCA) vorgenommen.

Die Verteilung der Schockentitäten dieser Arbeit entsprach nicht der anderer großer Schockstudien. In einer großen multizentrischen europaweiten Studie von De Backer et al. (22) aus dem Jahr 2010 entfielen auf den septischen Schock über 60 % der knapp 1700 eingeschlossenen Schockpatienten. Dagegen wurde der kardiogene Schock mit 16,7 % seltener beschrieben (22). In dieser Arbeit war der septische Schock mit 17,5 % im Vergleich zur Arbeit von De Backer et al. (22) unterrepräsentiert. Ursächlich für die Verteilungsunterschiede kann – neben der Größe der Studienpopulation – der Rekrutierungsprozess sein: Die Schockpatienten dieser Arbeit wurden auf einer kardiologisch geleiteten internistischen Intensivstation eines Krankenhauses der Maximalversorgung rekrutiert. Ein höherer Anteil des kardiogenen Schocks mit 13,8 % nach Myokardinfarkt und 45,0 % nach Reanimation bzw. Herz-Kreislaufstillstand scheint daher wenig verwunderlich.

4.1.2 Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Komorbiditäten

In der betrachteten Patientenkohorte waren Männer mit einem Anteil von 70,0 % überrepräsentiert. Zum einen kann die relativ kleine Studienpopulation von 80 Personen ursächlich für diese Überrepräsentation sein. Zum anderen findet sich auch in anderen Studien mit einem ähnlichen Patientenkollektiv ein höherer Anteil an männlichen Patienten z. B. im septischen Schock (3) oder nach Reanimation (151).

Die Relevanz des Alters in der Outcomeprädiktion des Schocks konnte in einer Vielzahl klinischer Studien gezeigt werden: Je höher das Patientenalter, desto höher das Mortalitätsrisiko (152-155). Scores zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos – wie der APACHE II (156), der SAPS II (21) oder der *CardShock risk score* (154) – schließen das Alter als Prädiktor ein. Im Alter kommt es zur Multimorbidität, Polypharmazie, Gebrechlichkeit und einer reduzierten funktionellen Reserve mit zunehmender Komplexität des erforderlichen klinischen Managements (157-159). Entgegen der Erwartung bestand in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied im Alter der Outcomegruppen, wenngleich die *Non-Survivor* im Mittel älter waren als die *Survivor*.

Die Komorbiditäten waren, bis auf das Auftreten maligner Erkrankungen, in den Outcomegruppen gleich verteilt. Maligne Erkrankungen waren häufiger in der Gruppe der *Non-Survivor* als in der Vergleichsgruppe der *Survivor* zu finden. Im SAPS II werden maligne Erkrankungen als Risikofaktor der Mortalität kritisch Kranker benannt (21). Der Gruppenunterschied war somit erwartbar.

4.1.3 SOFA und SAPS II

Scores wie der SOFA-Score oder SAPS II können zur Einschätzung des klinischen Zustands von kritisch kranken Patienten verwendet werden (160). In dieser Auswertung konnte gezeigt werden, dass sowohl der SOFA-Score als auch SAPS II in der Gruppe der *Non-Survivor* höher war als in der Gruppe der *Survivor*. Der SOFA-Score als Maß der Organdysfunktion (140) und der SAPS II (21) zur Ermittlung des Mortalitätsrisikos spiegeln den schlechteren klinischen Zustand der Patienten wider, die im Verlauf verstorben sind. Analog zu aktuellen Studien sind hohe Scores Risikofaktoren der Mortalität auf der Intensivstation (161). Die mittleren Unterschiede in der Höhe von SOFA-Score und SAPS II zwischen den Outcomegruppen blieben im Verlauf der ersten vier Tagen des Intensivaufenthalts bestehen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Angaben in der Literatur (6, 162). Über den SAPS II wurde das Mortalitätsrisiko der kritisch kranken Patienten berechnet. Erwartungsgemäß konnte in der Gruppe der *Non-Survivor* ein höheres Mortalitätsrisiko als in der Gruppe der *Survivor* ermittelt werden (163). SAPS II und Mortalitätsrisiken wiesen in dieser Arbeit im Vergleich zur Arbeit von Beck et al. (163) eine geringere Streuung auf. Erklärend für diese Beobachtung können die engeren Einschlusskriterien dieser Arbeit sein, die zu einem selektiveren Einschluss von Patienten einer Hochrisikogruppe führten.

4.1.4 Makrozirkulation

Das therapeutische Ziel in der Behandlung des Kreislaufschocks ist die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Versorgung des peripheren Gewebes mit Sauerstoff und Substraten, um Organfunktionen zu erhalten und Organversagen zu verhindern (20). Der Therapieerfolg wird dabei insbesondere an makrozirkulatorischen Parametern gemessen (12, 37). Diese bilden den Grundpfeiler des hämodynamischen Monitorings auf der Intensivstation. In dieser Analyse unterschieden sich Herzfrequenz, systolischer Blutdruck und MAD zum Zeitpunkt M1 und M2 nicht signifikant zwischen den Outcomegruppen.

Zur Wiederherstellung einer suffizienten Gewebsdurchblutung wird unter Verwendung von Volumen und bzw. oder Katecholaminen der Blutdruck gesteigert. Therapeutisches Ziel ist dabei ein MAD ≥ 65 mmHg (12, 164). Zum Zeitpunkt M1 erhielten alle 80 Patienten Noradrenalin zur Aufrechterhaltung des MAD, bei wenigen wurde zusätzlich Adrenalin oder Vasopressin verwendet. Unter Katecholamintherapie und mit einem einheitlichen Therapieziel sollte das Fehlen makrozirkulatorischer Unterschiede nicht unkritisch fehlinterpretiert werden, insbesondere da der Katecholaminbedarf in der Gruppe der *Non-Survivor* signifikant höher war als in der Gruppe der *Survivor*.

Es wird angenommen, dass sich mit einer Verbesserung der systemischen Hämodynamik auch die Mikrozirkulation in der Peripherie verbessert (61). Der höhere Katecholaminbedarf der *Non-Survivor* bei vergleichbaren erreichten Blutdruckwerten der beiden Outcomegruppen kann für eine stärkere Einschränkung der Makrozirkulation der *Non-Survivor* sprechen. Ob die Verbesserung der Makrozirkulation den erwarteten positiven Einfluss auf die Mikrozirkulation der Patienten hat, bleibt dabei fraglich: In Studien von Jhanji et al. und Dubin et al. blieben nach Steigerung des MAD unter Verwendung von Katecholaminen Besserungen bestehender mikrozirkulatorischer Einschränkungen bei Patienten im septischen Schock aus (50, 165). Dass aufgetretene Mikrozirkulationsstörungen nach Wiederherstellung des Blutdrucks persistieren, konnte eine Arbeit von Tachon et al. (121) zeigen: Hier war die sublinguale Mikrozirkulation, gemessen an PPV und MFI, nach Wiederherstellung der Makrozirkulation noch mindestens 72 Stunden eingeschränkt (121). Vor diesem Hintergrund ist die Betrachtung der Mikrozirkulation – unabhängig von makrozirkulatorischen Parametern – bedeutsam (126).

4.1.5 Diurese als Maß der renalen Mikrozirkulation im Schock

Die Diurese ist ein weiterer Parameter des Monitorings kritisch kranker Patienten (37, 58). In unserer Studienpopulation war die Diurese in der Gruppe der *Non-Survivor* stärker eingeschränkt als in der Vergleichsgruppe: Bei Aufnahme auf die Intensivstation war die Diurese der *Non-Survivor* stärker

reduziert als in der Vergleichsgruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz. In den ersten 24 Stunden stieg die Diurese in der Gruppe der *Survivor* an, während die der *Non-Survivor* auf einem ähnlich niedrigen Niveau stagnierte. Zum Zeitpunkt M2 bestand ein signifikanter Unterschied der Diurese zwischen den Outcomegruppen. Dass die Diurese dem MAD als Parameter des klinischen Zustands bei Patienten im kardiogenen Schock überlegen ist, befanden auch Affif et al. (72) in ihrer Arbeit. Auch in ihrer Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Mittelwertunterschied des MAD zwischen den Outcomegruppen nachgewiesen werden. Dem gegenüber bestand ein signifikanter Unterschied in der Diurese.

Als Ursache der eingeschränkten Diurese kann insbesondere in der Gruppe der *Non-Survivor* von einer verminderten Perfusion der Nieren im Rahmen der Kreislaufinsuffizienz ausgegangen werden. Diese Perfusionseinschränkungen führen einerseits direkt zu einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate, andererseits kann eine hypoxische Schädigung des Nierenparenchyms auftreten (166). Das akute Nierenversagen ist eine relativ häufige Komplikation des Kreislaufschocks und kann bis zur Dialysepflichtigkeit führen: In dieser Arbeit benötigten 12,5 % der Schockpatienten im Verlauf ihres Intensivaufenthalts ein Nierenersatzverfahren. In einer dänischen Studie mit über 5000 Patienten im kardiogenen Schock entwickelten 13 % ein akutes Nierenversagen, welches den Einsatz eines Nierenersatzverfahren erforderlich machte (167). Diese Zahlen der dänischen Studie sind mit denen dieser Arbeit vergleichbar. Es ist bekannt, dass das akute Nierenversagen und die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens mit einer schlechten Prognose der betroffenen Intensivpatienten einhergehen (66). Die dänische Studie beschreibt eine Verdopplung der innerklinischen Mortalität sowie einen Einfluss auf die außerklinische Mortalität mit einer Steigerung von bis zu 50 % in den ersten fünf Jahren (167). Auch in dieser Arbeit mit vergleichsweise geringer Fallzahl benötigten signifikant mehr Patienten aus der Gruppe der *Non-Survivor* ein Nierenersatzverfahren als in der Vergleichsgruppe der *Survivor*. Signifikante Unterschiede der Diurese zwischen den Outcomegruppen zeichneten sich erst nach 24 Stunden zum Zeitpunkt M2 ab. Man könnte schlussfolgern, dass eine eingeschränkte Diurese nicht als früher Hinweis auf ein hohes Mortalitätsrisiko gewertet werden kann, sondern vielmehr die Persistenz von Oligurie bzw. Anurie für die Prognose entscheidend sein könnte. Ob die persistierende Einschränkung der Diurese in der Gruppe der *Non-Survivor* Folge einer hypoxischen Schädigung des Nierenparenchyms oder ein Hinweis auf anhaltende mikrozirkulatorische Einschränkungen analog zu den Ergebnissen von Tachon et al. (121) sind, bleibt zu untersuchen und zu diskutieren.

4.2 Sublinguale Mikrozirkulationsmessung

4.2.1 PPV / sPPV

Eine Vielzahl klinischer Studien beschäftigte sich seit der Einführung der Intravitalmikroskopie mit der Analyse der sublingualen Mikrozirkulation kritisch kranker Patienten. Ergebnisse dieser Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen mikrozirkulatorischen Einschränkungen und dem Auftreten von Organversagen sowie einer hohen Mortalität in einer Vielzahl von Krankheitsbildern (46, 55, 56, 122, 124, 127-131). Das Krankheitsbild Schock wird nicht mehr ausschließlich über makrozirkulatorische Parameter definiert, sondern auch als mikrozirkulatorisches Krankheitsbild verstanden (10, 53). Die direkten Mikrozirkulationsmessungen an den kritisch kranken Patienten dieser Arbeit zeigten eine eingeschränkte Mikrozirkulation der Patienten im Kreislaufschock.

Die SDF basierte Intravitalmikroskopie liefert durch eine *software*-basierte Analyse eine Vielzahl an Parametern, die die Mikrozirkulation der Patienten abbilden. Besondere Beachtung in dieser Arbeit fanden die PPV und die sPPV, die gitterbasiert den Anteil perfundierter Gefäße im Verhältnis zur Anzahl aller Gefäße beschreiben. Im Konsenspapier der *European Society of Intensive Care Medicine* zum Thema sublinguale Mikrozirkulationsmessung (135) wird die gute Reproduzierbarkeit dieser Parameter hervorgehoben. PPV und sPPV sind daher – auch in dieser Arbeit – als Parameter der sublingualen Mikrozirkulation in den Fokus gerückt.

In der Literatur schwanken die PPV-Werte gesunder Probanden zwischen 96 % und 100 % (119, 122, 168). Im Vergleich mit diesen PPV-Werten gesunder Probanden zeigten sich die PPV und sPPV der kritisch kranken Patienten dieser Arbeit deutlich reduziert. Dieses Ergebnis ist konsistent mit reduzierten PPV und sPPV-Werten, die in Vorgängerstudien bei Patienten mit Sepsis bzw. im septischen (119), kardiogenen (120) und hämorrhagischen Schock (121) sowie nach kardiopulmonaler Reanimation (129, 131) nachgewiesen werden konnten. De Backer et al. (119) wiesen in ihrer Studie an 50 Patienten mit Sepsis sowie septischen Schock eine sPPV von 48 % nach. Im kardiogenen Schock wurde von De Backer et al. (120) basierend auf einer Studie an 31 Patienten eine sPPV von 49 % beschrieben. Die PPV im hämorrhagischen Schock liegt in einer Erhebung von Tachon et al. (121) an 18 Patienten bei 34 %. Basierend auf 12 Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation bei OHCA konnten Voß et al (131) bei Aufnahme auf die Intensivstation eine sPPV von 79 % (*Survivor*) bzw. 77 % (*Non-Survivor*) beschreiben. In dieser Arbeit lag die sPPV_{M1} der Gesamtkohorte im Mittel bei 85,6 % und damit im Vergleich mit den beschriebenen anderen Studien am höchsten.

Die sPPV_{M1} war in der Gruppe der *Non-Survivor* signifikant niedriger als in der Gruppe der *Survivor*. Je kleiner die sPPV ist, desto größer ist die Einschränkung der Mikrozirkulation des Patienten. De Backer et al. (46) konnten zeigen, dass die Mortalitätsraten in Gruppen mit reduzierter sPPV steigen. In ihrer

Analyse ist die sPPV in der Gruppe der *Non-Survivor* signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe (46). Diese Studienergebnisse decken sich mit den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse. Auch hier zeigte sich eine signifikant niedrigere sPPV_{M1} in der Gruppe der *Non-Survivor* im Gegensatz zur Vergleichsgruppe der *Survivor*.

Im Gegensatz zur sPPV_{M1} zeigte die Analyse der PPV_{M1} keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Outcomegruppen. Über die PPV wird die Perfusion in Gefäßen eines Durchmessers > 20 µm beschrieben. Dass die Einschränkungen der Mikrozirkulation in größeren Gefäßen weniger relevant hinsichtlich des Outcomes der Patienten zu sein scheinen, konnte bereits in Vorgängerstudien gezeigt werden (122, 127). Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die These, dass im Kreislaufchock die kleinsten Gefäße von klinisch relevanten mikrozirkulatorischen Veränderungen betroffen sind (169). Insbesondere in Kapillaren findet die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Substraten statt (169). Eine suffiziente Perfusion des Kapillarnetzes ist essentiell für die Aufrechterhaltung des zellulären Metabolismus (53).

24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation konnte in der direkten Mikrozirkulationsmessung nicht länger ein signifikanter Unterschied der sPPV_{M2} zwischen den Outcomegruppen nachgewiesen werden. Die sPPV_{M2} der *Non-Survivor* ist zwischen den Messungen auf das sPPV-Niveau der *Survivor* gestiegen. Die sPPV-Werte beider Gruppen lagen weiterhin unter dem Referenzbereich gesunder Probanden (119, 122, 168) und blieben somit eingeschränkt.

Die Interpretation und Einordnung der beobachteten sPPV-Veränderungen ist komplex. Eine mögliche Erklärung des beobachteten Anstiegs der sPPV in der Gruppe der *Non-Survivor* ist eine Verbesserung der mikrozirkulatorischen Situation der Patienten unter Therapie. Dem entgegen steht die Annahme, dass mikrozirkulatorische Einschränkungen auch nach Wiederherstellung einer makrozirkulatorisch suffizienten Hämodynamik persistieren: Tachon et al. (121) wiesen die Persistenz der mikrozirkulatorischen Einschränkungen über 72 Stunden nach. Auch die von Sakr et al. (127) beschriebene sPPV-Entwicklung bei Patienten im septischen Schock deckt sich nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit: Auf Grundlage serieller Messungen an 49 Patienten beschrieben sie eine Verbesserung der sPPV der *Survivor* im Verlauf des Kreislaufchocks, während die sPPV der *Non-Survivor* auf reduziertem Niveau stagnierte (127). Ein signifikanter Unterschied der sPPV der Vergleichsgruppen konnte in ihrer Arbeit erst nach > 24 Stunden nachgewiesen werden, jedoch nicht bei Aufnahme (127). Somit verhalten sich die Ergebnisse von Sakr et al. (127) invers zu denen dieser Arbeit. Entsprechend dieser Ergebnisse zeigten sich sPPV-Veränderungen in der Arbeit von Sakr et al. (127) als guter Prädiktor der Mortalität auf der Intensivstation. Dem entgegen unterschied sich die Δ sPPV in dieser Arbeit nicht signifikant zwischen den Outcomegruppen. Diese inversen Studienergebnisse zu interpretieren, gestaltet sich bei unterschiedlichen Studiendesigns schwierig.

Hinzu kommt eine unterschiedliche technische Ausstattung mit einem anderen Intravitalmikroskop sowie einer anderen Analysesoftware, was die Vergleichbarkeit der Studien weiter einschränkt. Insgesamt wird jedoch die Wichtigkeit der zeitlichen Komponente in der Auswertung der direkten Mikrozirkulationsmessungen deutlich.

Die $sPPV_{M1}$ ist unabhängiger Prädiktor des Überlebens der Schockpatienten auf der Intensivstation. Ein Anstieg der $sPPV_{M1}$ um ein Prozent steigert die Überlebenswahrscheinlichkeit um 5,9 %. Die Effektstärke des Prädiktors ist als gering zu bewerten (170). Die Vergleichbarkeit mit R^2 -Werten linearer Regressionen ist eingeschränkt und kleinere Werte sind trotz guter Anpassung des logistischen Regressionsmodells erwartbar (170). Auch inhaltlich war mit einer geringen Effektstärke zu rechnen. Das Krankheitsbild des Schocks sowie einwirkende individuelle Risikofaktoren einzelner Patienten zur Prädiktion des Überlebens sind sehr komplex. Ein gutes univariates Prädiktionsmodell des Überlebens scheint inhaltlich schwierig erreichbar.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass frühe Einschränkungen der Mikrozirkulation einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Schockpatienten haben. Der ermittelte Schwellenwert der Zuordnung zur *high-risk* Mortalitätsgruppe liegt auf einem ähnlichen Niveau wie in der Arbeit von Hernandez et al. (130). In dieser Arbeit war eine $sPPV_{M1} < 87,59 \%$, in der Arbeit von Hernandez et al. (130) eine $sPPV < 86 \%$ mit einem schlechten Outcome verbunden. Bislang wurden in entsprechenden Konsenspapieren noch keine Norm- und Schwellenwerte ausgegeben (135).

Der Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten direkten Mikrozirkulation und hoher Mortalität wurde bereits dargestellt. In der Intensivmedizin wird die Suffizienz des Kreislaufs jedoch in der Regel über makrozirkulatorische Parameter bewertet. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen Makro- und Mikrozirkulation genauer betrachtet und die Studienkohorte über den $sPPV_{M1}$ -Schwellenwert in *high* und *low* $sPPV$ -Gruppe unterteilt. Es wurde ein Mittelwertvergleich makrozirkulatorischer Parameter dieser Gruppen durchgeführt. In dieser Analyse konnten keine Mittelwertunterschiede der Herzfrequenz $_{M1}$ oder des MAD_{M1} zwischen die $sPPV$ -Gruppen nachgewiesen werden. Darüber hinaus bestand keine Korrelation zwischen der $sPPV_{M1}$ und der Herzfrequenz $_{M1}$ oder dem MAD_{M1} . In der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass der Blutdruck zum Zeitpunkt der sublingualen Mikrozirkulationsmessung durch Katecholamingabe mit einem Ziel-MAD von > 65 mmHg (12) stabilisiert wurde. Für den Ziel-MAD erhielten die Patienten der *low* $sPPV$ -Gruppe im Mittel eine höhere Dosis Noradrenalin. Die Dosierung variierte in der *low* $sPPV$ -Gruppe stärker. Trotz dieser Limitation in der Interpretation lassen sich die Einschränkungen der direkten sublingualen Mikrozirkulation der kritisch kranken Patienten nicht ausschließlich über eine eingeschränkte Makrozirkulation erklären. Die eingeschränkte Mikrozirkulation bei

wiederhergestellter und vergleichbarer Makrozirkulation unterstützt die These des Verlusts hämodynamischer Kohärenz im Kreislaufschock (40, 45).

Die kritisch kranken Patienten der *low* sPPV-Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme kein höheres Maß an Organdysfunktion, aber ein höheres Mortalitätsrisiko. Die Organdysfunktion, gemessen am SOFA_{Admission} (140), unterschied sich zwischen den sPPV-Gruppen nicht signifikant. Das Mortalitätsrisiko, gemessen am SAPS II_{Admission} (21), war in der *low* sPPV-Gruppe signifikant höher. In dieser Arbeit und vielen Vorgängerarbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen schlechter Mikrozirkulation kritisch kranker Patienten und einer höheren Mortalität nachgewiesen werden (46, 55, 56, 124, 127-131). Dieser Gruppenvergleich und insbesondere der fehlende Unterschied des SOFA_{Admission}-Scores, liefert Argumente die Mikrozirkulation kritisch kranker Patienten in der Erfassung des Ausmaßes ihrer Organdysfunktion zukünftig stärker zu beachten.

Auch durch die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse konnte der Einfluss der Mikrozirkulation auf das Überleben der Schockpatienten unterstützt werden: Patienten der *low* sPPV-Gruppe mit einer sPPV_{M1} < 87,59 % überlebten die ersten 30 Tage auf der Intensivstation weniger häufig. Auch das geschätzte mediane Überleben der *low* sPPV-Gruppe war kürzer als in der Vergleichsgruppe mit weniger starken mikrozirkulatorischen Einschränkungen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Es wurde bereits beschrieben, dass die sPPV_{M1} univariater Prädiktor des Überlebens ist und sich auch der SAPS II_{M1} – als Score zur Berechnung des Mortalitätsrisikos – der sPPV-Gruppen signifikant unterscheidet. Sowohl der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Überlebenskurve als auch der Kontext der weiteren Ergebnisse dieser Arbeit sprechen dafür, dass die fehlende Signifikanz der niedrigen Fallzahl dieser Studie geschuldet sein könnte. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen wären sinnvoll, um den berechneten sPPV-Schwellenwert und den diagnostischen Wert der Mikrozirkulationsmessung weiter zu unterstützen.

4.2.2 Weitere direkte Mikrozirkulationsparameter

Die Empfehlungen hinsichtlich der zu verwendenden Mikrozirkulationsparameter zur Einschätzung der individuellen mikrozirkulatorischen Situation der Patienten sind uneinheitlich. Die Studienlage betreffend der zu bevorzugenden Auswertungsparameter ist inkonsistent (171). Problematisch für die Einschätzung des diagnostischen Werts einzelner Mikrozirkulationsparameter sind insbesondere kleine Studienpopulationen (171). Das zweite Konsenspapier einer Task-Force der *European Society of Intensive care Medicine* zum Thema sublinguale Mikrozirkulationsmessung empfiehlt die Verwendung unterschiedlicher Bündel an Parametern entsprechend der Pathophysiologie der jeweils vorliegenden Schockentität (135): Die Bündel setzen sich zusammen aus einem Parameter des Blutflusses, einem Parameter der Diffusionskapazität und ggf. einem Parameter der Heterogenität. Im hämorrhagischen Schock wird die sPPV als einziger Parameter oder die Verwendung von sMFI und *total vessel density*

empfohlen. Im kardiogenen und obstruktiven Schock soll neben der sPPV der De Backer-Score oder die Parameter sMFI und *total vessel density* erhoben werden. Im distributiven Schock konnten in mehreren Studien heterogene Flussbilder nachgewiesen werden (122, 124), sodass die Bestimmung des Heterogenitätsindex empfohlen wird.

In dieser Arbeit wurde die direkte Mikrozirkulation bei einer gemischten Schockkohorte nicht entsprechend der Empfehlungen des Konsenspapiers bewertet (135). Ob die Einhaltung der Empfehlungen zu einer Verbesserung in der Prädiktion des Outcomes der kritisch kranken Schockpatienten führen würde, müsste in zukünftigen Arbeiten untersucht werden. Für diese Arbeit wurde bereits vor Studienstart die sPPV als Zielparame-ter der Auswertung definiert. Darüber hinaus zeigte kein anderer Parameter der direkten Mikrozirkulation zum Zeitpunkt M1 signifikante Unterschiede zwischen den Outcomegruppen.

Im Konsenspapier werden sPPV und sMFI als gleichwertige Flussparameter beschrieben (135). In dieser Arbeit konnte, im Gegensatz zur sPPV_{M1}, kein signifikanter Unterschied des sMFI_{M1} zwischen den Outcomegruppen nachgewiesen werden. 24 Stunden später bestand ein statistisch signifikanter Mittelwertunterschied des sMFI_{M2}, nicht aber der sPPV_{M2}. Es kann festgehalten werden, dass zu beiden Messzeitpunkten der Mikrozirkulation der kritisch kranken Patienten dieser Studie – gemessen am sMFI – eingeschränkt war. Arnold et al. (146) haben in ihrer Arbeit zur direkten Mikrozirkulationsmessung an eine eingeschränkte Mikrozirkulation als MFI < 2,5 definiert. Nach dem Konsenspapier der *European Society of Intensive care Medicine* (135) gilt ein MFI > 2,9 als normal, ein MFI ≤ 2,6 wird als klinisch relevante Einschränkung gewertet.

4.3 Serumlaktat und Laktatdynamik

4.3.1 Serumlaktat

Das Serumlaktat hat sich als Standardparameter auf der Intensivstation etabliert und kann mittels Blutgasanalyse flächendeckend schnell bestimmt werden. Insbesondere bei kritisch Kranken mit Sepsis konnte der prognostische Wert des Parameters in großen Studien belegt werden (172, 173). In aktuellen Leitlinien wird die Bestimmung des Serumlaktats als optionales Diagnosekriterium für unterschiedliche Schockformen empfohlen (11, 12, 174). In dieser Arbeit wurden zu jedem Zeitpunkt der ersten 48 Stunden signifikante Unterschiede des Serumlaktats zwischen den Outcomegruppen nachgewiesen. Das Serumlaktat der *Non-Survivor* war gegenüber der Vergleichsgruppe der *Survivor* stets erhöht.

Biochemisch ist die Hyperlaktatämie – definiert als Serumlaktat > 2 mmol/l – Resultat einer komplexen metabolischen Veränderung in Folge von Sympathikusaktivierung sowie Hypoperfusion und Hypoxie des

peripheren Gewebes (84, 175). Huckabee et al. (91, 92) konnten zeigen, dass die Höhe des Serumlaktats mit dem Ausmaß der Gewebshypoxie korreliert. Entsprechend könnte das in dieser Studie signifikant höhere Serumlaktat in der Gruppe der *Non-Survivor* gewertet werden. Der hypoxische Zellschaden in unterschiedlichen Geweben kann im Verlauf zu Organdysfunktion, Multiorganversagen und Tod von Patienten führen (93).

In dieser Arbeit konnte das Serumlaktat_{Admission} als unabhängiger Prädiktor des Überlebens der Schockpatienten auf der Intensivstation nachgewiesen werden. Ein höherer Serumlaktatwert ging mit einer sinkenden Überlebenswahrscheinlichkeit einher. In den Berechnungen ergab sich, dass ein Anstieg des Serumlaktat_{Admission} um 1 mmol/l die Überlebenswahrscheinlichkeit der kritisch kranken Patienten um 12,4 % sinken lässt. Die Effektstärke war, analog zum univariaten Regressionsmodell der sPPV_{M1}, gering. Die geringe Effektstärke war aufgrund statistischer (170) und inhaltlicher Faktoren erwartbar. Die Multifaktoralität der Mortalität im komplexen Krankheitsbild des Kreislaufschocks muss betont werden.

Auch wenn in aktuellen Leitlinien und Konsenspapieren ein Serumlaktat > 2 mmol/l als Diagnosekriterium des Schocks aufgeführt ist (11, 12), wurden bislang kein einheitlicher Schwellenwert in Verbindung mit einer schlechten Outcomeprognose der Patienten definiert. Casserly et al. (74) werteten die Datenbank der *Surviving sepsis campaign* mit Laktatmessungen von 28 150 Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock aus. Sie empfehlen einen Serumlaktat-Schwellenwert von > 4 mmol/l, um Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko zu identifizieren (74). In unserer Untersuchung bietet ein Serumlaktat_{Admission} von 8,8 mmol/l die beste Diskrimination hinsichtlich des Patientenoutcomes. Dieser Schwellenwert weist eine hohe Spezifität bei niedriger Sensitivität auf. Im Gesamtkontext der Suche nach einem *Surrogat*-Parameter, der alle gefährdeten Patienten einschließt, erscheint es sinnvoll auf eine hohe Spezifität zugunsten einer verbesserten Sensitivität zu verzichten. Ein Schwellenwert von 3,4 mmol/l zeigte sich im Vergleich der Youden-Indices gegenüber dem Schwellenwert von 8,8 mmol/l minimal unterlegen. Vor dem Hintergrund der klinischen Fragestellung ist eine hohe Sensitivität des Schwellenwerts entscheidend und daher ein Serumlaktat_{Admission} > 3,4 mmol/l zu bevorzugen, um Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko zu identifizieren.

In der Literatur bleibt unklar, zu welchem Zeitpunkt die Bestimmung des Serumlaktats die höchste Aussagekraft hinsichtlich des Patientenoutcomes hat. Die maximale Differenz des mittleren Serumlaktats zwischen den Outcomegruppen bestand in dieser Arbeit acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. Dem Serumlaktat_{8h} haben auch Fuernau et al. (75) besondere Bedeutung beigemessen: In ihrer Studie zu Serumlaktatwerten und der Laktatdynamik an Patienten im kardiogenen Schock, konnte dem Serumlaktat_{8h} gegenüber dem Serumlaktat_{Admission} sowie der

Laktatdynamik eine bessere Diskrimination hinsichtlich der frühen Prognose der Patienten nachgewiesen werden. Auch in dieser Arbeit konnte mittels Serumlaktat_{8h} eine bessere Diskrimination hinsichtlich des Überlebens der Schockpatienten auf der Intensivstation erreicht werden als über die sPPV_{M1} oder das Serumlaktat_{Admission}. Angesichts des großen prognostischen Nutzens des Serumlaktat_{8h} scheint die serielle Bestimmung des Serumlaktats im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthalts ratsam. Bereits 1983 wurde eine serielle Serumlaktatbestimmung von Vincent et al. (90) postuliert und entspricht aktuellen Empfehlungen (79, 176). In dieser Arbeit zeigt sich konsistent zu den Ergebnissen von Fuernau et al. (75) eine serielle Messung des Serumlaktats über einen Zeitraum von mindestens acht Stunden als relevant.

4.3.2 Laktatdynamik

Die Entwicklung absoluter Serumlaktatwerte in der seriellen Messung kann mittels Laktatdynamik ausgedrückt und prozentual berechnet werden. In dieser Untersuchung haben wir die relative Änderung des Serumlaktats nach sechs, zwölf und 24 Stunden betrachtet. In der Gruppe der *Non-Survivor* konnte in allen drei Zeiträumen ein geringerer relativer Abfall des Serumlaktats im Vergleich zur Gruppe der *Survivor* nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis kann im Sinne einer anhaltenden Hypoperfusion und Hypoxie peripheren Gewebes sowie einer persistierenden Störung des Gleichgewichts von Laktatbildung und -abbau interpretiert werden (111). Eine Besserung der im allgemeinen schlechten Prognose einer Hyperlaktatämie kann durch eine frühzeitige Wiederherstellung der peripheren Perfusion erreicht werden, was sich in einem Abfall des Serumlaktats widerspiegelt (90, 111). Der Abfall des Serumlaktats bzw. eine hohe Laktatdynamik geht dabei insbesondere auf einen Rückgang der Überproduktion von Laktat in der Peripherie zurück und weniger auf einen gesteigerten hepatischen Abbau (111, 177).

Eine höhere Laktatdynamik zeigt in einer Vielzahl unterschiedlicher Studien einen Zusammenhang mit einem besseren neurologischen Outcome (178, 179) und einer niedrigeren Mortalität (96, 97, 100, 180). Analog zur Interpretation des Serumlaktats besteht auch in der Interpretation der Laktatdynamik weder ein einheitlich definierter Schwellenwert zur Prädiktion des Patientenoutcomes noch ein einheitlicher Zeitraum zur Erhebung und Berechnung derselbigen (111). Eine Studie von Masyuk et al. (77) betrachtete die 24h-Laktatdynamik retrospektiv an knapp 2200 Intensivpatienten mit einem Serumlaktat > 2 mmol/l bei Aufnahme: Die 24h-Laktatdynamik zeigte sich als Prädiktor der Mortalität. Eine 24h-Laktatdynamik von ≤ 19 % wurde in ihrer Arbeit mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gesetzt (77). In dieser Arbeit unterschied sich die 6h-, 12h- und 24h-Laktatdynamik signifikant zwischen den beiden Outcomegruppen. Erwartungsgemäß war die Laktatdynamik in der Gruppe der *Non-Survivor* niedriger als in der Vergleichsgruppe. Die Berechnung der 24h-Laktatdynamik erfolgte in dieser Arbeit methodisch gleich zur Arbeit von Masyuk et al. (77). Die mittlere 24h-Laktatdynamik der

Non-Survivor lag unter dem von Masyuk et al. (77) definierten Schwellenwert von 19 %, die der *Survivor* darüber.

Auch in dieser Arbeit wurde mittels ROC-Analyse ein Schwellenwert der 24h-Laktatdynamik zur Prädiktion eines schlechten Patientenoutcomes definiert. Der hier definierte Schwellenwert lag mit < 32 % höher als der in der Arbeit von Masyuk et al. (77). In der Erklärung dieser unterschiedlichen Schwellenwerte der 24h-Laktatdynamik können drei Punkte beachtet werden: Erstens war die Gesamtkohorte dieser Arbeit um ein Vielfaches kleiner als in der Vergleichsarbeit von Masyuk et al. (77) und der definierte Schwellenwert mit größerer statistischer Unsicherheit behaftet. Zweitens war sowohl das mittlere Serumlaktat_{Admission} als auch die Mortalität in der Gesamtkohorte unsere Arbeit höher als in der Vergleichsarbeit von Masyuk et al. (77). Beides spricht für eine höhere Morbidität der Patientenkohorte dieser Arbeit. Drittens ist auch die 24h-Laktatdynamik der Gesamtkohorte dieser Arbeit höher als in der Vergleichsarbeit. Bislang gibt es keine Arbeiten, die sich genauer mit der Kinetik des Laktatabbaus befassen. Die höhere 24h-Laktatdynamik könnte, wie von Kreisberg (84) beschrieben, durch die höhere Serumlaktatkonzentration und eine daraus resultierende schnellere Aufnahme des Laktats in die Leber bedingt sein.

Die 12h-Laktatdynamik ist Gegenstand der Studie von Haas et al. (98): Die Arbeitsgruppe hat über 14 000 Intensivpatienten mit schwerer Hyperlaktatämie von > 10 mmol/l betrachtet. Der Schwellenwert als Prädiktor der Mortalität wurde mit < 32,8 % angegeben. In dieser Arbeit war der Schwellenwert der 12h-Laktatdynamik mit < 23 % folglich niedriger. Die 12h-Laktatdynamik liefert in der von Haas et al. (98) definierten Kohorte schwerster Hyperlaktatämie hinsichtlich der Outcomeprädiktion eine Sensitivität von 89,6 % und einer Spezifität von 82,8 %. Ob eine Testgenauigkeit in dieser Höhe auch in weniger selektiven Patientenkohorten erreicht werden kann, bleibt fraglich. Auch Düring et al. (181) zeigten in ihrer Arbeit an Patienten nach OHCA, dass initial hohe Laktatwerte die Aussagekraft der Laktatdynamik erhöhen.

Im Vergleich der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume der Laktatdynamik dieser Arbeit war die Prädiktion des Outcomes über die 24h-Laktatdynamik am besten möglich. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Zhou et al. (178): Die Autoren beschrieben in einer Metaanalyse zum Thema Prädiktion des neurologischen Outcomes nach OHCA eine Überlegenheit der 24h- gegenüber der 12h-Laktatdynamik. Den prognostischen Nutzen der 12h-Laktatdynamik stellen die Autoren nach Adjustierung generell in Frage (178).

Auch in einer Arbeit von Düring et al. (181) konnten mittels 12h-Laktatdynamik nach Adjustierung keine signifikante Outcomeprädiktion getroffen werden. In ihrer Einschätzung bewerteten sie den zwölfstündigen Erhebungszeitraum im Gegensatz zur Einschätzung von Zhou et al. (178) jedoch als

potentiell zu lang. Düring et al. (181) stellen die Hypothese auf, dass bei Patienten nach OHCA insbesondere die frühe Laktatdynamik von Bedeutung sei. Ihre Hypothese begründen sie in der Pathophysiologie des Schocks nach OHCA: Der Anstieg des Laktats sei entweder vorbestehend oder entstehe durch Gewebshypoxie bei *no-flow time*. Auch andere Autoren betonen die Bedeutung eines frühen Laktatabfalls für das Überleben kritisch kranker Patienten nach Reanimation (182, 183). Dem entgegen zeigte sich die 6h-Laktatdynamik dieser Arbeit den längeren Bestimmungszeiträumen in der Diskrimination des Outcomes unterlegen. Ursächlich könnte das gemischte Patientenkollektiv mit unterschiedlicher Schockätiologie sein. Ob Subgruppen von unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen der Laktatdynamik profitieren würden, müssten weitere Analysen zeigen.

Auch wenn eine Vielzahl der Studien einen Zusammenhang zwischen niedriger Laktatdynamik und Mortalität nachweisen konnte (96-98, 100, 182-184), ist die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt. Unterschiedliche Studiendesigns mit unterschiedlichen Patientenkollektiven, Erhebungszeiträumen, Formeln und Outcomeparametern erschweren die Einordnung. Einheitliche Empfehlungen zur Methodik fehlen in Literatur und Leitlinien. In dieser Arbeit war die Vorhersage des Überlebens mittels 24h-Laktatdynamik den Vorhersagen basierend auf 6h- und 12h-Laktatdynamik überlegen. Hochwertige Metaanalysen mit hoher Fallzahl insbesondere zum Vergleich der Beobachtungszeiträume wären wünschenswert.

Ob die Laktatdynamik einzelnen Serumlaktatwerten hinsichtlich der Prädiktionskraft des Outcomes überlegen ist, bleibt Gegenstand fachlicher Diskussionen. Ein qualitativ hochwertiger Vergleich durch Metaanalysen mit Endpunkt Überleben bzw. Mortalität gibt es bislang nicht. Hinsichtlich der Prädiktion des neurologischen Outcomes beschrieben Zhou et al. (178) in ihrer Metaanalyse die Überlegenheit einzelner Serumlaktatwerte gegenüber der Laktatdynamik und auch Düring et al. (181) geben in ihrer Studie an 800 Patienten absoluten Serumlaktatwerten den Vorzug gegenüber der Laktatdynamik. In der Regressionsanalyse dieser Arbeit zeigte sich das Serumlaktat_{6h} als zuverlässigster Prädiktor des Überlebens. Es war gemessen am Prozentsatz richtiger Zuordnungen dem Serumlaktat_{Admission} sowie den Werten der Laktatdynamik überlegen. Die Überlegenheit absoluter Serumlaktatwerte gegenüber der Laktatdynamik zeigte sich auch in den ROC-Analysen dieser Arbeit, muss aber in weiteren großen Studien untersucht und nicht auf Grundlage kleiner Studien mit niedrigen Patientenzahlen begründet werden. Zu erwähnen ist die höhere Spezifität der Laktatdynamik im Vergleich zu absoluten Serumlaktatwerten. Auf der Suche nach einem Surrogat-Parameter mit hoher Sensitivität hinsichtlich des Patientenoutcomes scheint die Laktatdynamik dem absoluten Serumlaktat in der gemischten Kohorte zwar unterlegen, trotzdem könnte eine Kombination beider Parameter in der klinischen Einschätzung kritisch kranker Patienten sinnvoll sein.

4.4 Serumlaktat vs. sublinguale Mikrozirkulationsmessung

Die Risikostratifizierung kritisch kranker Schockpatienten anhand mikrozirkulatorischer Parameter ist zentraler Gegenstand dieser Arbeit. In den vorangegangenen Abschnitten konnte gezeigt werden, dass sowohl die direkte Mikrozirkulationsmessung als auch die Serumlaktatkonzentration Prädiktoren des Überlebens der Schockpatienten sind. Einzelne absolute Serumlaktatwerte waren der Laktatdynamik in ihrer Sensitivität überlegen. Insgesamt konnte die beste Outcomeprädiktion mittels Serumlaktat_{8h} getroffen werden. Eine Prognoseeinschätzung für kritisch kranke Patienten ist bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation entscheidend. Im Optimalfall könnte so frühestmöglich eine risikoadjustierte Therapie eingeleitet werden. In diesem Abschnitt soll daher der Vergleich zwischen sPPV_{M1} und Serumlaktat_{Admission} hinsichtlich ihres prognostischen Nutzens gezogen werden.

Eine Prognoseabschätzung und Risikobewertung für einzelne kritisch kranke Patienten, insbesondere zu einem frühen Zeitpunkt nach Aufnahme auf die Intensivstation, ist schwierig. In den univariaten Regressionsanalysen zeigen die Prädiktoren zwar signifikante Zusammenhänge mit dem Überleben, die Effektstärke ist aber bei allen betrachteten Variablen gering. Angesichts des pathophysiologisch komplexen Krankheitsbilds des Schocks sowie patientenbezogenen individuellen Risiko- und Einflussfaktoren, war die geringe Effektstärke der einzelnen Variablen erwartbar. Die Komplexität der Risikoeinschätzung spiegelt sich in der Komplexität des SAPS II-Scores mit 17 Parametern wider (21). Als explorativ-diagnostische Studie hat diese Dissertationsarbeit nicht den Anspruch ein Konzept zur Prädiktion des individuellen Mortalitätsrisikos zu präsentieren. Ziel ist vielmehr eine vergleichende Einschätzung über den prognostischen Nutzen der SDF-basierten Mikrozirkulationsmessung gegenüber dem intensivmedizinischen Standard des Serumlaktats zu treffen.

Im Vergleich der ROC-Analyse beider Parameter zeigte sich keine Überlegenheit der sPPV_{M1} gegenüber dem Serumlaktat_{Admission}. Gemessen an der AUC lag die Diskrimination der beiden Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf einem vergleichbaren Niveau. Voß et al. (131) fanden in ihrer Studie zum Thema Mikrozirkulation bei Patienten nach OHCA ebenfalls vergleichbare AUC-Werte von sPPV und Serumlaktat in der Frühphase nach Aufnahme auf die Intensivstation.

Ob sich das Überleben der Schockpatienten unter Hinzunahme des mikrozirkulatorischen Parameters sPPV_{M1} signifikant besser vorhersagen lässt, wurde über ein hierarchisch adjustiertes multivariates Regressionsmodell geprüft. Als relevante Basisparameter wurden neben dem Serumlaktat_{Admission} der SOFA_{Admission}-Score, Alter und die Anzahl der Komorbiditäten in das Modell eingeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme der sPPV_{M1} die prädiktive Leistung des Modells nicht signifikant verbessert. Die prädiktive Leistung des Modells beruhte allein auf der des SOFA_{Admission}-Scores. Die Berücksichtigung der mikrozirkulatorischen Parameter Serumlaktat_{Admission} und sPPV_{M1} bot keinen relevanten Vorteil in der Risikostratifizierung.

Im Gegensatz zur Bestimmung des Serumlaktats ist die Messung der direkten Mikrozirkulationsparameter mit einem höheren zeitlichen und personellen Aufwand verbunden. Die Messung an vier unterschiedlichen Punkten der sublingualen Mukosa in einer guten Qualität müssen ca. 15 Minuten eingeplant werden (139). Die Auswahl der Videos, die Bewertung der Qualität und die *software*-basierte Auswertung sind zeitintensiv. Eine Echtzeitanalyse der Mikrozirkulation und Einblendung der aktuellen direkten Mikrozirkulationsparameter während der Messung wäre wünschenswert. Die Bestimmung des Serumlaktats ist ohne großen zeitlichen und personellen Aufwand möglich. Die Auswertung arterieller Blutgasanalysen ist, auch zur Einschätzung der (Be-) Atmung, der Elektrolyte sowie des Säure-Base-Haushalts, intensivmedizinischer Standard.

Eine richtige Handhabung des Intravitalmikroskops ist Voraussetzung, um verlässliche direkte Mikrozirkulationsparameter zu erheben (185). Personalschulungen und Übungen sind somit vor dem Einsatz erforderlich. Eine Studie von Sallinsalmi et al. (186) beschrieb eine optimale Videoqualität lediglich in 30 % analysierter SDF-Videos. Die Qualität der Videos hing sowohl von der Handhabung des Intravitalmikroskops durch den Untersucher als auch von der Kooperation des Patienten ab (185, 186).

Damiani et al. (185) konnten zeigen, dass eine schlechte Videoqualität mit schlechten Mikrozirkulationsparametern einhergeht. Die mikrozirkulatorischen Einschränkungen können anhand schlechter SDF-Videos überschätzt werden. Insbesondere die Druckapplikation auf die Mukosa durch die Sonde des Intravitalmikroskops kann zu falsch-schlechten Mikrozirkulationsergebnissen führen (185). Die Qualitätskontrolle aufgenommener SDF-Videos ist zur Erhebung zuverlässiger direkter Mikrozirkulationsparameter notwendig (135). In dieser Arbeit wurde die Videoqualität durch einen unabhängigen, geschulten Gutachter mittels MIQS bewertet. Videos schlechter Qualität wurden ausgeschlossen. Nur mit SDF-Videos hoher Qualität ist eine verlässliche Einschätzung der Mikrozirkulation möglich (135).

Das Serumlaktat ist ein sensitiver aber nicht spezifischer Parameter der Mikrozirkulation (110). Wie in der Einleitung beschrieben, können viele Faktoren die Akkumulation von Serumlaktat beeinflussen: Neben der vermehrten Laktatbildung bei Gewebsminderperfusion und Hypoxie mit Steigerung der anaeroben Glykolyse kann das Serumlaktat auch als Stressantwort gewertet werden (110). Beta-2-Stimulation durch endo- oder exogene Katecholamine steigert die anaerobe Glykolyse (106). Immunologische Prozesse steigern den Kohlenhydratumsatz und die Hemmung der Pyruvatdehydrogenase führt zur Überschreitung der aeroben Kapazitäten einzelner Zellen (104, 105). In dieser Arbeit konnte die geringe Spezifität des Serumlaktats bestätigt werden.

Auf die Werte der direkten Mikrozirkulationsmessung wirken weniger indirekte Einflussfaktoren als auf das Serumlaktat. Werden SDF-Videos hoher Qualität aufgezeichnet, kann man von mit einem

spezifischen Nachweis mikrozirkulatorischer Einschränkungen rechnen. Dass der spezifische Nachweis eingeschränkter Mikrozirkulation nicht zwangsläufig spezifisch für das Outcome ist, zeigte die univariate Regressionsanalyse. Analog zum Serumlaktat_{Admission} war auch die sPPV_{M1} eher als sensitiver, denn als spezifischer Parameter für das Überleben der Schockpatienten auf der Intensivstation zu werten.

In dieser Arbeit konnte keine Überlegenheit der direkten sublingualen Mikrozirkulationsmessung gegenüber dem Serumlaktat in der Prädiktion des Überlebens auf der Intensivstation nachgewiesen werden. Der Serumlaktatwert ist ein sensitiver Surrogat-Parameter der Gewebshypoxie in der intensivmedizinischen Versorgung.

Kritisch zu hinterfragen bleibt, in wie weit das Studiendesign in der Lage war, eine prognostische Überlegenheit der direkten Mikrozirkulationsmessung festzustellen. Im Hinblick auf die pathobiochemische Entstehung ist die Hyperlaktatämie nicht nur ein Marker peripherer Hypoperfusion und Hypoxie (85). Insbesondere im komplexen pathophysiologischen System der Sepsis und des septischen Schocks greift diese Interpretation zu kurz: Die Hyperlaktatämie ist Zeichen des adaptiven Prozesses an einen fortgeschrittenen Status der Kreislaufinsuffizienz (85). Diese Kreislaufinsuffizienz der eingeschlossenen Patienten befindet sich durch die Definition der Einschlusskriterien mit einem Laktat von > 2 mmol/l bereits im fortgeschrittenen Stadium des hämodynamisch-metabolischen Schocks. Ob die sublinguale Mikrozirkulationsmessung in der Lage ist, mikrozirkulatorische Veränderungen bereits in der Phase hämodynamischer Einschränkung, also vor dem Anstieg des Serumlaktats festzustellen, kann über das hier gewählte Studiendesign nicht beantwortet werden.

Eine frühzeitige direkte Mikrozirkulationsmessung vor Anstieg des Serumlaktats hätte das Potential Schockpatienten zu erkennen, bevor metabolische Veränderungen eintreten. Eine frühzeitige Therapie könnte wiederum die Schockspirale im Anfangsstadium unterbrechen und somit die Mortalität des Krankheitsbilds verringern. Zhang et al. (134) konnten im Tierversuch nachweisen, dass mikrozirkulatorische Veränderungen den metabolischen Veränderungen nach Induktion eines septischen Schocks vorausgehen. Makrozirkulatorische Veränderungen waren erst nach dem Anstieg des Serumlaktats nachweisbar (134).

4.5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit hatten kritisch kranke Schockpatienten eine eingeschränkte Mikrozirkulation. Die Einschränkungen scheinen bei Patienten mit schlechtem Outcome höher zu sein als in der Vergleichsgruppe. In der Gruppe der *Non-Survivor* konnte mittels direkter sublingualer Mikrozirkulationsmessung eine verminderte sPPV_{M1} nachgewiesen werden. Diese war signifikant

kleiner als in der Vergleichsgruppe der *Survivor*. Das Serumlaktat war zu jedem Zeitpunkt der ersten 48 Stunden in der Gruppe der *Non-Survivor* signifikant höher war als in der Gruppe der *Survivor*. Die größte Differenz zwischen den Serumlaktatwerten der Outcomegruppen bestand acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation. Auch die Laktatdynamik war in der Gruppe der *Non-Survivor* signifikant niedriger. Diese Veränderungen sind im Sinne der mikrozirkulatorischen Einschränkungen der Patienten im Schock zu werten und stimmen mit der aktuellen Studienlage überein.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die beste Vorhersage des Überlebens auf Basis des Serumlaktats_{8h} getroffen werden kann. Die AUC ist größer als die der anderen betrachteten Parameter einschließlich der Laktatdynamik, dem SOFA_{Admission}-Score und der sPPV_{M1}. Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit serieller Serumlaktatbestimmungen während der intensivmedizinischen Therapie.

Schwellenwerte mikrozirkulatorischer Parameter sind in der Literatur schwer zu finden. Nach Sepsis-3-Kriterien definieren Hypotension und ein Serumlaktat > 2 mmol/l den septischen Schock (11). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die Höhe des Serumlaktats mit dem Outcome korreliert. In dieser Arbeit zeigte sich einen Serumlaktat_{Admission} von 3,4 mmol/l als guter und sensitiver Schwellenwert, um Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko zu erkennen. In der direkten sublingualen Mikrozirkulationsmessung war ein sPPV-Schwellenwert von 87,59 % zur Outcomeprädiktion am besten geeignet.

In der hierarchisch adjustierten binär-logistischen Regressionsanalyse verbesserten weder das Serumlaktat_{Admission} noch die sPPV_{M1} die prädiktive Leistung des Modells signifikant. Lediglich der SOFA_{Admission}-Score hatte signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells. Entgegen anderer Studien (187) konnten in dieser Arbeit kein Vorteil der Einbeziehung mikrozirkulatorischer Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation nachgewiesen werden.

Hinsichtlich des Überlebens der Patienten auf der Intensivstation ist die prädiktive Leistung der direkten sublingualen Mikrozirkulationsmessung – gemessen an der sPPV – der Risikobewertung über die Bestimmung des Serumlaktats zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation nicht unterlegen. Beide Parameter sind univariate Prädiktoren des Outcomes. Eine mögliche Überlegenheit der sPPV gegenüber dem Serumlaktat bei Messung vor Übergang in ein hämodynamisch-metabolisches Schockstadium kann nicht ausgeschlossen werden. Weitere Studien zu diesem Thema wären sinnvoll.

5 Literaturverzeichnis

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.
 2. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):589-97.
 3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53.
 4. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(10):159-66.
 5. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1223-30.
 6. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent JL. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1619-24.
 7. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(16):e232-e68.
 8. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;382(9905):1638-45.
 9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):801-10.
 10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama.* 2016;315(8):762-74.
 11. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-87.
 12. S3-Leitlinie Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.; 2019 [AWMF-Registernummer 019/3].
 13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
 14. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med.* 2000;108(5):374-80.
 15. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg.* 1979;58(2):124-32.
 16. Weil MH, Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. *Adv Exp Med Biol.* 1971;23(0):13-23.
 17. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(45):757-68.
 18. Schubert R, Brandes R. Regulation des Gesamtkreislaufs. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 257-72.
 19. Herold G. *Innere Medizin* 2023
- Schock. De Gruyter; 2023. p. 320-4.

20. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-34.
21. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*. 1993;270(24):2957-63.
22. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
23. Adams HA, Baumann G, Gänsslen A, Janssens U, Knoefel W, Koch T, et al. [Definition of shock types]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2001;36 Suppl 2:S140-3.
24. Kettley L, Marsh A. Hypovolaemia. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016;17(1):31-4.
25. Gupta B, Garg N, Ramachandran R. Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(1):3-8.
26. Schiller AM, Howard JT, Convertino VA. The physiology of blood loss and shock: New insights from a human laboratory model of hemorrhage. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(8):874-83.
27. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725-30.
28. Gitz Holler J, Jensen HK, Henriksen DP, Rasmussen LM, Mikkelsen S, Pedersen C, et al. Etiology of Shock in the Emergency Department: A 12-Year Population-Based Cohort Study. *Shock*. 2019;51(1):60-7.
29. Awad HH, Anderson FA, Jr., Gore JM, Goodman SG, Goldberg RJ. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J*. 2012;163(6):963-71.
30. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211-9.
31. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6):e85-151.
32. Pich H, Heller AR. [Obstructive shock]. *Anaesthesist*. 2015;64(5):403-19.
33. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 2021;161:1-60.
34. Soller BR, Ryan KL, Rickards CA, Cooke WH, Yang Y, Soyemi OO, et al. Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med*. 2008;36(1):176-82.
35. van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J, et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2013;116(2):351-6.
36. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Crit Care Med*. 1993;21(2):218-23.
37. Janssens U, Jung C, Hennesdorf M, Ferrari M, Fuhrmann J, Buerke M, et al. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*. 2016;10(3):149-69.
38. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
39. Weil MH, Shubin H. The "VIP" approach to the bedside management of shock. *Jama*. 1969;207(2):337-40.
40. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care*. 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S8.
41. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93.

42. Delaney AP, Peake SL, Bellomo R, Cameron P, Holdgate A, Howe B, et al. The Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) trial statistical analysis plan. *Crit Care Resusc.* 2013;15(3):162-71.
43. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMiSe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* 2015;19(97):i-xxv, 1-150.
44. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(3):250-4.
45. Arnold RC, Dellinger RP, Parrillo JE, Chansky ME, Lotano VE, McCoy JV, et al. Discordance between microcirculatory alterations and arterial pressure in patients with hemodynamic instability. *J Crit Care.* 2012;27(5):531.e1-7.
46. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(3):791-9.
47. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34(2):403-8.
48. Fritz C, Kimmoun A, Vanhuyse F, Trifan BF, Orlowski S, Falanga A, et al. High Versus Low Blood-Pressure Target in Experimental Ischemic Prolonged Cardiac Arrest Treated with Extra Corporeal Life Support. *Shock.* 2017;47(6):759-64.
49. Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care.* 2011;15(5):R222.
50. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Jr., Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.
51. Crowl AC, Young JS, Kahler DM, Claridge JA, Chrzanowski DS, Pomphrey M. Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. *J Trauma.* 2000;48(2):260-7.
52. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996;14(2):218-25.
53. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S13-9.
54. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care.* 2004;8(6):462-8.
55. Jung C, Fuernau G, de Waha S, Eitel I, Desch S, Schuler G, et al. Intraaortic balloon counterpulsation and microcirculation in cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an IABP-SHOCK II substudy. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):679-87.
56. Massey MJ, Hou PC, Filbin M, Wang H, Ngo L, Huang DT, et al. Microcirculatory perfusion disturbances in septic shock: results from the ProCESS trial. *Crit Care.* 2018;22(1):308.
57. Scorcella C, Damiani E, Domizi R, Pierantozzi S, Tondi S, Carsetti A, et al. MicroDAIMON study: Microcirculatory DAlly MONItoring in critically ill patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):64.
58. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock--an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care.* 2012;16(6):239.
59. McGee S, Abernethy WB, 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *Jama.* 1999;281(11):1022-9.
60. Chien LC, Lu KJ, Wo CC, Shoemaker WC. Hemodynamic patterns preceding circulatory deterioration and death after trauma. *J Trauma.* 2007;62(4):928-32.
61. Dilken O, Ergin B, Ince C. Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):793.

62. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):934-8.
63. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):958-64.
64. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(7):654-64.
65. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):801-7.
66. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):435-52.
67. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Leitlinie]. *Kidney International Supplements*; 2: 19-36.2012 [
68. Clowes GH, Jr., Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann Surg*. 1966;163(6):866-85.
69. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med*. 1990;13(6):297-304.
70. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66.
71. Kataja A, Tarvasmäki T, Lassus J, Køber L, Sionis A, Spinar J, et al. Altered mental status predicts mortality in cardiogenic shock - results from the CardShock study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(1):38-44.
72. Afifi AA, Chang PC, Liu VY, da Luz PL, Weil MH, Shubin H. Prognostic indexes in acute myocardial infarction complicated by shock. *Am J Cardiol*. 1974;33(7):826-32.
73. Shubin H, Weil MH, Afifi AA, Portigal L, Chang P. Selection of hemodynamic, respiratory and metabolic variables for evaluation of patients in shock. *Crit Care Med*. 1974;2(6):326-36.
74. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-73.
75. Fuernau G, Desch S, de Waha-Thiele S, Eitel I, Neumann FJ, Hennersdorf M, et al. Arterial Lactate in Cardiogenic Shock: Prognostic Value of Clearance Versus Single Values. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(19):2208-16.
76. Innocenti F, Meo F, Giacomelli I, Tozzi C, Ralli ML, Donnini C, et al. Prognostic value of serial lactate levels in septic patients with and without shock. *Intern Emerg Med*. 2019;14(8):1321-30.
77. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig JM, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):55-61.
78. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock*. 2012;38(1):4-10.
79. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
80. Broder G, Weil MH. EXCESS LACTATE: AN INDEX OF REVERSIBILITY OF SHOCK IN HUMAN PATIENTS. *Science*. 1964;143(3613):1457-9.
81. Werdan K, Boeken U, Briegel MJ, Buerke M, Geppert A, Janssens U, et al. [Short version of the 2nd edition of the German-Austrian S3 guidelines "Cardiogenic shock complicating myocardial infarction-Diagnosis, monitoring and treatment"]. *Anaesthesist*. 2021;70(1):42-70.
82. Müller M, Löffler G. Glucose - Schlüsselmolekül des Kohlenhydratstoffwechsels. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg Imprint: Springer; 2022. p. 241-60.
83. Müller M, Löffler G. Mechanismen der Glucosehomöostase. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg Imprint: Springer; 2022. p. 261-77.
84. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med*. 1980;92(2 Pt 1):227-37.

85. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(4):315-21.
86. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2309-19.
87. Arieff AI, Park R, Leach WJ, Lazarowitz VC. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol*. 1980;239(2):F135-42.
88. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest*. 1958;37(2):244-54.
89. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med*. 1977;297(15):796-9.
90. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983;11(6):449-51.
91. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. Effect of breathing low-oxygen gases. *J Clin Invest*. 1958;37(2):264-71.
92. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II. Exercise and formation of O-debt. *J Clin Invest*. 1958;37(2):255-63.
93. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 1996;171(2):221-6.
94. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99(4):956-62.
95. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med*. 1998;24(2):118-23.
96. Nazir M, Wani W, Dar SA, Mir IH, Charoo BA, Ahmad QI, et al. Lactate clearance prognosticates outcome in pediatric septic shock during first 24 h of intensive care unit admission. *J Intensive Care Soc*. 2019;20(4):290-8.
97. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
98. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):202-10.
99. Park TK, Yang JH, Choi SH, Song YB, Hahn JY, Choi JH, et al. Clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by severe refractory cardiogenic shock assisted with percutaneous cardiopulmonary support. *Yonsei Med J*. 2014;55(4):920-7.
100. Attaná P, Lazzeri C, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF, Valente S. Lactate clearance in cardiogenic shock following ST elevation myocardial infarction: a pilot study. *Acute Card Care*. 2012;14(1):20-6.
101. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, Ellis CG, Solé-Violán J, López-Rodríguez M, et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*. 2016;20(Suppl 2):94.
102. Donnino MW, Miller J, Goyal N, Loomba M, Sankey SS, Dolcourt B, et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2007;75(2):229-34.
103. Hurtado FJ, Gutierrez AM, Silva N, Fernandez E, Khan AE, Gutierrez G. Role of tissue hypoxia as the mechanism of lactic acidosis during *E. coli* endotoxemia. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(5):1895-901.
104. Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock*. 1996;6(2):89-94.
105. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg*. 1996;224(1):97-102.
106. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354(9177):505-8.

107. James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest.* 1996;98(10):2388-97.
108. James JH, Wagner KR, King JK, Leffler RE, Upputuri RK, Balasubramaniam A, et al. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na(+)-K(+)-ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amylin. *Am J Physiol.* 1999;277(1):E176-86.
109. Paul RJ, Bauer M, Pease W. Vascular smooth muscle: aerobic glycolysis linked to sodium and potassium transport processes. *Science.* 1979;206(4425):1414-6.
110. Marik PE. SEP-1: The Lactate Myth and Other Fairytales. *Crit Care Med.* 2018;46(10):1689-90.
111. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, Jr., Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016;20(1):257.
112. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care.* 2014;4:30.
113. Bakker J, de Backer D, Hernandez G. Lactate-guided resuscitation saves lives: we are not sure. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):472-4.
114. Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999;5(10):1209-12.
115. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express.* 2007;15(23):15101-14.
116. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:892710.
117. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2875-81.
118. Sui F, Zheng Y, Li WX, Zhou JL. Renal circulation and microcirculation during intra-abdominal hypertension in a porcine model. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(3):452-61.
119. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98-104.
120. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J.* 2004;147(1):91-9.
121. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, et al. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(6):1433-41.
122. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1443-8.
123. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
124. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49(1):88-98, .e1-2.
125. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res.* 1996;61(1):190-6.
126. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest.* 1994;94(5):2077-83.
127. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825-31.
128. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3032-9.

129. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med*. 2012;40(8):2287-94.
130. Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, Bruhn A, Koopmans M, Edel VK, et al. 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*. 2013;28(4):538.e9-14.
131. Voß F, Karbenn M, Hoffmann T, Schweitzer J, Jung C, Bernhard M, et al. Sublingual microcirculation predicts survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Microcirculation*. 2021;28(8):e12729.
132. Bauer A, Kofler S, Thiel M, Eifert S, Christ F. Monitoring of the sublingual microcirculation in cardiac surgery using orthogonal polarization spectral imaging: preliminary results. *Anesthesiology*. 2007;107(6):939-45.
133. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104-7.
134. Zhang H, Li L, Wu J, Qu HP, Tang YQ, Chen DC. Time of dissociation between microcirculation, macrocirculation, and lactate levels in a rabbit model of early endotoxemic shock. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(18):2153-60.
135. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):281-99.
136. Kanoore Edel VS, Dubin A, Ince C. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(5):558-68.
137. Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(3):301-8.
138. Donati A, Tibboel D, Ince C. Towards integrative physiological monitoring of the critically ill: from cardiovascular to microcirculatory and cellular function monitoring at the bedside. *Crit Care*. 2013;17 Suppl 1(Suppl 1):S5.
139. Bruno RR, Wollborn J, Fengler K, Flick M, Wunder C, Allgäuer S, et al. Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study. *Intensive Care Med*. 2023;49(6):645-55.
140. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. 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*. 1996;22(7):707-10.
141. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(1):374.
142. Hariri G, Joffe J, Leblanc G, Bonsey M, Lavillegrand JR, Urbina T, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):37.
143. Zijlstra WG, Buursma A, Meeuwssen-van der Roest WP. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin Chem*. 1991;37(9):1633-8.
144. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*. 2002;360(9343):1395-6.
145. Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care*. 2005;9(6):R601-6.
146. Arnold RC, Parrillo JE, Phillip Dellinger R, Chansky ME, Shapiro NI, Lundy DJ, et al. Point-of-care assessment of microvascular blood flow in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1761-6.

147. Massey MJ, Larochelle E, Najarro G, Karmacharla A, Arnold R, Trzeciak S, et al. The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *J Crit Care*. 2013;28(6):913-7.
148. Romano Bruno R, Schemmelmann M, Wollborn J, Kelm M, Jung C. Evaluation of a shorter algorithm in an automated analysis of sublingual microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020.
149. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. ed. ed. Cohen J, editor. Hillsdale, NJ u.a.: Erlbaum; 1988.
150. Chen H, Cohen P, Chen S. How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*. 2010;39(4):860-4.
151. Fischer M, Wnent J, Gräsner J-T, Seewald S, Brenner S, Bein B, et al. Jahresbericht des Deutschen Reanimationsregisters Außerklinische Reanimation 2020. 2021.
152. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15-21.
153. Biston P, Aldecoa C, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Vincent JL, et al. Outcome of elderly patients with circulatory failure. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):50-6.
154. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, Køber L, Tarvasmäki T, Spinar J, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(5):501-9.
155. Padkins M, Breen T, Anavekar N, van Diepen S, Henry TD, Baran DA, et al. Age and shock severity predict mortality in cardiac intensive care unit patients with and without heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3971-82.
156. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
157. Schmitt A, Weidner K, Rusnak J, Ruka M, Egner-Walter S, Mashayekhi K, et al. Age-related outcomes in patients with cardiogenic shock stratified by etiology. *J Geriatr Cardiol*. 2023;20(8):555-66.
158. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD, Wroblewski K, Keast EP, Kukoyi O, et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2019;47(11):1582-90.
159. Palomba H, Corrêa TD, Silva E, Pardini A, Assuncao MS. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):357-63.
160. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115(Suppl 2):37-109.
161. Ren Y, Zhang L, Xu F, Han D, Zheng S, Zhang F, et al. Risk factor analysis and nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with sepsis and lung infection. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):17.
162. Loyrion E, Agier L, Trouve-Buisson T, Gavazzi G, Schwebel C, Bosson JL, et al. Dynamic SOFA score assessments to predict outcomes after acute admission of octogenarians to the intensive care unit. *PLoS One*. 2021;16(8):e0253077.
163. Beck DH, Smith GB, Pappachan JV, Millar B. External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):249-56.
164. S3-Leitlinie Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge: Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V.; 2018 [AWMF-Registernummer 078/01].
165. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearce RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1961-6.
166. Busse LW, Ostermann M. Vasopressor Therapy and Blood Pressure Management in the Setting of Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2019;39(5):462-72.

167. Lauridsen MD, Gammelager H, Schmidt M, Rasmussen TB, Shaw RE, Bøtker HE, et al. Acute kidney injury treated with renal replacement therapy and 5-year mortality after myocardial infarction-related cardiogenic shock: a nationwide population-based cohort study. *Crit Care*. 2015;19:452.
168. Shih CC, Liu CM, Chao A, Lee CT, Hsu YC, Yeh YC. Matched Comparison of Microcirculation Between Healthy Volunteers and Patients with Sepsis. *Asian J Anesthesiol*. 2018;56(1):14-22.
169. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(2):161-70.
170. Backhaus K. *Multivariate Analysemethoden Eine anwendungsorientierte Einführung*. 16th ed. 2021 ed. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden Imprint: Springer Gabler; 2021.
171. Sharawy N, Mahrous R, Whynot S, George R, Lehmann C. Clinical relevance of early sublingual microcirculation monitoring in septic shock patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;68(4):347-59.
172. Mikkelsen ME, Miliades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670-7.
173. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45(5):524-8.
174. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, Hochman J, Huber K, Lettino M, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):183-97.
175. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int*. 1986;29(3):752-74.
176. Napoli AM, Seigel TA. The role of lactate clearance in the resuscitation bundle. *Crit Care*. 2011;15(5):199.
177. Vincent JL. Serial blood lactate levels reflect both lactate production and clearance. *Crit Care Med*. 2015;43(6):e209.
178. Zhou BC, Zhang Z, Zhu JJ, Liu LJ, Liu CF. Blood Lactate or Lactate Clearance: Which Is Robust to Predict the Neurological Outcomes after Cardiac Arrest? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8014213.
179. Jung C, Bueter S, Wernly B, Masyuk M, Saeed D, Albert A, et al. Lactate Clearance Predicts Good Neurological Outcomes in Cardiac Arrest Patients Treated with Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *J Clin Med*. 2019;8(3).
180. Mizutani T, Umemoto N, Taniguchi T, Ishii H, Hiramatsu Y, Arata K, et al. The lactate clearance calculated using serum lactate level 6 h after is an important prognostic predictor after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a single-center retrospective observational study. *J Intensive Care*. 2018;6:33.
181. Düring J, Dankiewicz J, Cronberg T, Hassager C, Hovdenes J, Kjaergaard J, et al. Lactate, lactate clearance and outcome after cardiac arrest: A post-hoc analysis of the TTM-Trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(10):1436-42.
182. Han KS, Kim SJ, Lee EJ, Park KY, Lee JY, Lee SW. Impact of rapid lactate clearance as an indicator of hemodynamic optimization on outcome in out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214547.
183. Hayashida K, Suzuki M, Yonemoto N, Hori S, Tamura T, Sakurai A, et al. Early Lactate Clearance Is Associated With Improved Outcomes in Patients With Postcardiac Arrest Syndrome: A Prospective, Multicenter Observational Study (SOS-KANTO 2012 Study). *Crit Care Med*. 2017;45(6):e559-e66.
184. Marbach JA, Stone S, Schwartz B, Pahuja M, Thayer KL, Faugno AJ, et al. Lactate Clearance Is Associated With Improved Survival in Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Factor Studies. *J Card Fail*. 2021;27(10):1082-9.
185. Damiani E, Ince C, Scorcella C, Domizi R, Carsetti A, Mininno N, et al. Impact of microcirculatory video quality on the evaluation of sublingual microcirculation in critically ill patients. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(5):981-8.

186. Sallisalmi M, Oksala N, Pettilä V, Tenhunen J. Evaluation of sublingual microcirculatory blood flow in the critically ill. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(3):298-306.
187. Zhou H, Lan T, Guo S. Prognostic Prediction Value of qSOFA, SOFA, and Admission Lactate in Septic Patients with Community-Acquired Pneumonia in Emergency Department. *Emerg Med Int.* 2020;2020:7979353.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Christian Jung für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Möglichkeit zum Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten und den direkten wissenschaftlichen Input. Ich danke Prof. Dr. Payam Akhyari für die Übernahme der Ko-Betreuung dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. Raphael Bruno danke ich herzlich für die kontinuierliche Unterstützung in den vergangenen vier Jahren: Von Beginn der Datenhebung mit der Heranführung an das Thema und das wissenschaftliche Arbeiten, über die Unterstützung bei organisatorischen Problemen sowie inhaltlichen Austausch bis zum Korrekturlesen dieser Arbeit – Danke!

Meinen Mit-Doktorandinnen danke ich für die Teamarbeit der letzten Jahre, inhaltliche und moralische Unterstützung sowie das niederschwellige Problemmanagement.

Meiner Familie danke ich für die fortwährende Unterstützung während meines gesamten Studiums. Ohne euch hätte ich nicht erfolgreich sein können. Ein großer Dank gilt auch meinen Freunden. Ohne euch wäre ich mit weniger Motivation und weniger Lachen durchs Studium gegangen.