

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

**Erweiterte Risikostratifizierung von Patienten nach erfolgreicher
außerklinischer Reanimation durch Evaluation der sublingualen
Mikrozirkulation**

Dissertation

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

vorgelegt von
Matthias Karbenn
2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Amin Polzin

Zweitgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Buchbender

Für Sabine und Jozif

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Voß F, Karbenn M, Hoffmann T, Schweitzer J, Jung C, Bernhard M, Kienbaum P, Kelm M, Westenfeld R, Sublingual microcirculation predicts survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Microcirculation*. 2021;28:e12729. <https://doi.org/10.1111/micc.12729>

Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz einer erfolgreichen außerklinischen Reanimation mit Wiederherstellung der spontanen Kreislaufaktivität (ROSC), ist die Prognose von Patienten nach außerklinischem Herzkreislaufstillstand (OHCA) weiterhin eingeschränkt und der weitere Verlauf unmittelbar nach stationärer Aufnahme schwer einzuschätzen. Mehrere Studien konnten bereits pathologische Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation in kritisch kranken Patienten beschreiben und ihre pathophysiologische Relevanz belegen. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob ein frühzeitiges Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation nach OHCA zu einer besseren Abschätzung der kurzfristigen Prognose beiträgt und inwieweit diese mit Veränderungen der Hämostaseologie assoziiert ist.

Methoden: Es wurden prospektiv im Zeitraum April bis einschließlich September 2019 Patienten der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Düsseldorf nach atraumatischem OHCA und erfolgreicher außerklinischer Reanimation mit ROSC eingeschlossen. Es erfolgte die Erfassung der sublingualen Mikrozirkulation mittels *Sidestream-Darkfield*-Mikroskopie zu 4 Zeitpunkten (Aufnahme (T1), 6 (T2), 12 (T3) und 24 Stunden nach Aufnahme (T4)). Die Videosequenzen wurden verblindet nach Qualität selektiert und mittels AVA 4.3c Software automatisiert analysiert. Weiterhin wurden Reanimationsdaten und Basislaborparameter der Gerinnung und klinischen Chemie zu den Messzeitpunkten erhoben. Der primäre Endpunkt war das Überleben bis zur Entlassung. Statistische Vergleiche zwischen Überlebenden und Verstorbenen über die Zeit erfolgten mittels multipler t-Tests und anschließender Korrektur nach Holm-Šidák Methode. Metrische Daten werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung berichtet. Signifikanzniveau $p < 0,05$.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 25 Patienten im mittleren Alter von $65 \pm 15,9$ Jahren eingeschlossen. 13 Patienten überlebten und 12 verstarben im Verlauf. Zu T1 wiesen die Parameter der sublingualen Mikrozirkulation pathologische Veränderungen auf, unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht. Zum Zeitpunkt T2 nach Hospitalisierung war der Anteil perfundierter Gefäße mit einem Diameter von $<20 \mu\text{m}$ ($\text{PPV}_{\text{small}}$) in der Gruppe verstorbener Patienten geringer als bei den Überlebenden ($85 \pm 7,9$ vs. $75 \pm 6,6$ %; $p < 0,05$). Dieser Unterschied war zu den folgenden Messzeitpunkten nicht mehr nachweisbar. ROC-Analysen für den Serumlaktatspiegel zu T1, sowie für den $\text{PPV}_{\text{small}}$ Wert zu T2 wiesen vergleichbare Werte für die interne prädiktive Wertigkeit hinsichtlich des primären Endpunktes auf ($\text{AUC} = 0,84$; $p < 0,05$). Weiterhin ließen sich erhöhte D-Dimere bei verstorbenen Patienten zu T1 ($13,4 \pm 14,5$ vs. $66,7 \pm 52,7$; $p < 0,01$) und T2 ($10 \pm 12,9$ vs. $52,6 \pm 50,2$; $p < 0,05$) im Vergleich zu überlebenden Patienten nachweisen. Eine eindeutige Assoziation zwischen Mikrozirkulation und erhobenen Parametern der Hämostaseologie ließ sich nicht feststellen.

Schlussfolgerung: Ein zeitnahes Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation nach OHCA könnte, integrativ mit weiteren etablierten Parametern, zu einer besseren Einschätzung der kurzfristigen Prognose beitragen und zusätzliche hämodynamische Informationen geben. Zu T2 wies $\text{PPV}_{\text{small}}$ im untersuchten Patientenkollektiv eine ähnlich gute prädiktive Wertigkeit, wie andere bereits etablierte Prognoseparameter nach OHCA auf. Es bedarf jedoch externer Validierung durch weitere klinische Studien.

Abstract

Background: Despite successful prehospital cardiopulmonary resuscitation (CPR) with return of spontaneous circulation (ROSC) in patients who suffered from an out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) the prognosis of these patients overall is critical and early estimation of prognosis would be preferable but remains challenging. Several recent studies were able to show pathological alternations of the sublingual microcirculation in critical ill patients and to underline its pathophysiologic importance. The objective of the given study is to investigate whether monitoring of alternations in the sublingual microcirculation after OHCA provides additional clinical information and supports early prognostication in these patients. Furthermore the study aims to elucidate the association between these alternations and hemostaseologic changes.

Methods: The study included prospectively patients who suffered from an atraumatic OHCA and had ROSC and were admitted to the internal medicine intensive care unit of the university hospital of Düsseldorf between April and September 2019. After admission the sublingual microcirculation was captured by using side-stream-darkfield microscopy at 4 predefined timepoints (admission (T1) and 6 (T2), 12 (T3) and 24 hours (T4) thereafter). The captured video sequences were manually selected by qualityscoring blinded to the patients outcome and automatically analyzed with AVA 4.3c software. Furthermore CPR characteristics and initial laboratory and coagulation parameters as well as to each of the timepoints were collected. Primary endpoint was the survival to discharge from the hospital. Statistical comparisons between deceased and surviving patients over the timepoints were calculated by using multiple t-tests followed by adjustment for multiple comparisons with Holm-Šidák method. Metric data is reported as means $\pm$ standard deviation. Statistical significance was reached for $p < 0,05$.

Results: Cumulative 25 patients were included with a mean age of $65 \pm 15,9$ years. 13 patients survived until discharge from the hospital and 12 deceased. At T1 the parameters of the sublingual microcirculation showed equal pathological perturbation in both groups. At T2 after admission the portion of perfused vessels with diameter $<20 \mu\text{m}$ (PPV_{small}) was significantly higher in surviving patients compared to non survivors ($85 \pm 7,9$ vs. $75 \pm 6,6$ %; $p < 0,05$). This discrepancy vanished at the following timepoints. ROC-analysis showed comparable predictive values for lactate levels at T1 and PPV_{small} at T2 for estimation of the primary endpoint (AUC = 0,84; $p < 0,05$). Furthermore levels of D-Dimers were higher in non survivors at T1 ($13,4 \pm 14,5$ vs. $66,7 \pm 52,7$; $p < 0,01$) and T2 ($10 \pm 12,9$ vs. $52,6 \pm 50,2$; $p < 0,05$). However a clear association between parameters of the sublingual microcirculation and hemostaseology could not be shown.

Conclusion: Intermediate monitoring the sublingual microcirculation in OHCA patients during the first 24 hours after admission to a hospital could provide valuable hemodynamic informations and support the early prognostication of these patients. Especially PPV_{small} at T2 showed comparable predictive value to established prognostic parameters in this cohort. Nevertheless further studies for external validation are needed. A clear association between alternations of the sublingual microcirculation and hemostaseology after OHCA couldn't be shown. Because of several limitations e.g. prehospital applied anticoagulation a final conclusion can't be based of these results. Further clinical investigations are needed to make robust statements.

Abkürzungsverzeichnis

°C	<i>Grad Celsius</i>
AED	<i>Automatischer externer Defibrillator</i>
aPTT	<i>aktivierte partielle Thromboplastinzeit</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVA	<i>Automated Vascular Analysis</i>
Ca ²⁺	<i>Calciumionen</i>
CPC	<i>Cerebral-Performance-Category</i>
DOHCA	<i>Düsseldorf Out-of-Hospital-Cardiac-Arrest-Register</i>
DRR	<i>Deutsches Reanimationsregister</i>
EDTA	<i>Ethylendiamintetraessigsäure</i>
FPS	<i>frames per second</i>
ILCOR	<i>International Liaison Committee on Resuscitation</i>
INR	<i>International Normalisierte Ratio</i>
K ⁺	<i>Kaliumionen</i>
KHK	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LED	<i>Licht emittierende Diode</i>
MAP	<i>Mittlerer arterieller Blutdruck</i>
MFI	<i>Microvascular Flow Index</i>
mmHg	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
Na ⁺	<i>Natriumionen</i>
nm	<i>Nanometer</i>
NSE	<i>neuronenspezifische Enolase</i>
OHCA	<i>Out-of-hospital Cardiac Arrest</i>
PCAS	<i>Postcardiac Arrest Syndrom</i>
pCO ₂	<i>Kohlenstoffdioxidpartialdruck</i>
pO ₂	<i>Sauerstoffpartialdruck</i>
PPV	<i>Portion of Perfused Vessels</i>
PPV _{small}	<i>Portion of Perfused small Vessels</i>
PVD	<i>Perfused Vessel Density</i>
PVD _{small}	<i>Perfused small Vessel Density</i>
ROC	<i>Receiver-operating-characteristic</i>
ROSC	<i>Return of Spontaneous Circulation</i>
SDF	<i>Sidestream Dark Field</i>
sO ₂	<i>Sauerstoffsättigung</i>
STEMI	<i>ST-Strecken-Elevations Myokardinfarkt</i>
TTM	<i>targeted temperature management</i>
TVD	<i>Total Vessel Density</i>
TVD _{small}	<i>Total small Vessel Density</i>

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	<i>Out-of-Hospital Cardiac Arrest</i> - Definition und Epidemiologie.....	1
1.2	Prognoseabschätzung nach <i>OHCA</i>	3
1.3	Das <i>Postcardiac Arrest Syndrom (PCAS)</i>	4
1.4	Bedeutung der sublingualen Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten und nach <i>OHCA</i>	6
1.5	Fragestellung und Ziele der Arbeit.....	8
2	MATERIAL UND METHODEN	9
2.1	Ethikvotum	9
2.2	Einschlusskriterien und Patientenkollektiv	9
2.3	Charakteristika der Reanimation	11
2.4	Messungen in definierten Zeitintervallen	11
2.4.1	Vitalparameter	12
2.4.1.1	Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck	12
2.4.1.2	Katecholamine.....	12
2.4.1.3	<i>Targeted Temperature Monitoring</i>	13
2.4.2	Laborparameter	13
2.4.2.1	Blutgasanalyse und Elektrolyte	13
2.4.2.2	Blutbild, klinische Chemie, Gerinnungswerte	14
2.5	<i>Sidestream Dark Field</i> Mikroskopie	15
2.5.1	Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation	15
2.5.2	Manuelle Bestimmung der Videoqualität und des <i>Microvascular Flow Index</i>	16
2.5.3	Parameter der automatisierten Offlineanalyse	19
2.6	Erfassung des klinischen Verlaufs und neurologischen <i>Outcomes</i>	20

2.7	Statistische Auswertung	21
3	ERGEBNISSE	23
3.1	Patientencharakteristika und neurologisches Outcome	23
3.2	Reanimationscharakteristika und klinische Chemie	25
3.3	Vergleich der Mikrozirkulationsparameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden und Analyse der prädiktiven Wertigkeit	28
3.4	Korrelation zwischen Mikrozirkulationsparametern und etablierten prognostischen Markern	34
3.5	Korrelation zwischen Mikrozirkulations- und Gerinnungsparametern	35
4	DISKUSSION	37
4.1	Zentrale Aussagen.....	37
4.2	Ergebnisdiskussion.....	38
4.2.1	Prognostische Wertigkeit von PPV_{small} 6 Stunden nach Aufnahme hinsichtlich des Überleben nach OHCA	38
4.2.2	Bedeutung der weiteren Parameter der sublingualen Mikrozirkulationsparameter nach OHCA.....	40
4.2.3	Einfluss des therapeutischen Temperaturmanagments auf die Mikrozirkulation.....	42
4.2.4	Klinische Relevanz der SDF-Mikroskopie	44
4.2.5	Zusammenhang zwischen Gerinnung & Mikrozirkulation	45
4.3	Methodenkritik und Limitationen der Arbeit.....	46
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	48
5	DANKSAGUNG.....	49
6	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	50

1 Einleitung

1.1 *Out-of-Hospital Cardiac Arrest* - Definition und Epidemiologie

Der außerklinische Herzkreislaufstillstand (engl. *Out-of-hospital Cardiac Arrest (OHCA)*) wird als plötzlicher Verlust der mechanischen Herzaktivität, und damit jeglichen effektiven Herzzeitvolumens, außerhalb einer medizinischen Einrichtung definiert (1,2). Unmittelbar folgend werden betroffene Personen durch den Verlust des Bewusstseins und des Muskeltonus mit konsekutivem Atemstillstand symptomatisch (3,4). Ohne umgehende suffiziente Ersthelfermaßnahmen und professionelle medizinische Hilfe führt dieser Zustand zum Versterben des Patienten. Potenziell ist jedoch ein *OHCA* unmittelbar nach Auftreten reversibel und behandelbar (4,5). Die Einigung auf eine internationale, einheitlich genutzte Definition ist eine Herausforderung und vor allem relevant für die Vergleichbarkeit von epidemiologischen Studien und Registerdaten (3).

Trotz aktualisierter Empfehlungen des *International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)* für die internationale einheitliche Berichterstattung (6) ist der Vergleich epidemiologischer Studien aufgrund uneinheitlicher Definitionen und Datenakquisition (7), sowie aufgrund weiterer länder- und gesundheitssystemspezifischer Gründe, wie Datenschutzregularien nur bedingt möglich (3,7). Jedoch ist über die letzten Jahre ein Fortschritt und Anstieg im Auf- und Ausbau der verschiedenen regionalen und nationalen Reanimationsregister zu verzeichnen (8). Global stellt der *OHCA* sowohl eine medizinische, als auch gesundheitsökonomische Herausforderung dar (2,7) und zählt in Europa zu einer der führenden Todesursachen (9). Die Gesamtkosten für die Europäische Union, welche durch kardiovaskuläre Erkrankungen hervorgerufen werden, belaufen sich auf ungefähr 196 Milliarden Euro jährlich. (3)

Die Ätiologie eines *OHCA*s ist vielfältig und wird in der Literatur in kardiale und nicht-kardiale Ursachen eingeteilt (2). Aus dem öffentlichen Jahresbericht zu außerklinischen Reanimationen 2019 des Deutschen Reanimationsregisters (DRR) geht hervor, dass in ca. 60% der Fälle eine kardiale Ursache für den *OHCA* vorlag. Weiterhin hatten 14,2% eine respiratorische Ursache und in etwa 16% der Fälle konnte die Ursache nicht ermittelt werden. Die übrigen Fälle stellten die Minderheit dar und beruhten auf Traumata, Ertrinken und weiteren nicht kardialen Ursachen (10). Das Überwiegen von kardialen Ursachen in den Daten des DRR deckt sich mit den Erkenntnissen, welche aus gesamteuropäischen Registerdaten gewonnen werden konnten (9,11). Weiterhin ereignen sich ca. 65% der Fälle sowohl in Deutschland (10) als auch global (8) bei männlichen

Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von mehr als 65 Jahren. Führende kardiale Ursache eines *OHCA* ist die akute koronare Durchblutungsstörung (2), welche in der Regel durch eine koronare Herzerkrankung (KHK) bedingt ist, deren Prävalenz ebenfalls stark mit dem Alter ansteigt (12).

Die Inzidenz des *OHCA*, mit erfolgter Reanimation durch den lokalen Rettungsdienst beträgt ca. 62 pro 100000 Einwohner für die Bundesrepublik Deutschland (10). Eine gesamteuropäische, prospektive Beobachtungsstudie (9) ergab eine Inzidenz von 84 *OHCA*s pro 100000 Einwohner mit einer hohen Variabilität in der Anzahl unternommener Reanimationsversuche. Ein *OHCA* ereignet sich in mehr als 60% der Fälle im häuslichen Umfeld und wird in mehr als der Hälfte der Fälle durch umstehende Personen beobachtet (9,10). Jedoch variiert die Rate an Ersthelfermaßnahmen, Laienreanimationen, sowie Nutzung öffentlicher automatischer externer Defibrillatoren (AED) zwischen den europäischen Nationen stark (11). Hervorzuheben ist, dass Nationen bzw. Regionen in denen Laienreanimationen häufiger durchgeführt werden, höhere Raten bei der Wiedererlangung spontaner Kreislaufaktivität (*eng. return of spontaneous circulation (ROSC)*), sowie ein höheres Gesamtüberleben verzeichnen (11,13).

Trotz medizinischen Fortschritts und regelmäßiger Aktualisierung der internationalen Leitlinien und Empfehlungen für kardiopulmonale Reanimation ist die Prognose eines *OHCA*s im globalen (2,13), sowie europäischen Durchschnitt weiterhin eingeschränkt (9). Lediglich ca. 25% der unternommenen Reanimationsversuche im europäischen Raum führen zu einem stabilen *ROSC* und weiterhin überlebt insgesamt nur jeder zehnte bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. 30 Tage nach dem Ereignis (9), was sich global epidemiologisch reproduzieren lässt (7,13). Weiterhin sind bei Überlebenden irreversible neurologische Funktionseinschränkungen und konsekutiv ggf. vorhandene Behinderungen unterschiedlich stark ausgeprägt und ebenfalls entscheidend für die Autonomie, sowie langfristige Prognose der Patienten (14,15).

Die hohe internationale Variabilität hinsichtlich des Überlebens und der Initiierung von Ersthelfermaßnahmen wird vorwiegend auf die lokal unterschiedliche Koordination und Strukturierung des Rettungsdiensts, sowie variierende öffentliche Aufklärungsarbeit zurückgeführt (2). So weisen die Niederlande eine höhere Rate an Laienreanimationen, AED Nutzungen und ein höheres durchschnittliches Gesamtüberleben (16,17) im europäischen Vergleich auf. Weiterhin sind die lokalen logistischen Möglichkeiten im Rettungstransport, die individuelle Patientenkonstitution, sowie das

Postreanimationsmanagement entscheidende Faktoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach *OHCA* (9).

Somit ist ein *OHCA* sowohl individuell, als auch global gesehen ein kritisches und folgenschweres Krankheitsbild, welches die Behandler vor eine medizinische und logistische Herausforderung stellt und dessen langfristige Prognose für Betroffene weiterhin eingeschränkt ist (2).

1.2 Prognoseabschätzung nach *OHCA*

Die frühzeitige und möglichst präzise Prognoseeinschätzung von Patienten nach initial überlebtem *OHCA* zu Beginn der Postreanimationsbehandlung auf einer Intensivstation ist von zentraler Bedeutung, da sie die Basis für mögliche Therapieanpassungen, oder auch Therapielimitationen bildet (18,19), sowie einen entscheidenden Bestandteil in der Kommunikation mit Angehörigen der Patienten darstellt. Zugleich ist sie aufgrund des in der Regel vorhandenen komatösen Zustandes der Patienten (20), sowie der nötigen Sedierung im Rahmen der Postreanimationsbehandlung (18) und begrenzt verfügbaren Informationen initial nur schwer zu gewährleisten.

Im Vordergrund steht die möglichst frühzeitige und genaue Beantwortung der Fragen nach der generellen Überlebenswahrscheinlichkeit, sowie nach erwartbaren neurologischen Einschränkungen im Falle des Überlebens (15). Vor allem letzteres steht unter Umständen im Spannungsfeld medizinethischer Entscheidungen.

Die prognostische Einschätzung gemäß aktueller Leitlinien (19) basiert auf einem multimodalen Ansatz, bestehend aus relevanten Reanimationscharakteristika, des aktuellen Patientenstatus, sowie labordiagnostischer und apparativer Diagnostik. Prognose begünstigende Faktoren mit zeitnaher Verfügbarkeit, sind bspw. das initiale Vorliegen eines defibrillierbaren Rhythmus (21), der frühzeitige Beginn einer Laienreanimation und das schnelle Eintreffen professioneller Rettungskräfte nach beobachtetem Indexereignis (22), sowie ein niedriger initialer Serumlaktatspiegel (23).

Trotz dieser frühen Prädiktoren und der Erstellung von integrativen Risikoscores (21) verbleibt jedoch häufig eine Ungewissheit hinsichtlich der Prognose im Individualfall, welche in Abhängigkeit der bedingenden Ätiologie des *OHCA* und des klinischen Verlaufs einer Dynamik unterliegt. Hierdurch ergibt sich ein Spannungsfeld zwischen den Möglichkeiten eines einerseits ungerechtfertigt frühen Beendens oder Vorenthaltens von

adäquater Therapie (24) und andererseits des medizinisch, sowie ethisch nicht vertretbarem, Fortsetzen einer unter Umständen nicht gewünschten und potentiell Leid verursachenden, sowie kosten- und ressourcenintensiven Therapie bei infauster Gesamtprognose (25). Eine präzise Prognoseabschätzung ist in den meisten Fällen, sowie auch gemäß der aktuellen Leitlinie erst mehr als 72 Stunden nach dem Indexereignis valide (18,19), da erst zu diesem Zeitpunkt eine unverfälschte Durchführung der wesentlichen Bildgebungsmodalitäten (26,27) und neurophysiologischen Untersuchungen möglich ist (28,29). Eine Metaanalyse (27) für die prädiktive Genauigkeit von kraniellen Schnittbildgebungen nach Herz-Kreislaufstillstand konnte eine hohe Spezifität hinsichtlich einer schlechten neurologischen Prognose für die native Computertomographie (Spezifität ca. 97%, Sensitivität ca. 44%) und diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (Spezifität ca. 92%, Sensitivität ca. 77%) beschreiben. Weiterhin sollte erst 72 Stunden nach Indexereignis der Serumspiegel an freigesetzter neuronenspezifischer Enolase (NSE) als Biomarker für die Prognosefindung herangezogen werden (19,30). Dieser allein weist jedoch, in Abhängigkeit des gesetzten Schwellenwerts und des initialen Rhythmus eine variable prädiktive Wertigkeit hinsichtlich einer schlechten neurologischen Prognose auf (31).

Zusammenfassend bleibt die frühe Abschätzung und finale Prognosefindung von Patienten nach initial überlebtem *OHCA* weiterhin trotz medizinischen Fortschritts eine Herausforderung für das behandelnde Personal und eine ausgeprägte Belastungssituation für Angehörige (32).

1.3 Das *Postcardiac Arrest Syndrom (PCAS)*

Das *Postcardiac Arrest Syndrom (PCAS)* (dt. Postreanimationssyndrom) wird als Komplex von vier pathophysiologisch ineinandergreifenden und sich teils gegenseitig bedingenden Konsequenzen eines Herz-Kreislaufstillstand mit einhergehender vorübergehender Ganzkörperischämie und einem folgenden *ROSC* beschrieben (33). Es wurde erstmalig 1972 durch Vladimir Negovsky als *Postresuscitation Disease* beschrieben (34–36). In der aktuellen Literatur und Reanimationsforschung (18,33) setzt sich das *PCAS* aus den vier Komponenten: Hirnschädigung, myokardiale Dysfunktion, systemische Ischämie- und Reperusionsreaktion und der dem Kreislaufstillstand zugrundeliegenden Pathologie zusammen. Es manifestiert sich meist unmittelbar, oder wenige Stunden nach dem Indexereignis, unterliegt vor allem in Abhängigkeit der Ischämiezeit und fallabhängigen

Patientenkonstitution verschiedenen Ausprägungsstärken, oder kann auch gänzlich inapparent sein (33,37,38). Gemäß aktuellen Empfehlungen sollen Patienten nach erfolgreicher außerklinischer Reanimation unmittelbar einer speziellen Postreanimationsbehandlung in zertifizierten Krankenhäusern und Zentren zugeführt werden, welche die vorhandenen Komponenten des *PCAS* adressiert (18).

In der Entstehung basiert das *PCAS* pathophysiologisch vorwiegend auf den Folgen der transienten Ganzkörperischämie (38) bis zur Wiederherstellung eines anhaltenden *ROSC*. Diese ruft vordergründig eine variable Ischämie- und Reperfusionsreaktion (39) in Patienten hervor, welche synergistische Effekte auf die anderen Komponenten des *PCAS* haben kann und letztlich in einer systemischen inflammatorischen Antwort (40,41) ggf. mit manifestem Organversagen mündet. Eine entscheidende Schlüsselkomponente stellt hierbei unter anderem die Auswirkung auf die Mikrozirkulation dar (vgl. 1.4 und (42,43)).

Die Komponente einer myokardialen Dysfunktion ist meist auch ohne das Vorhandensein einer myokardialen Ischämie oder anderen kardialen Ätiologie nach *OHCA* beobachtbar (44), weshalb häufig eine vorübergehende pharmakologische Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen, oder gar mechanische Kreislaufunterstützung bei refraktärem Schockgeschehen benötigt wird (45). In Abhängigkeit der zugrundeliegenden Pathologie, sowie des klinischen Verlaufs kann sich eine initiale myokardiale Dysfunktion verbessern oder vollständig erholen, was als *myocardial stunning* bezeichnet wird (46). Langfristig ist nach Entlassung und initialem Überleben die Manifestation einer Herzinsuffizienz oder das Auftreten kardialer Ereignisse als Ausdruck einer irreversiblen Schädigung jedoch nicht selten und unter Umständen Prognose bestimmend (47,48).

Neben der initialen Stabilisierung und vorübergehenden Therapie einer hämodynamisch wirksamen myokardialen Deprivation, ist es das Ziel einer Postreanimationsbehandlung die langfristige Prognose zu sichern und neuroprotektiv einer potenziellen Hirnschädigung entgegenzuwirken. Eine entscheidende Bedeutung gemäß aktuellen Leitlinien kommt hierbei dem aktiven Temperaturmanagement (*targeted temperature management (TTM)*) zu mit Überwachung der Körperkerntemperatur, sowie einer aktiven Fiebervermeidung (>37,7 Grad Celsius (°C)) für 72 Stunden nach Indexereignis (38,49). Dennoch kommt es im klinischen Verlauf nach *OHCA* nicht selten zum Auftreten von epileptischen Anfällen (50). Weiterhin versterben bis zu zwei Drittel der intensivmedizinisch aufgenommenen Patienten mit *ROSC* an den Folgen ausgeprägter irreversibler Hirnschäden mit sekundärer Limitation lebenserhaltender Maßnahmen (51).

Zusammenfassend stellt das *PCAS* aufgrund seiner einzelnen Bestandteile, sowie deren ggf. vorhandene gegenseitige Verstärkung eine komplexe, intensivmedizinische, multidisziplinäre Herausforderung dar. Eine optimale Therapiestrategie ist trotz intensiver Forschung bis jetzt noch nicht abschließend gefunden und die hohe Variabilität klinischer Ausprägungsformen und zugrundeliegender Pathologien erfordert ein teilweise individualisiertes Vorgehen (38).

1.4 Bedeutung der sublingualen Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten und nach OHCA

Die Mikrozirkulation stellt die periphere Endstrecke des Gefäßsystems dar, in welchem die Sauer- und Nährstoffversorgung der perfundierten Organe aus dem Blut erfolgt und setzt sich anatomisch aus Kapillaren mit einem Diameter von $<20\text{ }\mu\text{m}$, sowie Venolen und Arteriolen mit einem Diameter von $<100\text{ }\mu\text{m}$ zusammen (52). Weiterhin stellt die Mikrozirkulation sicher, dass sauerstoffarmes Blut über Venolen in das venöse System abfließen kann und somit sekundär die Homöostase des Organismus aufrechterhalten wird (52). Das Lumen der beteiligten Blutgefäße ist von einer Endothelzellschicht und einer darüber liegenden, lumenwärts gerichteten Glykokalyx ausgekleidet. Letztere ist eine gelartige Oberflächenschicht, welche vom Endothel selbst synthetisiert wird und vorwiegend aus Glykosaminoglykanen, Glykoproteinen und Proteoglykanen besteht (53,54). Sowohl das Endothel als auch die Glykokalyx stellen, neben ihrer Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase, entscheidende aktive Funktionseinheiten für die Regulation von Hämostaseologie (55,56) und Immunsystem (56–58) dar. Weiterhin wirkt die Glykokalyx gegenüber dem Endothel protektiv durch die extrazelluläre Bindung von Enzymen, welche bspw. reaktive Sauerstoffspezies abbauen, und somit schädigenden oxidativen Stress vermindern (54).

Im Fall eines *OHCA* wird durch das *PCAS* eine variierend stark ausgeprägte Ischämie- und Reperfusionsreaktion hervorgerufen (33). Im Zuge dieser kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion und zellulären Schädigung mit folgender Freisetzung intrazellulärer proinflammatorischer, prokoagulatorischer Mediatoren (43,59). Im Verlauf induziert dies die Ausbildung von endothelialen Adhäsionsmolekülen, die zur lokalen Ansammlung und Extravasation von Leukozyten führt, welche Entzündungsreaktionen intensivieren und die Ausbildung extrazellulärer, sowie intrazellulärer Ödeme fördern mit konsekutiver Kompromittierung der Mikrozirkulation (39). Bei prolongierter Persistenz der

Ischämieperiode tritt der irreversible Zelltod ein und damit letztlich die Organschädigung insbesondere von vulnerablen Geweben ohne die Möglichkeiten einer längeren Hypoxietoleranz, bspw. dem zentralen Nervensystem (60).

Mit der Entwicklung handgehaltener Videomikroskope gelang die direkte in vivo Darstellung von Abschnitten der mukosalen Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten, vornehmlich sublingual aufgrund der einfachen Zugänglichkeit (52,61,62). Mehrere Untersuchungen konnten im Zuge dessen nachweisen, dass die Mikrozirkulation und ihre anatomischen Strukturen im Falle systemischer Inflammation (63) und Ischämie (42,43) deutliche pathologische Veränderungen aufweisen (64) und ebenfalls eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie hierbei einnehmen (57). Des Weiteren zeigten Studien, dass das Ausmaß und die Persistenz dieser pathologischen Veränderungen maßgeblich mit der Prognose von kritisch kranken Patienten assoziiert sind (65,66).

Bislang zielen intensivmedizinische Leitlinien und Handlungsempfehlungen bei kritisch kranken Patienten vor allem auf die Stabilisierung der systemischen Hämodynamik ab, wie des mittleren arteriellen Blutdrucks, als Surrogat für die Sicherstellung einer adäquaten Organperfusion (18,45). Trotz adäquater hämodynamischer Stabilisierung ist die Mortalität dieser Patientenkollektive weiterhin erhöht und Untersuchungen belegen, dass die Mikrozirkulation, unabhängig von der systemischen Hämodynamik, weiterhin deutliche pathologische Veränderungen aufweist (67).

Somit stellt die Mikrozirkulation nach aktuellen Erkenntnissen einen wesentlichen Bestandteil in der Pathophysiologie des *PCAS* nach *OHCA* (68) dar und könnte insgesamt in der zukünftigen intensivmedizinischen Überwachung von Patienten und Prognosefindung eine entscheidende Rolle spielen (69).

1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Vor diesem Hintergrund ist die Fragestellung dieser Studie, ob ein Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation nach *OHCA* eine Aussage hinsichtlich der kurzfristigen Prognose von Patienten zulässt oder integrativ unterstützt. Weiterhin soll die Studie vorhandene Assoziationen zwischen Alternationen der sublingualen Mikrozirkulation und Hämostaseologie beleuchten. Zur Beantwortung dieser Fragestellung sollen die folgenden aufgestellten Hypothesen überprüft werden:

1. Die sublinguale Mikrozirkulation unterliegt unmittelbar nach *OHCA* einer zeitlich engen dynamischen Veränderung und ist mit der kurzfristigen Mortalität, sowie der neurologischen Prognose assoziiert.
2. Messwerte der sublingualen Mikrozirkulation korrelieren mit etablierten prognostischen Parametern in der Notfallmedizin und Versorgung kritisch kranker Patienten und bestätigen deren prognostische Aussage.
3. Alternationen der Blutgerinnung als Ausdruck und Folge des *PCAS* korrelieren mit pathologischen Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Studie wurde im Vorfeld positiv durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewertet und freigegeben. Das Ethikvotum wurde unter der Studiennummer 2018-153-KFogU und dem Titel „Düsseldorf Out-of-Hospital-Cardiac-Arrest-Register (DOHCA) – Erweiterte Risikostratifizierung von Patienten nach Reanimation durch Evaluation der Gerinnungsaktivierung und der Mikrozirkulation“ erteilt. Das Studiendesign, sowie die Durchführung stand somit im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und entsprach den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen.

2.2 Einschlusskriterien und Patientenkollektiv

Die zugrundeliegenden Daten der folgenden Untersuchungen stammen aus einer prospektiven klinischen Studie am Universitätsklinikum Düsseldorf. Der Einschluss der Patienten erfolgte im Zeitraum von April bis einschließlich September 2019 auf der internistischen Intensivstation der Medizinisch-Neurologisch-Radiologischen Klinik. Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Mindestalter von 18 Jahren zum Aufnahmezeitpunkt
- Atraumatischer *OHCA* mit erfolgreicher Reanimation
- *ROSC* zum Aufnahmezeitpunkt

Der Einschluss erfolgte nach mutmaßlichem Patientenwillen, welcher im Austausch mit den Angehörigen oder durch einen Prüfarzt festgestellt wurde. Nach Wiedererlangen des Bewusstseins, wurden die Patienten selbst vor stationärer Entlassung rückwirkend aufgeklärt mit der Möglichkeit zur Widerrufung der Studienteilnahme. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, *OHCA* traumatischer Genese und schwere Blutverluste, Ausbleiben eines kontinuierlichen *ROSC*, Unmöglichkeit zur Erfassung der sublingualen Mikrozirkulation, Untersucher bedingte Unmöglichkeit des Einschlusses, Notwendigkeit zur unmittelbaren operativen chirurgischen Versorgung, Ablehnung der Studienteilnahme.

Die Ermittlung von vorliegenden Komorbiditäten (KHK, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie) erfolgte im Rahmen der Fremd-/Anamnese, sowie objektiver Befunde aus dem stationären Verlauf.

Von insgesamt 68 gemeldeten Patienten mit *OHCA*, erfüllten bei Aufnahme 48 die genannten Einschlusskriterien. Aufgrund fehlender Möglichkeit einer Messung der sublingualen Mikrozirkulation, akutem frühzeitigem Versterben, sowie umfangreicher Notfallversorgung mussten 23 dieser Patienten exkludiert werden. Es wurden somit konsekutiv 25 Patienten im Studienzeitraum eingeschlossen. (siehe Abb. 1) Das Alter der eingeschlossenen Patienten betrug im Mittel $65,7 \pm 16$ Jahre und 80% waren männlichen Geschlechts. Bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus überlebten 13 Patienten. 12 Patienten verstarben vor Entlassung aus dem Krankenhaus.

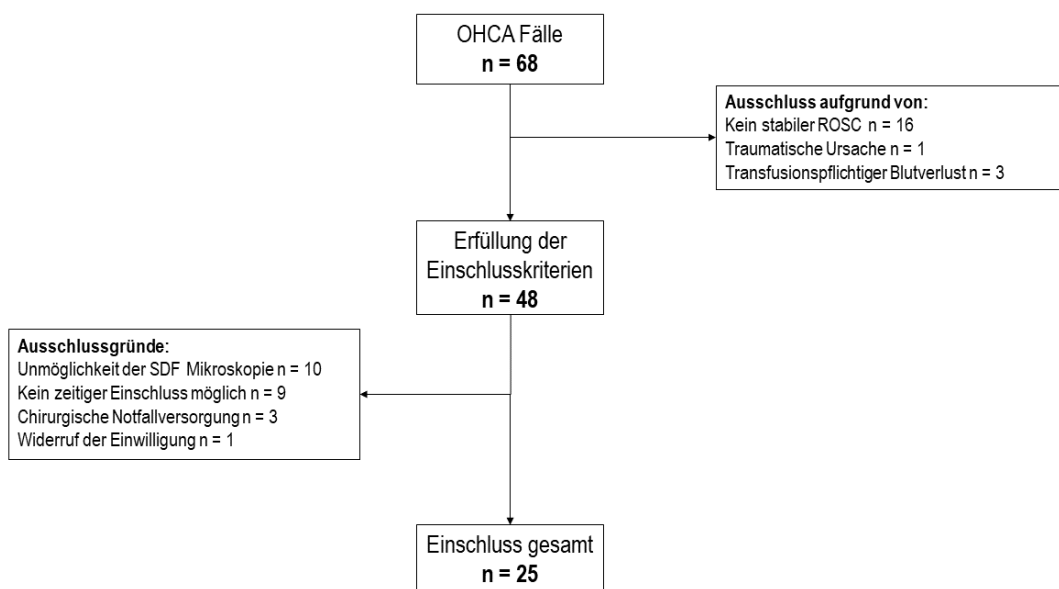


Abb. 1: Flussdiagramm Patienteneinschlüsse

Insgesamt wurden 68 Patienten mit außerklinischer Reanimation in der Uniklinik Düsseldorf während des Studienzeitraums angemeldet. 20 davon erfüllten vorab nicht die festgelegten Einschlusskriterien. In den meisten Fällen war dies das Ausbleiben einer Wiederkehr suffizienter spontaner Kreislaufaktivität. Weiterhin konnte aufgrund variierender Gründe (frühzeitiges Versterben, Verletzungen der Halswirbelsäule, Myoklonien der Zunge) keine Messung der sublingualen Mikrozirkulation mittels SDF-Mikroskopie erfolgen. Ein Teilnehmer widerrief seine Einwilligung rückwirkend. Insgesamt wurden 25 Patienten eingeschlossen. OHCA = *Out-of-Hospital Cardiac Arrest*; ROSC = *Return of Spontaneous Circulation*; SDF = *Sidestream Darkfield*

Eine Übersicht von Patientencharakteristika der eingeschlossenen gesamten Studienpopulation ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Patientencharakteristika der gesamten Studienpopulation. Für das Alter ist der Durchschnittswert angegeben und die Standardabweichung. Die restlichen Parameter wurden ganzzahlig und als Prozentanteil wiedergegeben. KHK = Koronare Herzkrankheit

Patientencharakteristika	Studienpopulation (n=25)
Alter in Jahren bei Aufnahme	65,7 ± 16,0
Geschlecht m/w (%)	20 (80%) / 5 (20%)
Bekannte arterielle Hypertonie n (%)	15 (60%)
Bekannter Diabetes mellitus Typ 2 n (%)	8 (25%)
Vorhandene KHK n (%)	14 (56%)

2.3 Charakteristika der Reanimation

Zur genaueren Charakterisierung der Reanimation und stationären Aufnahme wurden aus den Notfallprotokollen des lokalen Rettungsdienstes folgende Daten erhoben:

- Mutmaßlich kardialer Grund für *OHCA*
- ST-Strecken-Elevation Myokardinfarkt (*STEMI*)
- Beobachtung des Kollapses durch beistehende Personen
- Durchführung einer Laienreanimation
- Isolierte Herzdruckmassage ohne Laienbeatmung
- Initialrhythmus
- Dauer der Nullflusszeit
- Kumulative Reanimationsdauer
- Koronarangiographie nach Aufnahme
- Angioplastie einer *Culprit-lesion*

2.4 Messungen in definierten Zeitintervallen

Es wurde ein Studienprotokoll (s. Abb. 2) erstellt, welches definierte Messzeitpunkte festlegte. Im Intervall wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus (T1), sowie nach 6 (T2), 12 (T3) und 24 (T4) Stunden die sublinguale Mikrozirkulation, die Körpertemperatur, die Hämodynamik und der Bedarf an zugeführten Katecholaminen, die arteriellen Blutgase, sowie Parameter der klinischen Chemie und Gerinnung erfasst, sofern die Patienten zwischenzeitig nicht verstorben waren. Während der Messungen waren die Patienten ausschließlich maschinell beatmet und sediert.

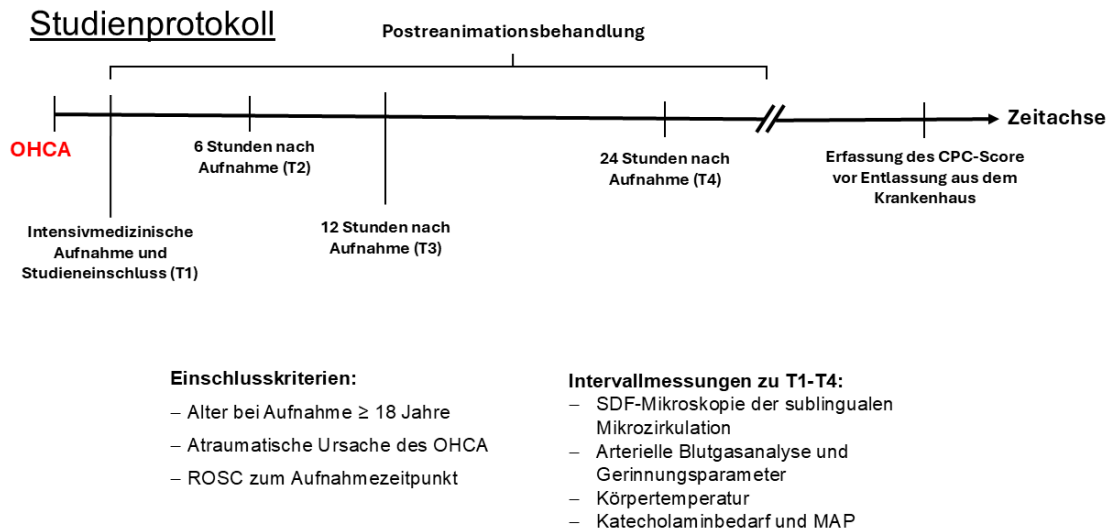


Abb. 2: Übersichtsdarstellung Studienprotokoll

Schematische Darstellung des Studienprotokolls und des klinischen Verlaufs eingeschlossener Patienten. Die Zeitachse ist unterbrochen aufgrund der variablen Dauer der Postreanimationsbehandlung in Abhängigkeit des Patientenfalls. Zu den 4 vordefinierten Zeitpunkten (T1-4) wurden die aufgeführten Messungen durchgeführt. CPC = Cerebral-Performance-Category; MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck; OHCA = Out-of-hospital cardiac arrest; ROSC = Return of spontaneous circulation; SDF = Sidestream Dark Field

2.4.1 Vitalparameter

2.4.1.1 Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck

Die Bestimmung von Herzfrequenz und mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP) erfolgte durch invasive Messung mittels Elektromanometrie im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung. Hierbei wurden Pulswellen mittels einliegender Katheter in der Arteria radialis oder femoralis abgeleitet und über einen Druckwandler in ein elektrisches Signal umgewandelt. Nach Kalibrierung gemäß Herstellervorgaben wurde der MAP aus den dargestellten systolischen und diastolischen Druckwerten in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) automatisch berechnet und ausgegeben.

2.4.1.2 Katecholamine

Der Bedarf an zugeführten Katecholaminen der Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt wurde in mg/h erfasst. Die interdisziplinäre Intensivstation des Uniklinikum Düsseldorf verwendete hierbei den Wirkstoff Norepinephrin (Handelsname Arterenol®, Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Greifswald, Deutschland) in einer standardisierten verdünnten Dosierung von 0,1mg/ml.

2.4.1.3 Targeted Temperature Monitoring

Nach den zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinien für die Postreanimationsbehandlung (70) erfolgte das *TTM* mittels intravasaler gezielter Kühlung und Überwachung der Körpertemperatur unter Nutzung des Thermoguard XP System (ZOLL, Köln, Deutschland) über die Vena femoralis. Die Zieltemperatur betrug 32°C bis 36°C für 24 Stunden mit folgender Fiebervermeidung (<37,7°C) für 72 Stunden. Durch Einbringung einer Temperatursonde in die Harnblase über einen einliegenden Dauerkatheter wurde die Körperkerntemperatur ermittelt und der Erfolg der invasiven Kühlung sichergestellt.

2.4.2 Laborparameter

2.4.2.1 Blutgasanalyse und Elektrolyte

Die arteriellen Blutgasanalysen wurden im Rahmen der regulären intensivmedizinischen Versorgung angefertigt. Blutproben wurden aus den jeweils in Arteria radialis oder Arteria femoralis einliegenden Kathetern mittels steriler *safePICO* Probennehmer (Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) gewonnen. Die Analyse erfolgte unmittelbar nach Gewinnung im *Point-of-Care-Testing* mittels ABL800 Flex BGA Gerät (Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland) auf der Intensivstation.

Hierdurch wurden folgende Parameter erhoben:

- Sauerstoffpartialdruck (pO₂) in mmHg
- Prozentualer Anteil des oxygenierten Hämoglobins (sO₂) in %
- Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) in mmHg
- pH-Wert
- Basenüberschuss in mmol/l
- Laktatkonzentration in mmol/l
- Glucosekonzentration in mmol/l
- Gelöste Elektrolytkonzentration in mmol/l von:
 - o Natrium (Na⁺)
 - o Kalium (K⁺)
 - o Calcium (Ca²⁺)
- Gesamthämoglobin in g/dl

2.4.2.2 Blutbild, klinische Chemie, Gerinnungswerte

Zusammen mit der Blutgasanalyse erfolgte ebenfalls die Abnahme von 2 Blutprobenröhrchen mittels BD Vacutainer® System (Becton Dickinson AG, Allschwil, Schweiz) über die einliegenden Katheter unter aseptischen Bedingungen:

- 3 ml BD Vacutainer® Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) Röhrchen (Artikelnummer 368499)
- 2,7 ml BD Vacutainer® Citratröhrchen (Artikelnummer 364305)

Von den Messzeitpunkten unabhängige und im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung erhobene Laborparameter wurden dem internen klinischen Datenverwaltungssystem Medico KIS (CompuGroup Medical Clinical Europe GmbH, Koblenz, Deutschland) des Universitätsklinikums entnommen.

Die Blutproben wurden nach der Abnahme unmittelbar zum Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf verbracht. Kumulativ wurden folgende Parameter unter Nutzung der angegebenen Methoden durch das Zentrallabor erhoben:

- Hämoglobin in g/dl – Durchflusszytometrie (Sysmex XN9000)
- Kleines Blutbild – Durchflusszytometrie (Sysmex XN9000)
 - o Leuko-, Thrombo- und Erythrozytenanzahl pro μl
- Quick-Wert in % – Berechnung basiert auf Thromboplastinzeit, Turbidimetrie
- International Normalisierte Ratio (INR) – Berechnung basierend auf Quick
- Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) in Sekunden – Turbidimetrie
- Fibrinogen nach Clauss in mg/dl – Turbidimetrie
- D-Dimere mg/l – Turbidimetrie
- Kreatinin in mg/dl – Photometrie mittels enzymatischer Methodik (Cobas 8000, Modul c701, Roche Diagnostics GmbH)
- Troponin T high sense in ng/l – Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (Cobas 8000, Modul e801, Roche Diagnostics GmbH)
- NSE in $\mu\text{g/l}$ – Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (Cobas 8000, Modul e801 Roche Diagnostics GmbH)
- Anorganisches Phosphat in mmol/l - Photometrisch als Farbkomplex mit Molybdänsäure (UV-Test) (Cobas 8000, Modul e701, Roche Diagnostics GmbH)

2.5 Sidestream Dark Field Mikroskopie

Die *Sidestream Dark Field (SDF)*-Mikroskopie ist eine Möglichkeit zur intravitalen Darstellung des kapillären Gefäßbettes eines Schleimhautabschnittes, inklusive der angrenzenden Arteriolen und Venolen in Echtzeit. Es wird hierbei ein Linsensystem verwendet, um welches Licht emittierende Dioden (LED) konzentrisch angeordnet sind. Diese ringförmig angeordneten LEDs sind jedoch vom Linsensystem optisch isoliert. Hierdurch wird sichergestellt, dass das Licht, welches von der Schleimhautoberfläche direkt reflektiert wird, nicht zur artifiziellen Störung der aufgenommenen Bilder führt. Es entsteht somit ein ringförmiger, seitlicher Lichtstrom um das zentrale Linsensystem, welcher das darunter liegende Schleimhautgewebe durch Streuung innerhalb der Mikrozirkulationsarchitektur illuminiert (71).

Das ausgestrahlte Licht der LEDs hat eine Hauptwellenlänge von 530 nm. Diese Wellenlänge entspricht einem isobestischen Punkt für die Absorptionsspektren von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin, sodass dieses, unabhängig von seiner Sättigung mit Sauerstoff, gleichermaßen das Licht möglichst optimal absorbiert (72). Somit ergibt sich eine Darstellung in dem die Erythrozyten als dunkle, sich bewegende Punkte vor einem grauweißen Hintergrund erkennbar werden (vgl. Abb. 3) Der grauweiße Hintergrund stellt hierbei das durch Streulicht erhellte Gewebe dar. Die beschriebene Belichtungssituation wird im Anschluss durch das Linsensystem fünffach vergrößert, auf einem *Charged-coupled Device (CCD)* Sensor aufgenommen und digitalisiert. Um strömungsbedingte Bewegungsartefakte und Unschärfe der Erythrozyten zu verringern, erfolgt die Beleuchtung durch die LEDs stroboskopisch gepulst entsprechend der Bildwiederholungsfrequenz des *CCD* Sensors (71).

2.5.1 Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation

Zur Erfassung der sublingualen Mikrozirkulation wurde die *SDF*-Mikroskopie verwendet. Zur technischen Umsetzung dieser wurde ein *MicroScan* Videomikroskops (MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande) verwendet. Es handelte sich um eine handgehaltene Kamera, die über eine USB3 Schnittstelle mit einem Surface Pro 6 Tablet Computer (Microsoft Corporation Redmond, Washington, USA) verbunden wurde. Die Sondenspitze der Kamera wurde zu jedem Messzeitpunkt mit transparenten sterilen Einmalkappen geschützt und senkrecht auf der sublingualen Mukosa des jeweiligen Patienten aufgesetzt. Mittels *Automated Vascular Analysis (AVA)* Software, Version 4.3c (MicroVision Medical,

Amsterdam, Niederlande) wurde das Sichtfeld der Kamera in Echtzeit auf dem Tablet wiedergegeben und vom Untersucher überwacht. Es wurde sichergestellt, dass ein ausreichender Oberflächenkontakt, aber keine Druckartefakte bestanden. Unter Berücksichtigung der Konsensus Empfehlungen zur Untersuchung der menschlichen Mikrozirkulation (73,74) und durch visuelles Feedback der AVA 4.3c Software wurden mindestens 10 Videoaufzeichnungen der sublingualen Mikrozirkulation pro Patient und Messzeitpunkt erstellt. Jedes Video wurde mit einer Länge von 5 Sekunden, einer Auflösung von 720 x 480 Pixeln (*National Television System committee* Format) und einer konstanten Bildrate von 30 Bildern pro Sekunde (engl. *frames per second* (FPS)) aufgenommen. Ein Pixel entspricht dabei einer Gewebsfläche von $2,25 \mu\text{m}^2$, woraus sich eine erfasste Mukosafläche von ungefähr $0,78 \text{ mm}^2$ ergibt. Die erstellten Videos wurden im *Audio Video Interleave* (AVI) Dateiformat gespeichert.

2.5.2 Manuelle Bestimmung der Videoqualität und des *Microvascular Flow Index*

Nach Abschluss der Datenakquise wurden die aufgenommenen Videos durch den Untersucher, gemäß der Konsensus Empfehlungen (73,75) zur Beurteilung der menschlichen Mikrozirkulation, nach ihrer Qualität selektiert. Hierzu wurde für jedes Video ein Qualitätscore angelehnt an die Ausführungen von Massey et al. (75) bestimmt. Potenziell vorhandene Artefakte wurden hierbei in ihrem Ausmaß mit einem Zahlenwert von 0 (Artefakt nicht vorhanden), 1 (Artefakt geringfügig vorhanden, aber akzeptabel) oder 10 (Artefakt vorhanden mit ungenügender Qualität des Videos) bewertet (vgl. Tabelle 2). Videos mit einem Score von kumulativ ≥ 10 hatten eine ungenügende Qualität und wurden von der anschließenden Analyse ausgeschlossen. Der mittlere Qualitätscore der für die weitere Analyse verwendeten Videos betrug 1,6 (1. Bis 3. Quartil: 1,09-2,1).

Tabelle 2 Qualitätsscore Kriterien und Bewertung: Aufgeführt sind die einzelnen Artefakte, welche bei der Bestimmung des Videoqualitätsscores bewertet wurden. Angelehnt an Massey et al. (75). Videos mit einem kumulativen Score von ≥ 10 sind qualitativ ungenügend und für weitere Analysen zu verwerfen. FPS = *frames per second* (dt. Bilder pro Sekunde)

Artefakt\Bewertung	Gute Qualität (0)	Akzeptable Qualität (1)	Ungenügende Qualität (10)
Beleuchtung und Helligkeit des Videos	Gleichmäßige Beleuchtung und ausreichender Kontrast zur Darstellung von Kapillaren	Stellenweise beeinträchtigt, Gefäße jedoch noch identifizierbar	Über- oder Unterbelichtung führt zu unzureichender Gefäßabgrenzbarkeit
Frameanzahl und Dauer	Videodauer ≥ 5 Sekunden und ≥ 150 Frames	Videodauer 3-5 Sekunden und 90 bis 150 Frames	Videodauer <3 Sekunden und <90 Frames
Bildschärfe und Fokus	Klare Fokussierung aller sichtbaren Gefäße mit Abgrenzbarkeit der Erythrozyten	Weniger als die Hälfte des Sichtfeldes ist nur eingeschränkt fokussiert	Der Fokus so eingeschränkt, dass die Abgrenzung von Kapillaren nicht möglich ist
Dargestellte Gefäße und Speichelartefakte	Gute Verteilung großer und kleiner Gefäße, weniger als 30% der Gefäße weisen eine Schleifenbildung auf	30 bis 50% der Gefäße weisen eine Schleifenbildung auf, einzelne Speichelblasen im Sichtfeld möglich	Mehr als 50% der Gefäße weisen eine Schleifenbildung auf, das Sichtfeld weist größtenteils Speichelblasen auf
Bildstabilität	Sichtfeld verschiebt sich um $\leq 25\%$ des Ausgangsbereichs, keine Sichttrübung	Sichtfeld verschiebt sich $\leq 50\%$ des Ausgangsbereichs, keine Sichttrübung	Sichtfeld verschiebt sich um $>50\%$ und/oder Sichttrübung tritt auf
Anpressdruck	Kontinuierlicher Fluss in allen sichtbaren Gefäßen	Größtenteils uneingeschränkter Fluss, vereinzelt intermittierender Fluss in großen Gefäßen	Sichtbarer intermittierender Fluss in mehreren großen Gefäßen und/oder Flussumkehr

Neben der automatisierten Offlineanalyse erfolgte eine manuelle Erhebung des *Microvascular Flow Index (MFI)* für jedes der analysierten Videos gemäß der Beschreibung von Boerma et al (76), in verblindeter Weise durch 2 Untersucher. Der *MFI* ist ein qualitativer Wert, welcher zur ordinalen Beschreibung der sichtbaren Flussverhältnisse in einem Video herangezogen werden kann (76). Für seine Bestimmung wurde die sichtbare Fläche des Videos in 4 gleichgroße Quadranten eingeteilt. (siehe Abb. 3) Für jeden Quadranten wurde in Abhängigkeit des visuellen Flussverhaltens ein ganzzahliger Wert zwischen 0 bis 3 vergeben. Für die Zahlenwerte dieser Ordinalskala galt: 0 = kein Fluss, 1 = intermittierender Fluss, 2 = verlangsamter Fluss und 3 = kontinuierlicher uneingeschränkter Fluss (76). Der Mittelwert aller 4 Quadranten ergibt den *MFI* des jeweiligen Videos. Somit errechnete sich ein mittlerer *MFI* für jeden Patienten und Messzeitpunkt aus dem Mittelwert der bestimmten *MFI*s beider Untersucher.

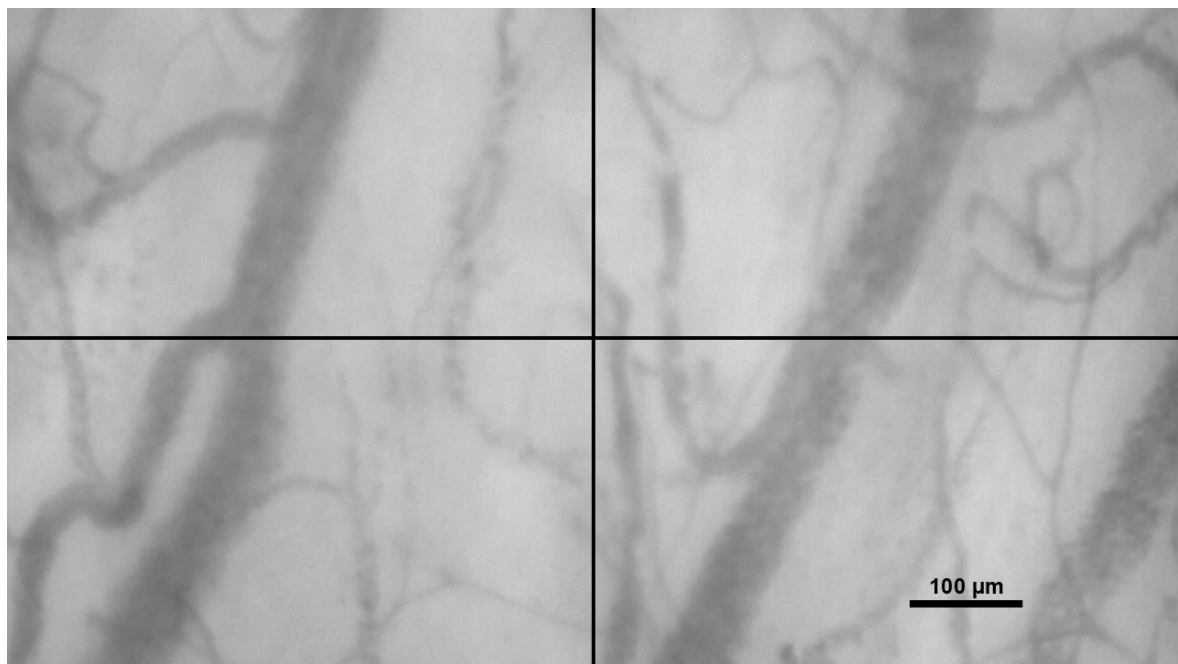


Abb. 3: *MicroScan* Videomikroskop Aufnahme der sublingualen Mikrozirkulation

Standbildaufnahme eines mit *MicroScan* Videomikroskop erstellten Videoclips der sublingualen Mikrozirkulation. Die Quadranteneinteilung des Sichtfeldes zur Bestimmung des *Microvascular Flow Index* ist durch schwarze Linien eingezeichnet. Der sichtbare Ausschnitt entspricht einer Fläche von 1044 x 744 µm bei 5x optischer Vergrößerung.

2.5.3 Parameter der automatisierten Offlineanalyse

Nach Selektion der Videos anhand des Qualitätsscores (75), wie in Kapitel 2.5.2 beschrieben, wurden bis zu 5 Videos pro Patient und Messzeitpunkt mit der AVA Software Version 4.3c (MicroVision Medical, Amsterdam, Niederlande) auf demselben Surface Pro 6 Tablet (Microsoft Corporation Redmond, Washington, USA) automatisiert ausgewertet.

Die softwarebasierten Analysen ergaben für jedes Video folgende Werte: *Portion of Perfused Vessels (PPV)*, *Portion of Perfused small Vessels (PPV_{small})*, *Perfused Vessel Density (PVD)*, *Perfused Vessel Density small Vessels (PVD_{small})*, *Total Vessel Density (TVD)* und *Total Vessel Density small Vessels (TVD_{small})*. Der Indikator „small“ verweist darauf, dass sich die jeweiligen Parameter auf Blutgefäße mit einem Durchmesser von <20 µm beziehen. Genauere Erläuterungen und Einheiten zu den Parametern sind in Tabelle 3 ausgeführt, angelehnt an die aktuellen Empfehlungen des Expertenkonsensus zur Evaluation der menschlichen sublingualen Mikrozirkulation (73). Pro Messzeitpunkt und Patient wurde der Mittelwert für jeden der ausgegebenen Parameter aus den analysierten Videos errechnet.

Tabelle 3: Parameter der Mikrozirkulation: Übersicht und Erklärung der erhobenen Parameter zur Beschreibung der Mikrozirkulation angelehnt an den aktuellen Expertenkonsensus von Ince et al. (73). mm = Millimeter,

Parameter	Einheit	Definition
<i>Proportion of Perfused Vessels (PPV)</i>	%	Software basierte Berechnung. Der aufgenommene Bereich wird durch je 3 vertikal und horizontal verlaufende Linien unterteilt. Es wird die Anzahl perfundierter Gefäße, die diese Linien schneiden durch die Gesamtzahl Linien schneidender Gefäße dividiert.
<i>Total Vessel Density (TVD)</i>	mm ² /mm ²	Software basierte Berechnung der Gefäßfläche bezogen auf die erfasste Gesamtfläche von Gewebe. In der Literatur als Marker für die Diffusionskapazität beschrieben.
<i>Perfused Vessel Density (PVD)</i>	mm ² /mm ²	TVD multipliziert mit PPV. Beschreibung der Diffusionskapazität nach Berücksichtigung lediglich der Blutgefäße mit vorhandenem Fluss. Entspricht der funktionellen Kapillardichte.
<i>Proportion of Perfused small Vessels (PPV_{small})</i>	%	Software basierte Berechnung wie für PPV, jedoch ausschließlich Gefäße mit einem Diameter <20 µm einbezogen.

<i>Total Vessel Density small Vessels (TVD_{small})</i>	mm ² /mm ²	Software basierte Berechnung wie <i>TVD</i> , jedoch ausschließlich Gefäße mit einem Diameter <20 µm einbezogen.
<i>Perfused Vessel Density small Vessels (PVD_{small})</i>	mm ² /mm ²	Software basierte Berechnung wie <i>PVD</i> , jedoch ausschließlich Gefäße mit einem Diameter <20 µm einbezogen.
<i>Microvascular Flow Index (MFI)</i>	Dimensionslos	Manuelle Berechnung durch Einteilung des Videos in 4 Quadranten. Durchschnittliche qualitative Beschreibung des Flussverhaltens durch Vergabe von Punkten je Quadrant basierend auf visuellen Eindrücken. 0 = kein Fluss; 1 = intermittierender Fluss; 2 = kontinuierlicher, aber verlangsamter Fluss; 3 = normaler Fluss.

2.6 Erfassung des klinischen Verlaufs und neurologischen *Outcomes*

Vor Entlassung aus dem Krankenhaus wurde bei überlebenden Patienten das neurologische *Outcome* anhand der *Cerebral-Performance-Category (CPC)* Skala evaluiert (18,77). Es handelt sich hierbei um eine vereinfachende kategorische, klinische Einteilung der gesamten neurologischen Fähigkeiten eines Patienten nach überlebtem Herzkreislaufstillstand. Zu unterscheiden sind 5 Kategorien, wobei Kategorie 1 und 2 ein gutes neurologisches *Outcome* anzeigen. Die Kategorien 3 und 4 bedeuten ein eingeschränktes Teilhabe am gesellschaftlichen Leben und Pflegebedürftigkeit. Kategorie 5 ist der nachweisliche Hirntod eines Patienten. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Cerebral-Performance-Category-Skala angelehnt an Jennett und Bond (77) und Nolan et al. (18): Übersicht der Kategorien und dazugehörigen klinischen Erläuterungen der Cerebral-Performance-Category-Skala. CPC = Cerebral-Performance-Category

CPC	Kurzbeschreibung	Klinische Erscheinungsmerkmale
1	Keine oder minimale neurologische Behinderung	Volles Bewusstsein, Normales eigenständiges Teilhabe am Erwerbsleben und Gemeinschaft, ggf. geringe psychologische oder neurologische Defizite
2	Moderate zerebrale Einschränkungen	Bewusstsein vorhanden, Verrichtung von alltäglichen Handlungen selbstständig möglich, Arbeitsfähigkeit in geschützter Umgebung erhalten, ggf. permanente kognitive Einschränkungen oder Lähmung von Extremitäten

3	Schwere Hirndysfunktion	Limitierte Wahrnehmung verschiedenen Grades. Kein unabhängiges Leben ohne Hilfe möglich, Spektrum von ambulanter Pflegebedürftigkeit bis hin zu stationärer Vollpflege
4	Koma	Erhaltener Atemantrieb, keine Wahrnehmung oder Interaktion mit der Umgebung
5	Hirntod oder Tod	Erklärter Hirntod oder sichere Todeszeichen

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten und das Erstellen von Abbildungen erfolgte mittels GraphPad Prism 9.2 Software (GraphPad Software, San Diego, California, USA) unter dem Betriebssystem Windows 10 (Microsoft Corporation Redmond, Washington, USA). Deskriptive Daten wurden, wenn nicht anders angegeben, durch Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Ordinal skalierte Daten wurden mit Median und 1. und 3. Quartil berichtet. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von 0,05 festgelegt und dementsprechend p-Werte $<0,05$ als statistisch signifikante Ergebnisse gewertet. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Patienten rückwirkend nach Überleben bis zur Entlassung und Versterben stratifiziert. Bei geringer Studienpopulationsgröße wurde eine Normalverteilung für metrisch skalierte Variablen angenommen. Für den statistischen Vergleich von metrisch skalierten Daten mit Messwiederholungen zwischen diesen Gruppen und ihren Mittelwerten zu den jeweiligen Messzeitpunkten wurden multiple ungepaarte t-Tests berechnet. Eine anschließende Korrektur für multiple Vergleiche erfolgte mit der Holm-Šidák Methode. Für den Vergleich von nicht metrisch skalierten Daten zwischen diesen Gruppen erfolgte der Kruskal-Wallis Test mit anschließender Korrektur nach Dunn-Bonferroni. Zur Beschreibung der Studienpopulation einmalig erhobene Daten wurden, in Abhängigkeit des Skalenniveaus, entweder durch ungepaarte t-Tests oder mit dem exakten Test nach Fisher ausgewertet und verglichen. Für Korrelationsanalysen wurde in Abhängigkeit der jeweiligen Variablenskalierung der Pearson-, oder Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Zur Bestimmung der prädiktiven Wertigkeit einzelner unabhängiger Parameter für die binäre abhängige Variable „Überleben bis zur Entlassung“, wurden einfache logistische Regressionen durchgeführt. Anschließende *Receiver-operating characteristic* (ROC)-Analysen zur Beurteilung der Diskriminierungsfähigkeit wurden nach der Wilson/Brown Methode

berechnet, mit anschließender Bestimmung eines Grenzwertes anhand eines optimalen Youden Index. Die Aufnahme mehrerer prädiktiver Parameter in ein Modell für das Überleben wurde mittels multipler logistischer Regression durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika und neurologisches Outcome

Von 25 eingeschlossenen Patienten überlebten 13 (52%) bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus, während 12 (48%) im Verlauf des Krankenhausaufenthalts verstarben. In der Gruppe der Überlebenden lag das Alter im Mittel bei $60 \pm 12,5$ Jahren, während das Durchschnittsalter verstorbener Personen bei $71 \pm 17,8$ Jahren lag. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,08$). Insgesamt waren 80% der Patienten männlichen Geschlechts. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung unterschieden sich Überlebende und Verstorbene (100% männlich vs. 58% männlich $p = 0,015$). Der Median aller erfassten Werte auf der CPC-Skala der Überlebenden vor Entlassung lag bei 1 (1-1,75; $n = 12$) und somit im Bereich eines guten klinisch neurologischen Outcomes (0-2). Von den Überlebenden wies insgesamt ein Patient mit einem CPC-Score von 3 ein schlechtes neurologisches Outcome auf. Eine Übersicht der genannten, sowie weiterer kategorial erfasster Komorbiditäten und hämodynamischen Parameter zu T1 ist für die beiden Gruppen in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Vergleich von Populationscharakteristika, Komorbiditäten und hämodynamischer Parameter zu T1 zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Dargestellt sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung für metrisch skalierte Daten, für ordinal skalierte Variablen Median mit 1. und 3. Quartil, oder für kategoriale Variablen die absolute Zahl und der prozentuale Anteil. p -Werte $<0,05$ zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der untersuchten Variable. *Die Temperatur wurde nur bei 12 der Überlebenden und 9 Probanden der Verstorbenen zum Aufnahmezeitpunkt erhoben. Abkürzungen BMI = Body-Mass-Index; CPC = Cerebral-Performance-Category-Skala; KHK = koronare Herzkrankheit; m = männlich; N/A = nicht anwendbar; w = weiblich;

Variable	Gesamtpopulation (n = 25)	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 12)	<i>p</i> - Wert
Alter in Jahren	$65,7 \pm 16,0$	$60,4 \pm 12,5$	$71,4 \pm 17,8$	0,08
Geschlecht m (%) / w (%)	20 (80%) / 5 (20%)	13 (100%) / 0 (0%)	7 (58%) / 5 (42%)	0,01
Arterielle Hypertonie n (%)	15 (60%)	8 (62%)	7 (58%)	$>0,99$
Diabetes mellitus n (%)	7 (28%)	3 (23%)	4 (33%)	0,67
KHK n (%)	14 (56%)	9 (64%)	5 (36%)	0,24
CPC bei Entlassung (n=12)	1 (1-1,75)	1 (1-1,75)	N/A	N/A
Hämodynamische Parameter bei Aufnahme (T1)				
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	$81,2 \pm 16,5$	$82,2 \pm 14,4$	$80 \pm 19,2$	0,74

Herzfrequenz [Schläge pro Minute]	$88 \pm 29,8$	$84 \pm 21,4$	$94 \pm 37,2$	0,41
Norepinephrinbedarf [mg/h]	$0,9 \pm 1,6$	$0,52 \pm 0,7$	$2,7 \pm 3,5$	0,054
Körpertemperatur [°C] (n = 21)	$35,2 \pm 0,8$	$35,6 \pm 0,6^*$	$34,9 \pm 0,9^*$	0,054

Die zu T1 gemessene Hämodynamik unterschied sich zwischen Überlebenden und Verstorbenen nicht hinsichtlich MAP ($82 \pm 14,4$ mmHg vs. $80 \pm 19,2$ mmHg, $p = 0,74$) und Herzfrequenz ($84 \pm 21,4$ Schläge/Min vs. $94 \pm 37,2$ Schläge/Min, $p = 0,41$). Überlebende wiesen jedoch einen Trend zu einem geringeren Bedarf an Norepinephrin zu T1 ($0,52 \pm 0,7$ mg/h vs. $2,7 \pm 3,5$ mg/h, $p = 0,054$) auf, welcher sich im Verlauf zurückbildete (s. Abb. 4). Der erfasste MAP betrug $73 \pm 11,7$ mmHg bei T2 (n = 21), $74 \pm 12,3$ mmHg bei T3 (n = 18) und $75 \pm 8,0$ mmHg bei T4 (n = 20) und unterschied sich im Gruppenvergleich über die Zeitpunkte zwischen Verstorbenen und Überlebenden nicht (T1 $p = 0,98$; T2: $p = 0,08$; T3: $p = 0,98$; T4: $p = 0,98$). Die gemessene Körpertemperatur unterschied sich zu keinem Messzeitpunkt zwischen den Gruppen. Überlebende wiesen jedoch einen Trend zu einer höheren Temperatur bei T1 auf ($35,6 \pm 0,6$ °C vs. $34,9 \pm 0,9$ °C, $p = 0,054$). Im Rahmen des TTM betrug die durchschnittliche Körpertemperatur aller Patienten $35,3^\circ\text{C} \pm 0,79^\circ\text{C}$ bei T1 (n = 21) und im Verlauf $34,6^\circ\text{C} \pm 0,87^\circ\text{C}$ bei T2 (n = 21), $34,5^\circ\text{C} \pm 1,06^\circ\text{C}$ bei T3 (n = 18) und $34,5^\circ\text{C} \pm 0,97^\circ\text{C}$ bei T4 (n = 17).

Norepinephrinbedarf im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte

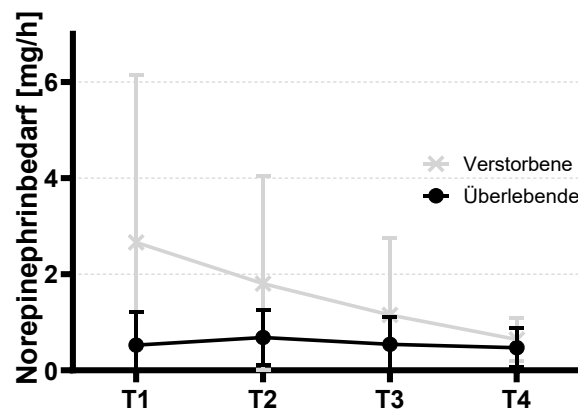


Abb. 4: Norepinephrin im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte.

Dargestellt ist der mittlere Norepinephrinbedarf (in mg/h auf der Y -Achse aufgetragen) für beide Gruppen (s. Legende innerhalb des Graphen) $\pm$ Standardabweichung. Zu T1 wiesen Verstorbene einen Trend zu höherem Norepinephrinbedarf ($p = 0,054$) auf. Zu keinem der Messzeitpunkte bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.2 Reanimationscharakteristika und klinische Chemie

Bei 76% der Patienten wurde der initiale Kollaps durch Beistehende beobachtet. Vergleicht man diese Rate zwischen Verstorbenen und Überlebenden, so liegt der Anteil beobachteter Zusammenbrüche bei 92% in der Gruppe der Überlebenden, gegenüber 58% bei den verstorbenen Patienten ($p = 0,07$). 17 (68%) der Patienten hatten eine mutmaßlich kardiale Genese des OHCA. Bei 9 (36%) aller eingeschlossenen Patienten wurde die Diagnose eines STEMI gestellt. Eine kardiopulmonale Reanimation durch Ersthelfer erfolgte in der Gesamtkohorte in 60% aller Fälle, in 77% aller überlebenden Fälle und in 42% aller verstorbenen Fälle ($p = 0,11$). Von insgesamt 19 Reanimationen durch Ersthelfer waren 24% reine Thoraxkompressionen ohne Beatmung.

Die angenommene Dauer absoluten Nullflusses (engl. *no-flow time*) vor Beginn jeglicher Reanimationsversuche unterschied sich zwischen Überlebenden und Verstorbenen ($2,3 \pm 3$ Minuten vs. $3,7 \pm 5$ $p = 0,43$) nicht signifikant, jedoch die Summe aus kumulativer Reanimationszeit und der absoluten Ischämiezeit ($13,2 \pm 6,2$ Minuten bei Überlebenden vs. $26,7 \pm 17$ Minuten bei Verstorbenen, $p = 0,01$). Somit hatten Überlebende eine kürzere Dauer bis zum Erreichen eines ROSC (engl. *low-flow time*). Des Weiteren wiesen Verstorbene in der ersten elektrokardiographischen Analyse häufiger einen nicht defibrillierbaren Rhythmus auf (75% vs. 23%, $p = 0,02$). Eine Gesamtübersicht der aller erfassten Reanimationscharakteristika ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Reanimationscharakteristika der Gesamtpopulation und Vergleich dieser zwischen den Gruppen. Dargestellt sind entweder relative Anteile in Prozent oder Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung. P Werte $< 0,05$ gelten als signifikante Unterschiede und sind fett gedruckt hervorgehoben. *Die Dauer des absoluten Nullfluss war nur für insgesamt 22 Patienten zu erheben, respektive alle Überlebenden und 9 der Verstorbenen. Abkürzungen: STEMI = ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt

Variable	Gesamtpopulation (n = 25)	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 12)	p-Wert
Kardiale Genese wahrscheinlich [%]	68	58	41	0,41
STEMI [%]	36	54	18	0,1
Beobachteter Kollaps [%]	76	92	58	0,07
Reanimation durch Ersthelfer [%]	60	77	42	0,11
Reine Thoraxkompression [%]	24	23	25	>0,99
Nicht defibrillierbarer Rhythmus [%]	48	23	75	0,02
Dauer absoluter Nullfluss [min]*	$2,7 \pm 3,9$	$2,3 \pm 3$	$3,7 \pm 5$	0,43
Kumulative Reanimationsdauer [min]	$19,6 \pm 14,3$	$13,2 \pm 6,2$	$26,7 \pm 17,4$	0,01

Unmittelbare Koronarangiographie [%]	56	77	33	<0,05
Angioplastie einer <i>Culprit Lesion</i> [%]	36	46	25	0,41

Die erhobenen Laborparameter der klinischen Chemie und Blutgerinnung zu T1 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Erhobene Laborparameter der klinischen Chemie und Blutgerinnung zum

Aufnahmezeitpunkt (T1). Dargestellt sind die jeweiligen Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung für die Gesamtpopulation, sowie für Überlebende und Verstorbene zum Aufnahmezeitpunkt. p -Werte $< 0,05$ werden als statistisch signifikante Gruppenunterschiede gewertet und sind hervorgehoben. *Der NSE-Spitzen Spiegel konnte im Verlauf nur für 7 der verstorbenen Patienten erhoben werden, gesamt $n = 20$. **Fibrinogen wurde zu T1 nur bei jeweils 11 Patienten der jeweiligen Gruppe erhoben, gesamt $n = 22$. Abkürzungen: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; hs = high sensitive; INR = International Normalized Ratio; NSE = neuronenspezifische Enolase

Parameter klinischer Chemie bei Aufnahme (T1)	Gesamtpopulation (n = 25)	Überlebende (n = 13)	Verstorbene (n = 12)	<i>p</i> -Wert
pH	7,2 $\pm$ 0,2	7,3 $\pm$ 0,1	7,2 $\pm$ 0,2	0,38
Basenüberschuss [mmol/l]	-7,5 $\pm$ 6,8	-5,2 $\pm$ 5,3	-9,9 $\pm$ 7,6	0,09
Serumlaktat [mmol/l]	7,2 $\pm$ 5,1	4,4 $\pm$ 2,5	10,3 $\pm$ 5,4	<0,01
Serumkalium [mmol/l]	4,2 $\pm$ 0,8	4,1 $\pm$ 0,9	4,3 $\pm$ 0,7	0,61
Serumkreatinin [mg/dl]	1,4 $\pm$ 1,2	1,1 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 1,6	0,19
Serumphosphat [mmol/l]	2 $\pm$ 0,8	1,5 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 0,8	<0,01
NSE-Spitzen Spiegel [μ g/l] *	72,3 $\pm$ 61,0	39,2 $\pm$ 26,3	133,9 $\pm$ 59,8	<0,01
Troponin T hs [ng/l]	208,7 $\pm$ 416,7	283,2 $\pm$ 571,9	127,9 $\pm$ 91,8	0,36
Blutzuckerspiegel [mmol/l]	235,6 $\pm$ 104,9	212,2 $\pm$ 79,1	267,4 $\pm$ 126,1	0,2
Hämoglobin [g/d]	12,9 $\pm$ 2,6	13,2 $\pm$ 1,9	12,6 $\pm$ 3,2	0,57
Parameter der Blutgerinnung bei Aufnahme (T1)				
Thrombozyten [x1000/ μ l]	235 $\pm$ 78,2	260 $\pm$ 78,8	207 $\pm$ 70,5	0,09
INR	1,7 $\pm$ 1,2	1,6 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 1,5	0,66
aPTT [s]	68 $\pm$ 48,3	73 $\pm$ 52,3	63 $\pm$ 45,3	0,63
Fibrinogen [mg/dl] **	291,5 $\pm$ 89,9	284,7 $\pm$ 79,3	298,3 $\pm$ 102,8	0,73
D-Dimere [mg/l]	40,1 $\pm$ 46,61	13,4 $\pm$ 14,5	66,7 $\pm$ 52,7	<0,01

Verstorbene wiesen zu T1 einen höheren Laktatspiegel (4,4 $\pm$ 2,5 mmol/l vs. 10,3 $\pm$ 5,4 mmol/l, $p < 0,01$), höheren Phosphatwert (2,6 $\pm$ 0,8 mmol/l vs. 1,5 $\pm$ 0,5 mmol/l, $p < 0,01$) und im Verlauf einen höheren NSE-Spitzen Spiegel (39,2 $\pm$ 26,3 mmol/l vs. 133,9 $\pm$ 60

mmol/l, $p < 0,01$) auf. Zu beachten ist, dass der NSE-Spitzenpiegel aufgrund des frühzeitigen Versterbens einiger Patienten nur für 7 von 12 Patienten in der Gruppe der Verstorbenen bestimmt werden konnte und damit in dieser Gruppe am ehesten noch unterschätzt wird. Weiterhin zeigten sich die D-Dimere bei Verstorbenen zum Zeitpunkt T1 ($13,4 \pm 14,5$ mg/l vs. $66,7 \pm 52,7$ mg/l, $p < 0,01$) und T2 ($10 \pm 12,9$ mg/l vs. $52,6 \pm 50,2$ mg/l, $p = 0,02$) gegenüber Überlebenden erhöht. Die weiteren Parameter der Blutgerinnung und klinischen Chemie unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Zur Darstellung von Laktat und D-Dimeren im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte siehe Abb. 5 und Abb. 6.

Laktatspiegel im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte

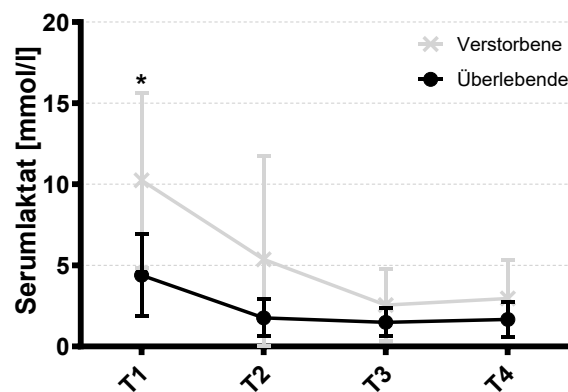


Abb. 5: Serumlaktatmittelwerte im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte.

Dargestellt sind die Mittelwerte des Serumlaktats (in mmol/l auf der Y-Achse aufgetragen) für beide Gruppen (s. Legende innerhalb des Graphen oben rechts) $\pm$ Standardabweichung. Signifikanter Unterschied zum Messzeitpunkt T1 zwischen den Gruppen mit $p < 0,05$ in multiplen T-Tests mit Korrektur nach Holm-Šidák mit * gekennzeichnet. Zu den anderen Messzeitpunkten bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

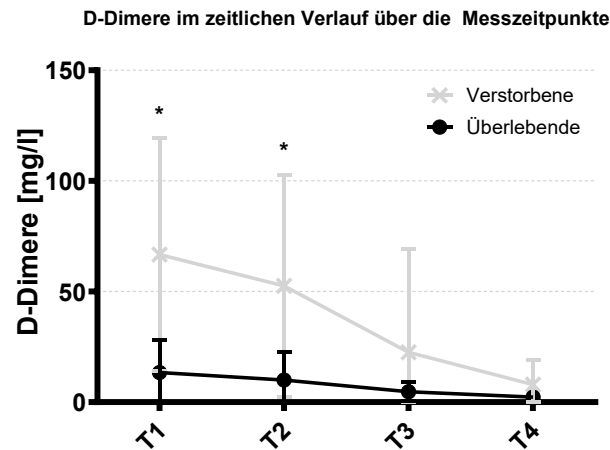


Abb. 6: D-Dimere im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte.

Dargestellt sind die Mittelwerte der D-Dimere Spiegel (in mg/l auf der Y-Achse aufgetragen) für beide Gruppen (s. Legende innerhalb des Graphen oben rechts) $\pm$ Standardabweichung. Zum Zeitpunkt T1 und 2 unterscheiden sich Überlebende und Verstorbene signifikant voneinander. $p < 0,05$ in multiplen T-Tests mit Korrektur nach Holm-Šidák mit * gekennzeichnet.

3.3 Vergleich der Mikrozirkulationsparameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden und Analyse der prädiktiven Wertigkeit

Beim Vergleich der erhobenen Mikrozirkulationsparameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen über die Messzeitpunkte im Verlauf, ergibt sich für PPV_{small} zum Zeitpunkt T2 ein signifikant höherer Wert ($84,6 \pm 7,87\%$) bei Überlebenden verglichen mit Verstorbenen ($74,8 \pm 6,75\%$, $p = 0,011$). Zu den anderen Messzeitpunkten konnte weder für PPV_{small} noch für die weiteren erhobenen Mikrozirkulationsparameter (MFI , PPV , PVD , TVD , PVD_{small} , TVD_{small}) ein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen nachgewiesen werden. Zu erwähnen ist, dass zu den jeweiligen Messzeitpunkten nicht alle Probanden untersuchbar waren. Somit wurden zum Zeitpunkt T1 12, T2 19, T3 19 und T4 18 Probanden untersucht. Gründe hierfür waren vor allem bei Aufnahme die Notwendigkeit zur unmittelbaren notfallmedizinischen Versorgung (bspw. Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung), sowie im Verlauf das Versterben einiger Probanden oder das Auftreten von Myoklonien der Zunge. Die Mittelwerte und zugehörigen Standardabweichungen für die gemessenen Parameter der sublingualen Mikrozirkulation sind für beide Gruppen in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Mikrozirkulationsparameter der einzelnen Messzeitpunkte T1 bis T4. Angegeben sind die Mittelwerte für die einzelnen Parameter $\pm$ Standardabweichung und für den MFI der Median mit 1. und 3. Quartil in Klammern. Signifikante p-Werte $< 0,05$ im Vergleich zwischen den Gruppen in multiplen T-Tests mit Korrektur nach Holm-Šidák sind fett gedruckt und mit einem * gekennzeichnet. Weiterhin ist die Anzahl der gemessenen Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten dargestellt. Die Gesamtzahl lebender Patienten zu den Messzeitpunkten betrug zu T1 25, T2 24, T3 21 und zu T4 20. ** Für den MFI erfolgte der Gruppenvergleich mit dem Kurskal-Wallis-Test und anschließender Dunn-Bonferroni Korrektur. Abkürzungen: MFI = *Microvascular Flow Index*; AU = *arbitrary units*; PPV = *Proportion of Perfused Vessels*; $_{\text{small}}$ = Gefäße mit einem Diameter $< 20 \mu\text{m}$; PVD = *Perfused Vessel Density*; TVD = *Total Vessel Density*

Parameter	Gruppe	Aufnahme (T1)	6 Stunden (T2)	12 Stunden (T3)	24 Stunden (T4)
MFI [AU]**	Überlebende	2,4 (2,3-2,9)	2,6 (2,4-2,8)	2,8 (2,6-2,9)	2,8 (2,6-2,9)
	Verstorbene	2,5 (2,3-2,6)	2,4 (2,2-2,8)	2,8 (2,6-2,9)	2,8 (2,7-3)
PPV [%]	Überlebende	91,8 $\pm$ 3,86	91,8 $\pm$ 3,09	89 $\pm$ 5,46	88,1 $\pm$ 4,74
	Verstorbene	88 $\pm$ 9,64	88,8 $\pm$ 6	89,6 $\pm$ 5,48	91 $\pm$ 3,89
PPV $_{\text{small}}$ [%]	Überlebende	79 $\pm$ 14,21	84,6 $\pm$ 7,87*	80,9 $\pm$ 9,88	81,6 $\pm$ 8,03
	Verstorbene	76,9 $\pm$ 12,6	74,8 $\pm$ 6,75*	83,9 $\pm$ 8,65	84,1 $\pm$ 6,55
PVD [mm ² /mm ²]	Überlebende	8,3 $\pm$ 1,17	9,6 $\pm$ 4,84	7,9 $\pm$ 0,8	8,2 $\pm$ 1,68
	Verstorbene	7,9 $\pm$ 1,81	8,2 $\pm$ 0,98	8 $\pm$ 1,67	8,5 $\pm$ 0,25
PVD $_{\text{small}}$ [mm ² /mm ²]	Überlebende	2,6 $\pm$ 1,57	3,5 $\pm$ 1,08	3,3 $\pm$ 0,88	3,9 $\pm$ 1,11
	Verstorbene	3,1 $\pm$ 1,14	3,1 $\pm$ 1,03	3,6 $\pm$ 1,59	3,4 $\pm$ 1,27
TVD [mm ² /mm ²]	Überlebende	8,9 $\pm$ 1,32	8,9 $\pm$ 1,22	8,9 $\pm$ 0,59	9,3 $\pm$ 1,69
	Verstorbene	8,8 $\pm$ 1,48	9,1 $\pm$ 0,94	9 $\pm$ 1,66	9,4 $\pm$ 0,69
TVD $_{\text{small}}$ [mm ² /mm ²]	Überlebende	3,2 $\pm$ 1,94	4,2 $\pm$ 1,35	4,1 $\pm$ 1,07	4,8 $\pm$ 1,37
	Verstorbene	4 $\pm$ 1,3	4 $\pm$ 1,3	4,4 $\pm$ 1,93	4,3 $\pm$ 1,64
Anzahl n gemessener Probanden		12	19	19	18

Zur besseren visuellen Präsentation der PPV_{small} Werte beider Gruppen, sind in Abb. 7 die Einzelwerte der jeweiligen zum Messzeitpunkt T2 als Streudiagramm dargestellt, sowie in Abb. 8 als Mittelwerte über die Zeit.

PPV_{small} 6h nach Aufnahme Streudiagramm

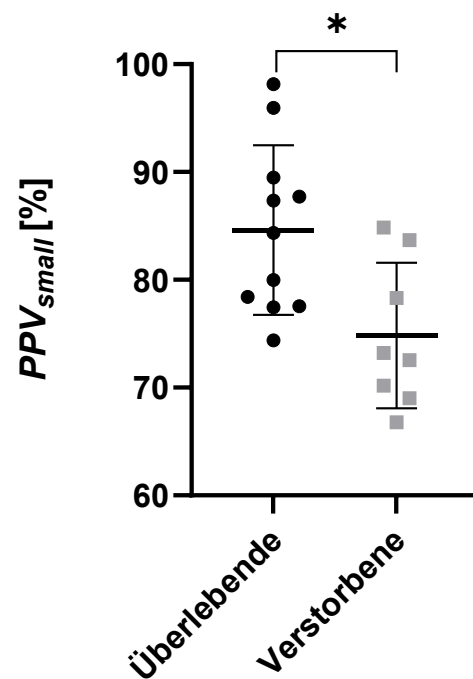


Abb. 7: Streudiagramm der PPV_{small} Werte von Überlebenden und Verstorbenen zum Zeitpunkt T2

Ein Punkt repräsentiert jeweils den mittleren PPV_{small} Wert der ausgewerteten Videos eines Probanden der jeweiligen Gruppe zum Messzeitpunkt T2. Auf der Y-Achse ist PPV_{small} in % in konstanter Skalierung aufgetragen. Fehlerbalken stellen Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung dar. Signifikanter Unterschied

zwischen den Gruppen mit $p < 0,05$ in multiplen T-Tests mit Korrektur nach Holm-Šidák mit * gekennzeichnet.

Abkürzungen: h = Stunden; PPV = *Proportion of Perfused Vessels*; $_{small}$ = Gefäße mit einem Diameter $< 20 \mu m$.

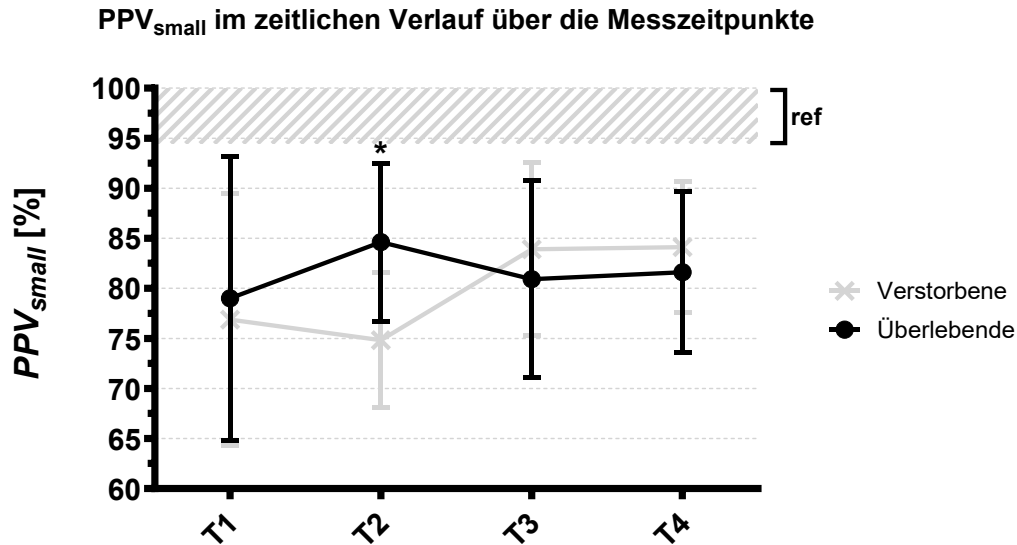


Abb. 8: PPV_{small} Mittelwerte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf über die Messzeitpunkte.

Dargestellt sind die Mittelwerte für PPV_{small} beider Gruppen zu den Messzeitpunkten durch das entsprechende Symbol $\pm$ Standardabweichung durch die Fehlerbalken. (s. Legende rechts im Bild). Auf der Y-Achse ist PPV_{small} in % in konstanter Skalierung aufgetragen. Signifikanter Unterschied zum Messzeitpunkt T2 zwischen den Gruppen mit $p < 0,05$ in multiplen T-Tests mit Korrektur nach Holm-Šidák mit * gekennzeichnet. Zu den anderen Messzeitpunkten bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der schraffierte Bereich mit der Kennzeichnung ref repräsentiert den Wertebereich von PPV_{small} für gesunde Probanden gemäß den Publikationen von Edul et al. (78) und Kanoore et al. (79). Abkürzungen: PPV = *Proportion of Perfused Vessels*; _{small} = Gefäße mit einem Diameter $< 20 \mu\text{m}$.

Da PPV_{small} zu T2 nach Aufnahme der Parameter der Mikrozirkulation ist in welchem sich Überlebende und Verstorbene zu den Messzeitpunkten unterschieden haben wurde zur Bestimmung der prognostischen Wertigkeit eine einfach logistische Regression berechnet. PPV_{small} zu T2 stellt hierbei die unabhängige Variable zur Prädiktion der dichotomen abhängigen Variable Überleben dar.

Der Likelihood-Ratio-Test fiel signifikant aus ($\chi^2(1) = 7,401$; $p = 0,0065$) sodass die berechnete Regression für PPV_{small} zu T2 nach Aufnahme einem Nullmodell überlegen ist. Somit ist PPV_{small} zu T2 signifikant mit dem Überleben der Patienten assoziiert ($\beta_1 = 0,2014$). Das berechnete Odds Ratio betrug $\text{OR} = 1,223$ (95%-KI: 1,049-1,557). Der Interzept der Regression wurde mit $\beta_0 = -15,64$ berechnet. Eine berechnete ROC-Kurve für das Modell hat eine Fläche unter der Kurve (engl. *Area under the curve* (AUC)) von 0,8409 (95%-KI: 0,6558-1; $p = 0,01$) und bestätigt somit eine gute interne prädiktive Wertigkeit von PPV_{small} zu T2 hinsichtlich des Überlebens innerhalb der Studienpopulation

(siehe Abb. 9). Der optimale Grenzwert für PPV_{small} 6 Stunden nach Aufnahme zur Unterscheidung zwischen überlebenden und versterbenden Patienten in der untersuchten Studienpopulation beträgt somit 78,36%, einhergehend mit einer Sensitivität von 72,73% und einer Spezifität von 75%.

ROC Kurve für die Prädiktion des Überleben durch PPV_{small} T2

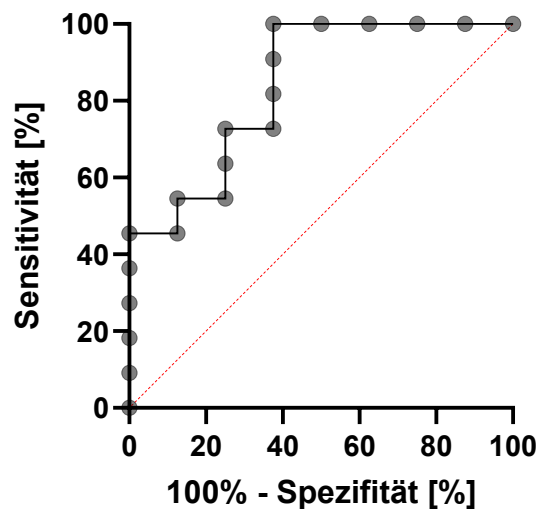


Abb. 9: Receiver-operating characteristic (ROC) Kurve für die Prädiktion des Überlebens durch PPV_{small} zu T2. Dargestellt ist die ROC-Kurve für PPV_{small} zu T2 hinsichtlich der Prädiktion des Überlebens bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus nach außerklinischem Herz-Kreislaufstillstand in der untersuchten Studienpopulation. ($n = 19$, $AUC = 0,84$, 95%-KI: 0,6558-1, $p = 0,01$),

Zum Vergleich der prognostischen Wertigkeit von PPV_{small} mit einem etablierten prognostischen Marker für das Überleben nach außerklinischem Herz-Kreislaufstillstand, wurde ebenfalls eine einfache logistische Regression für den Serumlaktatspiegel bei Aufnahme berechnet. Dieser stellt hierbei die unabhängige Variable zur Prädiktion der dichotomen abhängigen Variable Überleben dar.

Der Likelihood-Ratio-Test fiel ebenfalls signifikant aus ($\chi^2(1) = 10,49$; $p = 0,001$), sodass die berechnete Regression für den Serumlaktatspiegel bei Aufnahme einem Nullmodell überlegen ist. Der Serumlaktatspiegel bei Aufnahme ist signifikant invers mit dem Überleben der Patienten assoziiert ($\beta_1 = -0,3683$). Das berechnete Odds Ratio betrug $OR = 0,6919$ (95%-KI: 0,4633-0,8865). Der Interzept der Regression wurde mit $\beta_0 = 2,528$ berechnet. Eine ROC-Kurve für das Modell hat eine Fläche unter der Kurve (AUC) von

0,8429 (95%-KI: 0,6905-0,9954; $p = 0,004$) und bestätigt somit eine gute prädiktive Wertigkeit des Serumlaktatspiegels bei Aufnahme hinsichtlich des Überlebens innerhalb der untersuchten Studienpopulation. Der optimale Grenzwert für den Serumlaktatspiegel bei Aufnahme zur Unterscheidung zwischen überlebenden und versterbenden Patienten in der untersuchten Studienpopulation beträgt somit 5,55 mmol/L, einhergehend mit einer Sensitivität von 76,92% und einer Spezifität von 75%.

Sowohl PPV_{small} zu T2 als auch der Serumlaktatspiegel zu T1 stellen signifikante, gleichwertige Prädiktoren für das Überleben in der untersuchten Studienpopulation dar. Eine Korrelation der beiden Parameter besteht nicht ($r = -0,27$, $p = 0,27$).

Es erfolgte die Berechnung einer multiplen logistischen Regression mit der abhängigen Variable Überleben, in die PPV_{small} zu T2 und der Serumlaktatspiegel zu T1 aufgenommen wurden. Das Modell war signifikant im Likelihood Ratio Test ($\chi^2(2) = 15,00$, $p < 0,001$), sodass ein Nullmodell zugunsten des Modells mit beiden Variablen zu verwerfen ist. Der Serumlaktatspiegel zu T1 zeigte weiterhin eine inverse Assoziation mit dem Überleben ($\beta_1 = -0,6679$, Odds ratio = 0,5128, 95%-KI: 0,1633-0,8722). Dieser Prädiktor erreichte jedoch in der multiplen logistischen Regression keine Signifikanz mehr ($p = 0,08$). PPV_{small} zu T2 zeigte weiterhin eine positive Assoziation mit dem Überleben ($\beta_1 = 0,3142$, Odds ratio = 1,369; 95%-KI: 1,074-2,130), erreichte jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz mehr ($p = 0,05$). Unter Annahme eines Grenzwerts von 0,5 für das Gesamtmodell, erzielte das Modell hinsichtlich seiner Gütekriterien eine Sensitivität von 90,91% und eine Spezifität von 100% mit einer AUC der ROC-Kurve von 0,9432 (95%-KI: 0,8289-1, $p = 0,001$).

Trotz fehlender Signifikanz der Prädiktoren weist das Modell für die untersuchte Studienpopulation eine gute Vorhersagekraft und somit interne Validität auf. Bei geringer Fallzahl und aufkommender Multikollinearität konnte eine Erweiterung des Modells durch zusätzliche etablierte Prädiktoren nicht erfolgen. Weiterhin wurde aufgrund der geringen Patientenanzahl in der Gruppe Überlebender auf eine Subgruppierung und Berechnung der prognostischen Wertigkeit hinsichtlich des neurologischen Outcomes verzichtet.

3.4 Korrelation zwischen Mikrozirkulationsparametern und etablierten prognostischen Markern

Zur Untersuchung möglicher vorhandener Assoziationen zwischen den erhobenen Parametern der Mikrozirkulation und etablierten prognostischen Markern nach *OHCA* wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt und in Abhängigkeit der Variablenskalierung der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder Spearman berechnet. (s. Tabelle 9 und Tabelle 10) Zugrundeliegend sind sämtliche verfügbare Datenpaare der jeweils untersuchten Parameter über die vier Messzeitpunkte hinweg, oder Datenpaare von PPV_{small} und dem jeweiligen Marker zu T2. Lediglich die Korrelation zwischen *TVD* und Norepinephrinbedarf erreichte statistische Signifikanz ($p = 0,03$), bei einem Betrag von Pearson's $|r| = 0,27$, entsprechend $< 0,3$ eines schwachen Zusammenhangs.

Tabelle 9: Korrelation der Mikrozirkulationsparameter mit Norepinephrinbedarf, MAP und Serumlaktatspiegel über alle Messzeitpunkte: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) der durchgeführten Korrelationsanalysen für die jeweiligen Mikrozirkulationsparameter mit dem Norepinephrinbedarf, MAP sowie Serumlaktat der Studienpopulation inklusive zugehöriger p -Werte. Einheiten in eckigen Klammern. Signifikante Zusammenhänge mit $p < 0,05$ sind fett gedruckt hervorgehoben. * Für die Korrelation des MFI wurde die Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Abkürzungen: AU = *arbitrary units*; MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck; MFI = *Microvascular Flow Index*; PPV = *Proportion of Perfused Vessels*; PVD = *Perfused Vessel Density*; $_{small}$ = Gefäße mit einem Diameter $< 20 \mu\text{m}$; TVD = *Total Vessel Density*

Mikrozirkulations- parameter	Norepinephrinbedarf [mg/h]		Serumlaktat [mmol/l]		MAP [mmHg]	
	r	p	r	p	r	p
MFI [AU]*	-0,11	0,37	-0,13	0,29	0,04	0,76
PPV [%]	0,13	0,28	-0,13	0,28	0,17	0,19
PPV _{small} [%]	0,06	0,61	-0,19	0,09	0,14	0,29
PVD [mm ² /mm ²]	-0,15	0,22	-0,05	0,66	0,03	0,80
PVD _{small} [mm ² /mm ²]	-0,07	0,57	-0,03	0,81	-0,01	0,95
TVD [mm ² /mm ²]	-0,27	0,03	-0,1	0,4	0,03	0,84
TVD _{small} [mm ² /mm ²]	-0,12	0,35	-0,002	0,99	-0,05	0,72

Tabelle 10: Korrelation von PPV_{small} zu T2 mit etablierten prognostischen Markern. Dargestellt sind die Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) der durchgeführten Korrelationsanalysen für die entsprechenden Datenpaare mit den zugehörigen p -Werten. Einheiten in eckigen Klammern. Abkürzungen: NSE = neuronenspezifische Enolase; PPV = *Proportion of Perfused Vessels*; $_{small}$ = Gefäße mit einem Diameter $< 20 \mu m$

Parameter	PPV _{small} zu T2 [%]	
	r	p
Serumlaktat bei Aufnahme [mmol/l]	-0,27	0,26
Kumulative Reanimationsdauer [min]	-0,02	0,95
NSE-Spitzen Spiegel [$\mu g/l$]	-0,38	0,16

3.5 Korrelation zwischen Mikrozirkulations- und Gerinnungsparametern

Zur explorativen Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Mikrozirkulation und der Blutgerinnung, z.B. als Folge eines unterschiedlich stark ausgeprägten PCAS, wurden Korrelationsanalysen für die vorhandenen Datenpaare der Mikrozirkulationsparameter und erhobenen Parameter der Blutgerinnung durchgeführt. (vgl. Tabelle 11) Der *MFI* und die Höhe der D-Dimere wiesen als einzige der untersuchten Parameter eine Assoziation mit statistischer Signifikanz auf ($p = 0,02$) auf. Der Zusammenhang ist bei einem Spearman-Rangkorrelationskoeffizient von $|r| = 0,28 (< 0,3)$ als schwach zu werten.

Zusammenfassend fiel der *MFI* bei steigenden D-Dimere Werten leicht ab in der untersuchten Studienpopulation. Die übrigen Analysen blieben ohne den Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs zwischen Gerinnungswerten und Parametern der Mikrozirkulation.

Tabelle 11: Dargestellt sind die Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) der durchgeführten Korrelationsanalysen für die entsprechenden Variablenpaare mit den zugehörigen p -Werten. Einheiten in eckigen Klammern. Signifikante Zusammenhänge mit $p < 0,05$ sind fett gedruckt hervorgehoben. *Für Korrelationen des MFI wurde die Rangkorrelation nach Spearman durchgeführt. Abkürzungen: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AU = *arbitrary units*; INR = International Normalized Ratio; MFI = *Microvascular Flow Index*; PPV = *Proportion of Perfused Vessels*; PVD = *Perfused Vessel Density*; _{small} = Gefäße mit einem Diameter $< 20 \mu\text{m}$; TVD = *Total Vessel Density*

Parameter [Einheit]	Thrombozyten [x1000/ μl]	INR	aPTT [s]	D-Dimere [mg/l]	Fibrinogen [mg/dl]
MFI [AU]*	$r = -0,17$ $p = 0,17$	$r = 0,04$ $p = 0,74$	$r = 0,1$ $p = 0,39$	$r = -0,28$ $p = 0,02$	$r = -0,01$ $p = 0,96$
PPV [%]	$r = -0,003$ $p = 0,98$	$r = -0,01$ $p = 0,94$	$r = 0,003$ $p = 0,98$	$r = -0,02$ $p = 0,88$	$r = -0,21$ $p = 0,80$
PPV _{small} [%]	$r = 0,09$ $p = 0,49$	$r < 0,001$ $p > 0,99$	$r = 0,04$ $p = 0,72$	$r = -0,02$ $p = 0,74$	$r = -0,07$ $p = 0,60$
PVD [mm^2/mm^2]	$r = -0,04$ $p = 0,76$	$r = 0,006$ $p = 0,96$	$r = -0,03$ $p = 0,83$	$r = 0,02$ $p = 0,87$	$r = -0,12$ $p = 0,36$
PVD _{small} [mm^2/mm^2]	$r = 0,04$ $p = 0,73$	$r = 0,06$ $p = 0,62$	$r = 0,12$ $p = 0,35$	$r = -0,005$ $p = 0,97$	$r = 0,10$ $p = 0,97$
TVD [mm^2/mm^2]	$r = -0,14$ $p = 0,25$	$r = 0,11$ $p = 0,38$	$r = 0,09$ $p = 0,46$	$r = 0,11$ $p = 0,39$	$r = -0,15$ $p = 0,23$
TVD _{small} [mm^2/mm^2]	$r = 0,08$ $p = 0,55$	$r = 0,08$ $p = 0,55$	$r = 0,14$ $p = 0,27$	$r = 0,007$ $p = 0,95$	$r = 0,15$ $p = 0,23$

4 Diskussion

4.1 Zentrale Aussagen

Im Hinblick auf die initiale Fragestellung und die aufgestellten Hypothesen (vgl. 1.5 S.8) lassen sich auf Basis der Ergebnisse dieser Studie folgende zentrale Aussagen zusammenfassen:

1. Die sublinguale Mikrozirkulation zeigt sich nach *OHCA* sowohl bei überlebenden als auch verstorbenen Patienten binnen der ersten 24 Stunden nach Aufnahme kompromittiert.
2. Ein höherer Anteil an perfundierten Gefäßen mit einem Diameter von $< 20 \mu\text{m}$ (PPV_{small}) 6 Stunden nach Aufnahme geht mit einer höheren Chance für das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus einher.
3. Ein höherer Norepinephrinbedarf nach außerklinischer Reanimation war mit einer geringeren *TVD* assoziiert.
4. Höhere D-Dimer-Spiegel sind mit einem verminderten *MFI*, sowie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Prognostische Wertigkeit von PPV_{small} 6 Stunden nach Aufnahme hinsichtlich des Überleben nach OHCA

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen dar, dass die sublinguale Mikrozirkulation nach OHCA relevant kompromittiert ist und das PPV_{small} 6 Stunden nach Aufnahme (T2) als möglicher Prädiktor für das Überleben von Patienten bis zur Entlassung dienen könnte (vgl. Kapitel 3.3 und (80)). Weiterhin konnte keine Assoziation zwischen PPV_{small} und etablierten prognostischen Parametern (20,81,82), wie dem Serumlaktat, der NSE oder dem Norepinephrinbedarf festgestellt werden. Das Serumlaktat zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus (T1) und PPV_{small} 6 Stunden nach Aufnahme (T2) wiesen eine vergleichbare prädiktive Wertigkeit hinsichtlich des Überlebens bis zur Krankenhausentlassung für die untersuchte Studienpopulation auf. Die Anzahl veröffentlichter, vergleichbarer Untersuchungen der sublingualen Mikrozirkulation an menschlichen Patienten nach erfolgreicher außerklinischer Reanimation sind begrenzt (68). Werte für die PPV_{small} nach OHCA während der klinischen Postreanimationsversorgung wurden lediglich zuvor von Donadello et al. und van Genderen et al. berichtet (83,84).

Donadello et al. (83) verwendeten ebenfalls die SDF-Mikroskopie zu zwei Messzeitpunkten bei 10 Patienten nach OHCA und beschreiben eine beeinträchtigte sublinguale Mikrozirkulation binnen der ersten 12 Stunden mit einem Mittelwert von 76% für PPV_{small} . Dieser ist vergleichbar mit den erhobenen Mittelwerten für Überlebende (79%) und für Verstorbene (77%) zum Messzeitpunkt T1, der hier untersuchten Studienpopulation. Zum Zeitpunkt T2 lag die PPV_{small} im Mittel bei den Verstorbenen weiterhin auf vergleichbarem Niveau (75%), während sie bei Überlebenden tendenziell zunahm (85%) und sich hier die Gruppen signifikant unterschieden. Donadello et al. berichten zudem einen signifikanten Anstieg von PPV_{small} nach mehr als 24 Stunden (83) im Gesamtkollektiv ungeachtet des klinischen Outcome und konnten ebenfalls keine Korrelation mit dem Laktatspiegel feststellen. Ein entsprechender Trend über die Zeit ist auch für die hier berichtete PPV_{small} festzustellen (vgl. Tabelle 8). Im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit hatten Donadello et al. nur zwei Messzeitpunkte mit größerem zeitlichem Abstand und schlossen nur Patienten mit anzunehmender kardialer Genese des Kreislaufstillstandes ein (83). Der Einschluss erfolgte außerdem nicht konsekutiv (83).

Van Genderen et al. (84) unterschieden zwischen Überlebenden und Verstorbenen und berichten über eine im Vergleich reduzierte PPV_{small} bei letzteren unmittelbar nach OHCA,

sowie nach vollständiger Beendigung der therapeutischen Hypothermie. Des Weiteren bestand ebenfalls ein initial erhöhtes Serumlaktat bei Verstorbenen (84). Persistierende Alternationen der Mikrozirkulation waren hier mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Versterben der Patienten assoziiert (84). Im Gegensatz zu den inkludierten Patienten in unserer Studie, schlossen van Genderen et al. in ihrer Arbeit solche Patienten mit persistierender hämodynamischer Instabilität aus (84), welche jedoch bei einem Großteil der Patienten mit *ROSC* nach *OHCA* vorliegt (85).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für PPV_{small} lassen sich somit konklusiv in die bisher berichteten wissenschaftlichen Erkenntnisse zur sublingualen Mikrozirkulation nach *OHCA* bei menschlichen Individuen einordnen und stellen eine relevante Ergänzung dieser dar.

Die Einbeziehung von PPV_{small} zum Zeitpunkt T2 zur prognostischen Einschätzung nach *OHCA* lässt sich zudem auch pathophysiologisch aufgrund der Erkenntnisse zur Ischämie-Reperfusionsreaktion (40) begründen, welche ebenfalls Auswirkungen auf die Mikrozirkulation hat (33,40). So beschreiben Grundmann et al. eine Steigerung von frei zirkulierenden Bestandteilen der endothelialen Glykokalyx nach *ROSC*, welche für eine Schädigung dieser sprechen und deren Konzentration bei Verstorbenen höher waren (59). Die Ergebnisse weiterer Studien weisen ebenfalls auf eindeutige endotheliale Schäden unmittelbar nach *ROSC* hin und ergeben Evidenz für parallel erfolgende regenerative Prozesse im zeitnahen Verlauf (86–88). Dies könnte ebenfalls einen Erklärungsansatz für die dynamische Entwicklung der sublingualen Mikrozirkulation nach Reanimation darstellen. Eindeutige Assoziationen zwischen einer eingeschränkten sublingualen Mikrozirkulation und endothelialen Schäden konnten bereits im septischen Schock nachgewiesen werden (64).

Weiterhin wurde die PPV_{small} bereits als Prädiktor für das klinische Outcome von Schockpatienten (89), Sepsispatienten (65,90), sowie von Patienten mit kardiogenem Schock beschrieben (42,91). Letztlich könnte die PPV_{small} zum Zeitpunkt T2 als Ergänzung in der frühen Prognosebestimmung dienen, da sowohl in den vorliegenden Ergebnissen unserer Studie, als auch in weiteren Studien (82,84,92), sowie einer Metaanalyse (93) vor allem das initiale Serumlaktat nach *OHCA* prognosebestimmend ist. Weitere bereits etablierte prognostische Indikatoren wie bspw. der NSE-Spitzen Spiegel, oder kraniale Bildgebungen sind erst mehr als 24 bis 72 Stunden nach Reanimation verfügbar (18,20), sodass die Anzahl an Prädiktoren für eine frühe Prognosebestimmung

limitiert ist (15). Aufgrund dieses Umstandes wurden ebenfalls verschiedene frühprädiktive Scores entwickelt (94,95), deren klinische Validierung jedoch noch aussteht (96,97). Weiterhin ist eine frühzeitige Prognoseeinschätzung nicht nur für das medizinische Personal hinsichtlich Therapieentscheidungen bedeutend, sondern auch in der Kommunikation mit Verwandten und Angehörigen dieser Patienten (32,98).

Zusammenfassend könnte die Betrachtung von PPV_{small} zusätzliche frühzeitige prognostische Informationen nach *OHCA* liefern. Es bedarf jedoch einer weiteren Validierung durch größere klinische Studien, welche weitere Messezeitpunkte inkludieren und ggf. den Zusammenhang zwischen endothelialer Schädigung und sublingualer Mikrozirkulation beleuchten.

4.2.2 Bedeutung der weiteren Parameter der sublingualen

Mikrozirkulationsparameter nach *OHCA*

Bis auf PPV_{small} unterschieden sich die weiteren Parameter der sublingualen Mikrozirkulation in den Ergebnissen dieser Arbeit zu keinem Zeitpunkt zwischen Überlebenden und Verstorbenen (vgl. Tabelle 8). Insgesamt waren die Parameter jedoch, im Vergleich zu berichteten Normwerten aus Untersuchungen an gesunden Kontrollprobanden, pathologisch verändert (73,80).

Insbesondere der *MFI*, welcher am häufigsten in klinischen Studien angewandt wurde und am besten validiert ist (76,99,100), lag zu T1 in beiden Gruppen (Überlebende 2,5 vs. Verstorbene 2,3) und zu T2 bei Verstorbenen gemäß aktuellem Expertenkonsensus im pathologischen Wertebereich (73) und stieg bis T4 in beiden Gruppen an, passend zu den Ergebnissen von anderen Studien nach *OHCA* (101,102). Im Gegensatz zu Omar et al. (101), konnte jedoch für die hier untersuchte Studienpopulation keine Assoziation mit dem Überleben oder neurologischen Outcome nachgewiesen werden. Trotzdem befanden sich Überlebende zum Zeitpunkt T2 bereits mit einem mittleren *MFI* von 2,6 über der angenommenen Grenze für klinisch relevante Veränderungen der Mikrozirkulation (73). Ein möglicher Erklärungsansatz für die differenten Befunde im Gegensatz zu denen von Omar et al. zum Zeitpunkt T4, könnte sein, dass die subjektive Bewertung des *MFI* laut Methodenbeschreibung (101) in vorgenannter Studie nicht verblindet zum Outcome erfolgte, was einen potenziellen Bias (103) implizieren könnte. Dem gegenüber ist hervorzuheben, dass die Ermittlung von PPV_{small} und der restlichen Parameter, abgesehen

vom *MFI*, in der vorliegenden Arbeit automatisiert und Software gestützt durch AVA 4.3c erfolgte, eine subjektive Einflussnahme demnach also ausgeschlossen war.

Weiterhin bestehen diese Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation zu den Messzeitpunkten, trotz eines adäquaten (18) mittleren arteriellen Blutdrucks in beiden Gruppen, vergleichbar mit den Ergebnissen von Donadello et al. (83) und van Genderen et al. (84), was als Zeichen einer Entkopplung der Mikro- von der Makrozirkulation in der hier untersuchten Studienpopulation nach *OHCA* interpretiert werden kann. Dieses Phänomen wird in der Literatur als hämodynamische Inkohärenz bezeichnet (67,104,105) und wurde bereits zuvor in mehreren Studien zur sublingualen Mikrozirkulation kritisch kranker Patienten beschrieben (42,91,106). Lediglich die *TVD* wies eine signifikante inverse Assoziation zum Norepinephrinbedarf auf, welche jedoch als schwach ($r = -0,27$) zu interpretieren ist. Sollte dies kausal begründet sein, wäre eine mögliche Erklärung, dass die *TVD* auch Gefäße $>20\ \mu\text{m}$ Diameter inkludiert, wie beispielsweise Arteriolen. Diese sind mit ihrer glatten Gefäßmuskulatur das pharmakodynamische Ziel von Norepinephrin. Somit kann eine Abnahme der *TVD* bei höherem Norepinephrinbedarf durch verstärkte Vasokonstriktion bedingt sein (105). In Abhängigkeit des Ausmaßes an hämodynamischer Inkohärenz ist jedoch der Gesamteffekt auf die Mikrozirkulation limitiert, vereinbar mit den weiteren vorliegenden Korrelationsergebnissen (vgl. Tabelle 9). Vor diesem Hintergrund implizieren die Ergebnisse dieser Arbeit, dass ein Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation zusätzliche (patho-)physiologische Informationen über einen Patienten nach *OHCA* vermitteln kann, die ggf. künftig Zielvariablen therapeutischer Interventionen darstellen, oder als Effektivitätskontrolle für Interventionen verwendet werden können. (s. 4.2.4).

Das Ergebnis, dass sich die Parameter der Gefäßdichte der Mikrozirkulation (*PVD_{small}* und *TVD_{small}*) nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen unterscheiden könnte auf mehreren Umständen beruhen.

Zum einen erhielt der Großteil der eingeschlossenen Patienten kontinuierlich Norepinephrin während des Untersuchungszeitraums zur Sicherstellung eines adäquaten mittleren arteriellen Blutdrucks. Dies und der Umstand dass die eingeschlossenen Patienten im Mittel ein Serumlaktat von 7,2 mmol/l zu T1 aufwiesen, zeigt dass die meisten Patienten der vorliegenden Arbeit die Kriterien eines klinischen Schockgeschehens erfüllten (45,107). In der untersuchten Kohorte von van Genderen et al. (84) wurden Patienten mit hämodynamischer Instabilität hingegen ausgeschlossen. Es könnte somit

sein, dass das hier untersuchte Kollektiv aufgrund eines ausgeprägteren Schockgeschehens eine intensivere Ischämie-Reperfusionen Reaktion (40) erlitten hat, mit konsekutiv späterer Erholung der Gefäßdichteparameter über den Untersuchungszeitraum hinaus. Weiterhin charakterisiert die Gefäßdichte distributive Schockgeschehen (73), während hingegen ein *OHCA* initial eine kardiogene Schockform häufig mit kongestiver Komponente darstellt (104), weshalb die PPV_{small} möglicherweise als Variable konvektiven Blutflusses (73) in der Frühphase nach Reanimation die entscheidendere für eine prognostische Diskrimination darstellt.

Zum anderen müssen methodische Unterschiede und Limitationen beim Vergleich der vorliegenden Arbeit mit den genannten bedacht werden. (vgl. 4.3).

Zusammenfassend zeigen sich die erhobenen Parameter der sublingualen Mikrozirkulation, im untersuchten Patientenkollektiv nach *OHCA* gemäß aktuellem wissenschaftlichen Kenntnisstand (73,80) pathologisch verändert. Trotz mangelnder prognostischer Wertigkeit, abseits der PPV_{small} , im untersuchten Kollektiv dieser Arbeit, stellen sie somit relevante Größen nach *OHCA* zur Charakterisierung von Pathologien der Mikrozirkulation dar (83,84,101,108).

4.2.3 Einfluss des therapeutischen Temperaturmanagments auf die Mikrozirkulation

In der vorliegenden Arbeit erfolgten sämtliche Messungen der sublingualen Mikrozirkulation während der ersten 24 Stunden nach Hospitalisierung und parallel zur Durchführung einer therapeutischen Hypothermie mittels invasiver Kühlkatheter, gemäß der zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen europäischen Leitlinie zur Postreanimationsbehandlung (70). Die gemessene Körpertemperatur lag im Mittel für das gesamte Patientenkollektiv konstant (vgl. Kapitel 3.1) und unterschied sich zudem nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Es können somit auf Basis der Daten dieser Arbeit weder Aussagen über die Entwicklung der sublingualen Mikrozirkulation, während der Wiedererwärmung getroffen werden, noch über den direkten Einfluss unterschiedlicher Körperkerntemperaturen auf die sublinguale Mikrozirkulation. Dennoch ist die Möglichkeit eines Einflusses der Körpertemperatur insgesamt auf die gemessenen Werte zu diskutieren.

Die Arbeiten von Donadello et al. (83) und van Genderen et al. (84) beschreiben ebenfalls bei Patienten nach *OHCA* eine generelle Verschlechterung der sublingualen Mikrozirkulation während der therapeutischen Hypothermie und eine Besserung nach Wiedererwärmung. Es bleibt jedoch unklar, ob das *TTM* selbst die Ursache hierfür darstellt oder als ggf. intensivierende Komponente in Erscheinung tritt, nebst einer individuell unterschiedlich stark ausgeprägten frühen inflammatorischen, systemischen Reaktion auf die vorangegangene Ganzkörperischämie (41). Koopmans et al. versuchten dies in einer Studie (102) zu adressieren und stellten fest, dass sich der *MFI* zwischen zwei Patientengruppen mit randomisiert unterschiedlich hohen Temperaturniveaus nach *OHCA* während des *TTM* nicht unterschied. Es wurden jedoch keine weiteren Software-gestützten Parameter der *SDF*-Mikroskopie berichtet. Weiterhin konnten Elbers et al. nachweisen (109), dass sich die sublinguale Mikrozirkulation während kontrolliertem Kreislaufstillstand unter tiefer Hypothermie nach Beginn selektiver supraaortaler Perfusion vollständig auf das vorherige physiologische Niveau erholt. Dies kann als weiteres Indiz dafür interpretiert werden, dass die Körpertemperatur einen geringeren Einfluss auf die sublinguale Mikrozirkulation hat als die Umstände eines Herzkreislaufstillstandes selbst. Der Vergleich ist jedoch limitiert, da die Umstände in der zitierten Studie (Mittlere Körpertemperatur vor Herzkreislaufstillstand 25,6°C) nicht die realen Umstände eines *OHCA* mit Ischämie-Reperfusionsschäden widerspiegeln. Beispielsweise wurde die sublinguale Mikrozirkulation bis zum Beginn der volleeffektiven, selektiven Perfusion nur für ein kurzes, kontrolliertes Zeitintervall einem vollständigen Kreislaufstillstand exponiert (109), sodass eine relevante Ischämiekomponente wie bei einem *OHCA* ausblieb. Zudem scheint der Perfusionseffekt durch thorakale Kompressionen während Reanimationsmaßnahmen für die sublinguale Mikrozirkulation deutlich reduziert (110,111) und die mittlere Dauer bis *ROSC* lag bei Patienten der vorliegenden Arbeit wesentlich höher.

Eine Studie von Bergman et al. konnte darlegen, dass *TTM* relevante Einflüsse auf die systemische Makrozirkulation nach *OHCA* hat (112). Bezogen auf die Mikrozirkulation kommen jedoch mehrere Arbeiten zum Ergebnis, dass diese bei kritisch kranken Patienten von der Makrozirkulation zunehmend entkoppelt ist (42,73,83,84,91,101), was die Schlussfolgerung zulässt, dass Effekte einer Hypothermie auf die Makrozirkulation nicht auf die Ebene der Mikrozirkulation extrapoliert werden dürfen. Das Ausmaß dieser Entkopplung konnte zudem mit der Prognose in septischen Patienten assoziiert werden (65).

Zusammenfassend sind für die eindeutige Charakterisierung der Zusammenhänge zwischen sublingualer Mikrozirkulation und unterschiedlichen Körpertemperaturen nach kardiopulmonaler Reanimation weitere Studien notwendig. Aufgrund neuerer Evidenz, die keinen Prognosevorteil therapeutischer Hypothermie gegenüber Normothermie mit Fiebervermeidung bei Patienten nach *OHCA* nachweisen konnte (113), könnten ggf. künftig größere, multizentrisch prospektive Studien erfolgen, welche die Entwicklung der sublingualen Mikrozirkulation während unterschiedlicher Körpertemperaturen nach Reanimation mit längerem Beobachtungszeitraum beleuchten.

4.2.4 Klinische Relevanz der *SDF*-Mikroskopie

Die *SDF*-Mikroskopie bietet die Möglichkeit zur Visualisierung und quantitativen, sowie qualitativen Bewertung der wesentlichen Komponenten der Mikrozirkulation von Schleimhautgeweben unmittelbar am Patientenbett (71,74,114). Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, sowie der geringen Anzahl bis jetzt veröffentlichter Studien (68) zur Untersuchung der Mikrozirkulation nach *OHCA*, hat die *SDF*-Mikroskopie somit das Potenzial das pathophysiologische Verständnis dieser Entität im klinischen Kontext zu erweitern (115) und eine frühe Prognoseeinschätzung zu unterstützen (84,108). Weiterhin könnte die mögliche zukünftige Integration eines Monitorings der Mikrozirkulation eine Kontrollgröße für die Effektivität von angewendeten Therapiepfaden in der hämodynamischen Stabilisierung kritisch kranker Patienten darstellen (114,116). Bereits in präklinischen Modellen eines Herzkreislaufstillstands dient sie als direkte Zielgröße von neuen Therapieansätzen (117,118). Allerdings bedarf es zukünftig noch weiterer größerer klinischer Studien, die den Nutzen und die Wirksamkeit eines *SDF*-Monitorings hinsichtlich klinischer Endpunkte in menschlichen Patienten bestätigen (114). Eine multizentrische, randomisierte klinische Studie von Bruno et al. (119) konnte bei Schockpatienten keine Verbesserung des klinischen Outcomes durch eine Integration der Informationen über die sublinguale Mikrozirkulation in die Therapieentscheidungen feststellen. Zudem ist die Anwendung im intensivmedizinischen Alltag zeitaufwändig und setzt eine adäquate Erfahrung im Umgang mit handgehaltenen Videomikroskopen voraus (73,120), weshalb die technische Weiterentwicklung dieser, inklusive automatischer Analysealgorithmen (73,121) unerlässlich ist, für eine möglichst schnelle und Artefakt freie Anwendung, auch durch untrainiertes klinisches Personal.

4.2.5 Zusammenhang zwischen Gerinnung & Mikrozirkulation

Bis auf eine schwache, negative Korrelation zwischen dem *MFI* und den bestimmten D-Dimeren ließ sich keine Assoziation zwischen den erhobenen Parametern der Mikrozirkulation und der Blutgerinnung feststellen. Diese Ergebnisse sind konträr zu der ursprünglichen Hypothese, dass eine feststellbare Gerinnungsaktivierung im Rahmen des *PCAS* (33) entsprechend mit dem Ausmaß an Mikrozirkulationsalteration einhergeht. Hierfür gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze.

Zum einen erhielten die eingeschlossenen Studienpatienten in Abhängigkeit von der ursprünglichen Arbeitsdiagnose unterschiedliche gerinnungsmodulierende Medikamente, wie beispielsweise Heparine oder Acetylsalicylsäure im Rahmen der Notfallversorgung. Eine mögliche pathologische Veränderung der ursprünglichen Hämostaseologie könnte somit zu den Untersuchungszeitpunkten maskiert, oder verfälscht worden sein.

Zum anderen gibt es Hinweise, dafür dass eine verminderte Perfusion der Mikrozirkulation im Rahmen einer Ischämie-Reperfusionsreaktion, wie sie nach *OHCA* vorliegen kann, nicht isoliert durch die Aktivierung der Blutgerinnung und Ausbildung von Mikrothromben getrieben wird, sondern auch durch eine Leukozytenadhäsion (43) gefolgt von einer ödematösen Schwellung des Endothels und Interstitiums zustande kommt (39). Für den initialen Beginn dieser Kaskade spielen vor allem im Rahmen der Ischämie freigesetzte *Damage-associated molecular patterns* eine Rolle (122,123), welche Zellen des angeborenen Immunsystems und Endothelzellen aktivieren und konsekutiv für die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sorgen (124,125). Die Pathophysiologie dieser punktuellen systemischen Inflammation weist Analogien zu der in septischen Patienten auf (41), in welchen ebenfalls Mikrozirkulationsstörungen auftreten (63) und diese eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen (126).

In der Literatur werden nach *OHCA* als Folge dessen unterschiedlich stark ausgeprägte pathologische, prokoagulatorische Veränderungen der Hämostaseologie beschrieben (124,125,127,128) bis hin zu manifesten disseminierten, intravasalen Verbrauchskoagulopathien (129). Letzteres konnte in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht festgestellt werden. Abseits einer im Mittel über das physiologische Maß erhöhten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), welche am ehesten auf iatrogene Heparinalgaben zurückzuführen ist, sowie die in beiden Gruppen erhöhten D-Dimere Spiegel, lagen der Fibrinogenspiegel und die Thrombozytenzahl im Mittel im physiologischen Normbereich. Die erfassten Basiswerte der Gerinnung des

Kollektivs passen insgesamt zu den in der Literatur beschriebenen prokoagulatorischen Veränderungen (125,130). Insbesondere ließ sich ebenfalls ein signifikant erhöhter D-Dimere Spiegel bei verstorbenen Patienten nachweisen, passend zu den Untersuchungen von Szymanski et. al. (131). Gründe für das Ausbleiben einer manifesten Verbrauchskoagulopathie könnten eine suffizientere Infrastruktur und Rettungskette im Rettungswesen des untersuchten Krankenhauseinzugsgebietes sein, als auch der Studienausschluss von Personen ohne *ROSC*, in welchen die oben genannte Ischämie-Reperfusionreaktion, sowie endotheliale Aktivierung mutmaßlich ausgeprägter ist (123,132). Abschließend ist zu erwähnen, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien, die versuchten die Hämostaseologie durch Applikation von Lysetherapien zu adressieren, keinen Überlebensvorteil nach *OHCA* nachweisen konnten (133,134).

Letztlich bedarf es jedoch für eine abschließende Beurteilung und Charakterisierung der Zusammenhänge zwischen Veränderungen der sublingualen Mikrozirkulation und der Gerinnungsaktivität, nach initial überlebtem *OHCA*, weiterer Studien mit höheren Fallzahlen, sowie Studiendesigns welche ggf. applizierte gerinnungsaktive Substanzen berücksichtigen und für diese adjustieren. Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge könnte die Basis für individualisierte Therapieansätze selektierter Patientengruppen bilden.

4.3 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit weist unterschiedliche Limitationen auf. Zunächst ist die Anzahl eingeschlossener Patienten aufgrund des monozentrischen Studiendesigns limitiert. Des Weiteren kann die Exklusion einzelner Patienten während des Einschlusszeitraums, trotz Darstellung der Ausschlussgründe (vgl. Abb. 1), aufgrund der geringen Fallzahl ebenfalls einen Störfaktor darstellen, der möglicherweise zur Verzerrung der erhobenen Daten geführt hat. Weiterhin unterschieden sich Überlebende und Verstorbene Patienten signifikant in den Basischarakteristika hinsichtlich der Geschlechterverteilung, sowie tendenziell in ihrer Altersverteilung. Letztere ist jedoch hinsichtlich dieses primären Endpunktes in klinischen Studien nicht selten zu beobachten. Zudem kam es durch den bewussten Einschluss hämodynamisch instabiler Patienten teilweise zum frühen Versterben von Studienpatienten noch während des Datenerhebungszeitfensters. Hierdurch entstandene Zensuren in der Datenakquise und unterschiedliche Probandenzahlen zu den

Messzeitpunkten limitierten die statistischen Auswertungsmöglichkeiten und haben unter Umständen selbst Verzerrungen in den Resultaten verursacht. Ferner erfolgte keine Weiterverfolgung der inkludierten Patienten über die Entlassung aus dem Krankenhaus hinaus. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind somit nicht generalisierbar und bedürfen weiterer externer Validierung durch größere multizentrische Studien. Sie können jedoch als Basis für die Generierung neuer Hypothesen und das Design weiterer Studien fungieren.

Methodisch bestehen auch mögliche Limitationen durch die Anwendung der *SDF*-Mikroskopie. Diese stellt grundsätzlich eine der am besten evaluierten und empfohlenen Möglichkeiten zum Echtzeit Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation dar (73,74). Jedoch besteht eine verbliebene Möglichkeit für Störartefakte in den analysierten Videosequenzen, trotz sorgfältiger Anwendung der geltenden Expertenkonsensus Empfehlungen (73), sowie präanalytischer Materialselektion (75) (vgl. 2.5.2). Weiterhin wurden die selektionierten Videosequenzen, bis auf die Bestimmung des *MFI*, vollständig automatisiert mittels AVA Software Version 4.3c analysiert und ausgewertet, gemäß den Vorgaben des Herstellers. Die Vergleichbarkeit zu weiteren Studien, welche ältere Softwareversionen oder andere manuelle Auswertungsalgorithmen verwendeten, ist somit möglicherweise eingeschränkt. Jedoch war dies aufgrund der Auslieferung von Hardware und Software durch den Hersteller zum Zeitpunkt der Datenerhebung unumgänglich. Aktuellere publizierte Studien verwendeten ebenfalls die aufgeführte Softwareversion (116,119).

Des Weiteren wurde in dieser Studie gezielt die sublinguale Mikrozirkulation in Patienten nach *OHCA* untersucht. In der Literatur ist diese in Tierstudien nur bedingt repräsentativ für die Perfusion der Mikrozirkulation in anderen Organen oder Bestandteilen (135,136), weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar auf andere Organsysteme sind. Die Beschränkung auf diesen Bereich der Mikrozirkulation erfolgte jedoch bewusst aufgrund der im Vergleich einfachen Zugänglichkeit bei gegebenem klinischem Setting in kritisch kranken Patienten und im Hinblick auf die klinische Fragestellung dieser Studie.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend wiesen Patienten mit *ROSC* nach außerklinischer Reanimation unabhängig ihres Outcomes eine kompromittierte sublinguale Mikrozirkulation auf, welche sich im kurzen zeitlichen Verlauf stabilisierte, jedoch weiterhin pathologische Veränderungen zeigte. PPV_{small} 6 Stunden nach Hospitalisierung war signifikant höher in Patienten mit günstigem klinischem Verlauf und wies im untersuchten Patientenkollektiv eine ähnlich gute prädiktive Wertigkeit, wie das Serumlaktat unmittelbar zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nach *OHCA* auf. Insgesamt lässt sich aus diesen Ergebnissen ableiten, dass ein kontinuierliches Monitoring der sublingualen Mikrozirkulation zusätzliche prognostische Informationen im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung von Patienten nach *OHCA* liefern könnte. Weiterhin stellen die erhobenen Parameter möglicherweise künftig therapeutische Zielgrößen zur Optimierung der Hämodynamik und des klinischen Verlaufs dar.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Hämostaseologie und sublingualer Mikrozirkulation ließen sich auf Basis der Daten keine eindeutigen pathophysiologischen Erkenntnisse ableiten. Dies ist jedoch möglicherweise durch die aufgeführten Limitationen und das Studiendesign zu begründen. Zur besseren Aufklärung über die Zusammenhänge bedarf es künftig am ehesten einer höheren Fallzahl, einer Subgruppierung der mutmaßlichen Ätiologie des *OHCA*, sowie weiterer Parameter der Hämostase. Es ist nicht auszuschließen das ggf. ein individualisiertes Gerinnungsmanagement nach *OHCA*, angepasst an zugrundeliegende Auslöser, sowie die sublinguale Mikrozirkulation, möglicherweise prognostische Relevanz in spezifischen Patientengruppen besitzt.

5 Danksagung

Die Anfertigung dieser Arbeit wäre mir ohne die Mithilfe und den Beistand mehrerer Personen in dieser Form nicht möglich gewesen.

Zunächst möchte ich Prof. Ralf Westenfeld für die Konzeption der Studie und Überlassung der Fragestellung, sowie für seine Betreuung, konstruktive Kritik und Mitwirken danken.

Weiterhin will ich Dr. Fabian Voß meinen außerordentlichen Dank aussprechen, welcher die Studie mitkonzipierte, mich eng bei der Durchführung im klinischen Alltag begleitete und auch nach abgeschlossener Datenerhebung jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte, sowie mir allzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Auch die erfolgreiche gemeinsame Veröffentlichung von Ergebnissen dieser Arbeit wäre ohne sein Mitwirken nicht möglich gewesen.

Des Weiteren danke ich an dieser Stelle Prof. Christian Jung, PD Raphael Bruno, sowie den Mitarbeitern von Microvision Medical, welche die notwendige Hardware zur Durchführung des Projekts bereitstellten und für Rückfragen jederzeit zur Verfügung standen. Ein außerordentlicher Dank gilt zudem dem ärztlichen und pflegerischen Personal der interdisziplinären, internistischen Intensivstationen MI1 und MI2 der MNR-Klinik während des Zeitraums der Datenerhebung, welche mich zeitnah über neu aufgenommene Patienten informierten.

Prof. Malte Kelm möchte ich für die Möglichkeit danken, dass diese Studie an seiner Klinik durchgeführt werden konnte. Ein weiterer Dank gilt Prof. Julia Szendrödi, welche als Co-Betreuerin ebenfalls allzeit für mich ansprechbar war. Zudem möchte ich Prof. Amin Polzin und PD Christian Buchbender für die Übernahme der Betreuung im Verlauf und den gemeinsamen Abschluss dieser Arbeit danken.

Schließlich will ich meiner Familie, meiner Partnerin und meinen Freunden außerordentlich danken, dass sie immer Verständnis für meine Rufbereitschaft während der Datenakquise hatten und mich während der Anfertigung dieser Arbeit immer wieder motiviert haben. Ich bin dankbar dafür, dass diese Personen ein Bestandteil meines Lebens sind.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

References

1. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991;84(2):960–75.
2. Myat A, Song K-J, Rea T. Out-of-hospital cardiac arrest: current concepts. *The Lancet* 2018;391(10124):970–9.
3. Gräsner J-T, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. Best practice & research. *Clinical anaesthesiology* 2013;27(3):293–306.
4. Porzer M, Mrazkova E, Homza M, Janout V. Out-of-hospital cardiac arrest. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 2017;161(4):348–53.
5. Lopshire JC, Zipes DP. Sudden cardiac death: better understanding of risks, mechanisms, and treatment. *Circulation* 2006;114(11):1134–6.
6. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation* 2014;132(13):1286–300.
7. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;81(11):1479–87.
8. Kiguchi T, Okubo M, Nishiyama C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the World: First report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation* 2020;152:39–49.

9. Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188–95.
10. Fischer, M., Wnent, J., Gräsner, J.-T., Seewald, S., Brenner, S., Jantzen, T., Bein, B., Bohn, A., Ristau, P., & die teilnehmenden Rettungsdienste am Deutschen Reanimationsregister. Öffentlicher Jahresbericht 2019 des Deutschen Reanimationsregisters: Außerklinische Reanimation 2019 2020.
11. Gräsner J-T, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020;148:218–26.
12. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E, Townsend N. Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart* 2016;102(24):1945–52.
13. Yan S, Gan Y, Jiang N, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24(1):61.
14. Dillenbeck E, Svensson L, Rawshani A, et al. Neurologic Recovery at Discharge and Long-Term Survival After Cardiac Arrest. *JAMA network open* 2024;7(10):e2439196.
15. Zumbrunn SK, Blatter R, Bissmann B, Amacher SA, Sutter R, Hunziker S. The prognosis after cardiac arrest: Evidence on the short- and long-term course. *Dtsch Arztebl int* 2025;122(7):173–9.
16. Blom MT, Beesems SG, Homma PCM, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest and use of automated external defibrillators. *Circulation* 2014;130(21):1868–75.
17. Hawkes C, Booth S, Ji C, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation* 2017;110:133–40.
18. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2021;47(4):369–421.
19. Rajajee V, Muehlschlegel S, Wartenberg KE, et al. Guidelines for Neuroprognostication in Comatose Adult Survivors of Cardiac Arrest. *Neurocrit Care* 2023;38(3):533–63.
20. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med* 2020;46(10):1803–51.

21. Martinell L, Nielsen N, Herlitz J, et al. Early predictors of poor outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care* 2017;21(1):96.
22. Neukamm J, Gräsner J-T, Schewe J-C, et al. The impact of response time reliability on CPR incidence and resuscitation success: a benchmark study from the German Resuscitation Registry. *Crit Care* 2011;15(6):R282.
23. Dell'Anna AM, Sandroni C, Lamanna I, et al. Prognostic implications of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study. *Ann Intensive Care* 2017;7(1):101.
24. Elmer J, Torres C, Aufderheide TP, et al. Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;102:127–35.
25. Qvist Kristensen L, van Tulder MW, Eiskjær H, Sørensen L, Wulff Risør B, Gregersen Oestergaard L. Cost of out-of-hospital cardiac arrest survivors compared with matched control groups. *Resuscitation* 2024;199:110239.
26. Kirsch K, Heymel S, Günther A, et al. Prognostication of neurologic outcome using gray-white-matter-ratio in comatose patients after cardiac arrest. *BMC Neurol* 2021;21(1):456.
27. Lopez Soto C, Dragoi L, Heyn CC, et al. Imaging for Neuroprognostication After Cardiac Arrest: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care* 2020;32(1):206–16.
28. Muhlhofer W, Szaflarski JP. Prognostic Value of EEG in Patients after Cardiac Arrest- An Updated Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(4):16.
29. Glimmerveen AB, Keijzer HM, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM, Hofmeijer J. Relevance of Somatosensory Evoked Potential Amplitude After Cardiac Arrest. *Front. Neurol.* 2020;11:335.
30. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in experimental medicine and biology* 2015;867:125–43.
31. Kim Y-J, Kim YH, Youn CS, et al. Different neuroprognostication thresholds of neuron-specific enolase in shockable and non-shockable out-of-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter observational study in Korea (the KORHN-PRO registry). *Crit Care* 2023;27(1):313.

32. Zimmerli M, Tisljar K, Balestra G-M, Langewitz W, Marsch S, Hunziker S. Prevalence and risk factors for post-traumatic stress disorder in relatives of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2014;85(6):801–8.
33. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation* 2008;118(23):2452–83.
34. Negovsky VA. The second step in resuscitation--the treatment of the 'post-resuscitation disease'. *Resuscitation* 1972;1(1):1–7.
35. Negovsky VA. Reprint of: The second step in resuscitation-the treatment of the post-resuscitation disease. *Resuscitation* 2012;83(10):1187–90.
36. Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med.* 1988;16(10):942–6.
37. Zhang D, Zhao S, Li N, Liu Z, Wang Y. An analysis of relevant factors influencing the prognosis of post cardiac arrest syndrome. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 2015;27(3):175–9.
38. Penketh J, Nolan JP. Post-Cardiac Arrest Syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2023;35(3):260–4.
39. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol* 2016;7(1):113–70.
40. Abela CB, Homer-Vanniasinkham S. Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury. *Pathophysiology* 2003;9(4):229–40.
41. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation* 2002;106(5):562–8.
42. Backer D de, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Vincent J-L. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004;147(1):91–9.
43. Adams JA. Endothelium and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2006;34(12 Suppl):S458–465.

44. Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning. *Heart Fail Rev* 2012;17(1):117–28.
45. Lüsebrink E, Binzenhöfer L, Adamo M, et al. Cardiogenic shock. *The Lancet* 2024;404(10466):2006–20.
46. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005;66(2):175–81.
47. Kim S-M, Kim S, Kim Y-J, Kim WY. Major Adverse Cardiovascular Events 1 Year After Discharge in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survivors. *Circulation* 2025;151(6):421–3.
48. Linde L, Beske RP, Meyer MAS, et al. Hemodynamic Characteristics and Prognostic Implication of Modified Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Shock Classification in Comatose Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Journal of the American Heart Association* 2025;14(1):e036659.
49. Nolan JP, Sandroni C, Andersen LW, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Resuscitation* 2022;172:229–36.
50. Lybeck A, Friberg H, Aneman A, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation* 2017;114:146–51.
51. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30(11):2126–8.
52. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif* 2020;49(1-2):143–50.
53. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014;69(7):777–84.
54. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MAMJ, oude Egbrink MGA. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2007;454(3):345–59.
55. Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest.* 1984;74(1):1–6.
56. Terglane J, Gerke V. Weibel-Palade bodies - secretory organelles at the interface of inflammation and hemostasis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2025;13:1624487.
57. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(8):1286–98.

58. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JAE. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(9):1541–7.
59. Grundmann S, Fink K, Rabadzhieva L, et al. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation* 2012;83(6):715–20.
60. White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *Journal of the neurological sciences* 2000;179(S 1-2):1–33.
61. Backer D de, Donadello K, Cortes DO. Monitoring the microcirculation. *J Clin Monit Comput* 2012;26(5):361–6.
62. Vellinga NAR, Boerma EC, Koopmans M, et al. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med.* 2015;43(1):48–56.
63. Backer D de, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98–104.
64. Soubihe Neto N, Almeida MCV de, Couto HdO, Miranda CH. Biomarkers of endothelial glycocalyx damage are associated with microvascular dysfunction in resuscitated septic shock patients. *Microvasc. Res.* 2024;154:104683.
65. Backer D de, Donadello K, Sakr Y, 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.
66. Wollborn J, Jung C, Göbel U, Bruno RR. Evaluation der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten Relevanz, praktische Möglichkeiten und wissenschaftliche Evidenz. *Der Anaesthesist* 2020;69(10):753–7.
67. Backer D de, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(3):250–4.
68. Kravitz MS, Lee JH, Shapiro NI. Cardiac arrest and microcirculatory dysfunction: a narrative review. *Current opinion in critical care* 2024;30(6):611–7.
69. Ince C. Physiology and technology for the ICU in vivo. *Crit Care* 2019;23(Suppl 1):126.
70. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine 2015 guidelines for post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2015;41(12):2039–56.

71. P. T. Goedhart, M. Khalilzada, R. Bezemer, J. Merza, and C. Ince. 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.
72. Zijlstra WG, Buursma A, Meeuwse-van der Roest WP. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin Chem* 1991;37(9):1633–8.
73. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, 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.
74. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care* 2016;20:35.
75. Massey MJ, Larochelle E, Najarro G, et al. The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *Journal of critical care* 2013;28(6):913–7.
76. Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PHJ, 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.
77. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *The Lancet* 1975;1(7905):480–4.
78. Edul VSK, 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.
79. Kanoore Edul VS, Ince C, Estenssoro E, et al. The Effects of Arterial Hypertension and Age on the Sublingual Microcirculation of Healthy Volunteers and Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *Microcirculation* 2015;22(6):485–92.
80. Hubble SMA, Kyte HL, Gooding K, Shore AC. Variability in sublingual microvessel density and flow measurements in healthy volunteers. *Microcirculation* 2009;16(2):183–91.
81. Donnino MW, Andersen LW, Giberson T, et al. Initial lactate and lactate change in post-cardiac arrest: a multicenter validation study. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1804–11.
82. Issa MS, Grossestreuer AV, Patel H, et al. Lactate and hypotension as predictors of mortality after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2021;158:208–14.

83. Donadello K, Favory R, Salgado-Ribeiro D, et al. Sublingual and muscular microcirculatory alterations after cardiac arrest: a pilot study. *Resuscitation* 2011;82(6):690–5.
84. 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.
85. Laurent I, Monchi M, Chiche J-D, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2110–6.
86. Fink K, Schwarz M, Feldbrügge L, et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care* 2010;14(3):R104.
87. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Hassager C, et al. Endothelial activation/injury and associations with severity of post-cardiac arrest syndrome and mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016;107:71–9.
88. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive Care Med* 2000;26(1):38–44.
89. Bruno RR, Schemmelmann M, Hornemann J, et al. Sublingual microcirculatory assessment on admission independently predicts the outcome of old intensive care patients suffering from shock. *Scientific reports* 2024;14(1):25668.
90. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock* 2010;33(4):387–91.
91. Wijntjens GW, Fengler K, Fuernau G, et al. Prognostic implications of microcirculatory perfusion versus macrocirculatory perfusion in cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK substudy. *European heart journal. Acute cardiovascular care* 2020;9(2):108–19.
92. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? *J Trauma* 2009;66(2):377–85.
93. Zhou B-C, Zhang Z, Zhu J-J, Liu L-J, Liu C-F. 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.
94. Maupain C, Bougouin W, Lamhaut L, et al. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J* 2016;37(42):3222–8.

95. Bae DH, Lee HY, Jung YH, et al. PROLOGUE (PROgnostication using LOGistic regression model for Unselected adult cardiac arrest patients in the Early stages): Development and validation of a scoring system for early prognostication in unselected adult cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2021;159:60–8.
96. Tsuchida T, Ono K, Takahashi M, et al. Simultaneous prognostic score validation in patients with out-of-hospital cardiac arrest by a post-hoc analysis based on national multicenter registry. *Scientific reports* 2024;14(1):18745.
97. Carrick RT, Park JG, McGinnes HL, et al. Clinical Predictive Models of Sudden Cardiac Arrest: A Survey of the Current Science and Analysis of Model Performances. *J Am Heart Assoc* 2020;9(16):e017625.
98. Dichman C, Wagner MK, Joshi VL, Bernild C. Feeling responsible but unsupported: How relatives of out-of-hospital cardiac arrest survivors experience the transition from hospital to daily life - A focus group study. *Nurs Open* 2021;8(5):2520–7.
99. Arnold RC, Parrillo JE, Phillip Dellinger R, et al. Point-of-care assessment of microvascular blood flow in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1761–6.
100. Tanaka S, Harrois A, Nicolai C, et al. Qualitative real-time analysis by nurses of sublingual microcirculation in intensive care unit: the MICRONURSE study. *Crit Care* 2015;19:388.
101. Omar YG, Massey M, Andersen LW, et al. Sublingual microcirculation is impaired in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2013;84(12):1717–22.
102. Koopmans M, Kuiper MA, Endeman H, et al. Microcirculatory perfusion and vascular reactivity are altered in post cardiac arrest patients, irrespective of target temperature management to 33 °C vs 36 °C. *Resuscitation* 2015;86:14–8.
103. Mahtani K, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Catalogue of bias: observer bias. *BMJ Evid Based Med* 2018;23(1):23–4.
104. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S8.
105. Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010;36(12):2004–18.
106. Uil CA den, Lagrand WK, van der Ent M, et al. Conventional hemodynamic resuscitation may fail to optimize tissue perfusion: an observational study on the effects

- of dobutamine, enoximone, and norepinephrine in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *PloS one* 2014;9(8):e103978.
107. Vincent J-L, Backer D de. Circulatory Shock. *N Engl J Med* 2013;369(18):1726–34.
108. Voß F, Karbenn M, Hoffmann T, et al. Sublingual microcirculation predicts survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Microcirculation* 2021;28(8):e12729.
109. Elbers PWG, Ozdemir A, Heijmen RH, et al. Microvascular hemodynamics in human hypothermic circulatory arrest and selective antegrade cerebral perfusion. *Critical care medicine* 2010;38(7):1548–53.
110. Elbers PWG, Craenen AJ, Driessen A, et al. Imaging the human microcirculation during cardiopulmonary resuscitation in a hypothermic victim of submersion trauma. *Resuscitation* 2010;81(1):123–5.
111. Krupičková P, Mlček M, Huptych M, et al. Microcirculatory blood flow during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation does not correlate with global hemodynamics: an experimental study. *J Transl Med* 2016;14(1):163.
112. Bergman R, Braber A, Adriaanse MA, van Vugt R, Tjan DHT, van Zanten ARH. Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(4):383–7.
113. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2021;384(24):2283–94.
114. Duranteau J, Backer D de, Donadello K, et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care* 2023;27(1):190.
115. Krupičková P, Mormanová Z, Bouček T, Belza T, Šmalcová J, Bělohávek J. Microvascular perfusion in cardiac arrest: a review of microcirculatory imaging studies. *Perfusion* 2018;33(1):8–15.
116. Chalkias A, Laou E, Mermiri M, et al. Microcirculation-guided treatment improves tissue perfusion and hemodynamic coherence in surgical patients with septic shock. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2022;48(6):4699–711.
117. Zheng G, He F, Xu J, et al. The Selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 Mitigates Post-resuscitation Myocardial Dysfunction and Improves Survival in a Rat Model of Cardiac Arrest and Resuscitation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2023;37(3):423–33.

118. Liang L, Zhang G, Li H, et al. Combined Therapy With Polyethylene Glycol-20k and MCC950 Preserves Post-Resuscitated Myocardial Function in a Rat Model of Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation. *J Am Heart Assoc* 2021;10(9):e019177.
119. Bruno RR, Wollborn J, Fengler K, et al. Direct assessment of microcirculation in shock: a randomized-controlled multicenter study. *Intensive Care Med* 2023;49(6):645–55.
120. Damiani E, Ince C, Scorcella C, 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.
121. Hilty MP, Akin S, Boerma C, et al. Automated Algorithm Analysis of Sublingual Microcirculation in an International Multicenter Database Identifies Alterations Associated With Disease and Mechanism of Resuscitation. *Crit Care Med*. 2020;48(10):e864-e875.
122. Liaw PC, Ito T, Iba T, Thachil J, Zeerleder S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev* 2016;30(4):257–61.
123. Arnalich F, Menéndez M, Lagos V, et al. Prognostic value of cell-free plasma DNA in patients with cardiac arrest outside the hospital: an observational cohort study. *Crit Care* 2010;14(2):R47.
124. Wada T, Gando S, Mizugaki A, et al. Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome--fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction. *Thromb Res* 2013;132(1):e64-9.
125. Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):21–8.
126. Sakr Y, Dubois M-J, Backer D de, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825–31.
127. Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation* 1995;92(9):2572–8.

128. Weidman JL, Shook DC, Hilberath JN. Cardiac resuscitation and coagulation. *Anesthesiology* 2014;120(4):1009–14.
129. Wada T, Gando S, Ono Y, et al. Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thromb J* 2016;14:43.
130. Wada T. Coagulofibrinolytic Changes in Patients with Post-cardiac Arrest Syndrome. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:156.
131. Szymanski FM, Karpinski G, Filipiak KJ, et al. Usefulness of the D-dimer concentration as a predictor of mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2013;112(4):467–71.
132. Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, et al. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation* 2012;83(12):1451–5.
133. Böttiger Bernd W., Arntz Hans-Richard, Chamberlain Douglas A., et al. Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2008;359(25):2651–62.
134. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002;346(20):1522–8.
135. Zhao S, Yang Z, Sun P, et al. Conjunctival microcirculation is associated with cerebral cortex microcirculation in post-resuscitation mild hypothermia: A rat model. *Microcirculation* 2020;27(3):e12604.
136. Verdant CL, Backer D de, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: A quantitative analysis. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2875–81.