

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der sublingualen Mikrozirkulation mittels  
Sidestream Dark Field-Technik in der PACU

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Marjatta Kauppi

aus Helsinki, Finnland

Datum der Promotion: 26.06.2022

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....  | 4  |
| TABELLENVERZEICHNIS.....   | 5  |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....   | 6  |
| ABSTRACT .....   | 8  |
| ABSTRACT.....  | 9  |
| 1) EINLEITUNG.....   | 10 |
| 1.1) DIE MIKROZIRKULATION .....  | 10 |
| 1.1.1) <i>Anatomie und Physiologie der Mikrozyrkulation</i> .....            | 10 |
| 1.1.2) <i>Die Regulation der Mikrozyrkulation</i> .....                      | 10 |
| 1.1.3) <i>Bedeutung der Mikrozyrkulation in der Pathogenese</i> .....        | 11 |
| 1.2) UNTERSUCHUNG DER MIKROZIRKULATION .....                                 | 15 |
| 1.2.1) <i>Intravitalmikroskopie</i> .....                                    | 15 |
| 1.2.2) <i>Orthogonal polarization spectral imaging</i> .....                 | 15 |
| 1.2.3) <i>Sidestream Dark Field Imaging</i> .....                            | 16 |
| 1.2.4) <i>Incident Dark Field Imaging</i> .....                              | 16 |
| 1.3) THERAPIEANSÄTZE BEI MIKROZIRKULATIONSSTÖRUNGEN.....                     | 17 |
| 1.3.1) <i>Bluttransfusion</i> .....  | 17 |
| 1.3.2) <i>Volumentherapie</i> .....  | 17 |
| 1.3.3) <i>Vasoaktive Medikamente</i> .....                                   | 18 |
| 1.3.4) <i>Experimentelle Ansätze</i> .....                                   | 19 |
| 1.4) POSTOPERATIVE ÜBERWACHUNG .....   | 19 |
| 1.4.1) <i>Risikofaktoren für postoperative Komplikationen</i> .....          | 20 |
| 1.5) FRAGESTELLUNG .....   | 22 |
| 2) MATERIAL UND METHODEN.....  | 23 |
| 2.1) AUSWAHL DER PATIENTEN .....   | 23 |
| 2.2) VERSUCHSAUFBAU .....  | 23 |
| 2.2.1) <i>Aufbau und Funktionsweise des Microscan Videomikroskopes</i> ..... | 23 |
| 2.2.2) <i>Messung am Patienten</i> .....                                     | 24 |
| 2.2.3) <i>Analyse der Aufnahmen mit AVA 3.0- Software</i> .....              | 26 |
| 2.3) ERHOBENE PARAMETER.....   | 27 |
| 2.3.1) <i>Patientenfragebogen und Akteneinsicht</i> .....                    | 27 |
| 2.3.2) <i>Parameter der Mikrozyrkulation</i> .....                           | 28 |
| 2.4) STATISTISCHE AUSWERTUNG .....   | 29 |
| 3) ERGEBNISSE.....   | 31 |
| 3.1) BIOMETRISCHE PATIENTENDATEN UND PROZESSPARAMETER.....                   | 31 |
| 3.2) MIKROZIRKULATION UND POSTOPERATIVE MORBIDITÄT .....                     | 38 |
| 3.3) MIKROZIRKULATION IN KORRELATION ZUR SCHMERZINTENSITÄT .....             | 41 |
| 3.3) ASA-KLASSIFIKATION ALS PRÄDIKTIVER PARAMETER DER MORBIDITÄT .....       | 46 |
| 4) DISKUSSION .....  | 48 |
| 4.1) DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....  | 48 |
| 4.1.1) <i>Mikrozyrkulation und postoperative Komplikationen</i> .....        | 49 |
| 4.1.2) <i>Mikrozyrkulation und Schmerzen</i> .....                           | 50 |
| 4.1.3) <i>ASA-Klassifikation als prognostischer Parameter</i> .....          | 51 |
| 4.2) DISKUSSION DER METHODE .....  | 52 |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.2.1) <i>Patientenkollektiv</i> .....                            | 52        |
| 4.2.2) <i>SDF Imaging: Durchführung und Einschränkungen</i> ..... | 53        |
| 4.2.3) <i>Auswertung/AVA©- Software</i> .....                     | 55        |
| 4.2.4) <i>Parameter der Mikrozirkulation</i> .....                | 56        |
| 4.3) <b>AUSBLICK</b> .....  | 57        |
| <b>5) ZUSAMMENFASSUNG</b> .....                                   | <b>58</b> |
| <b>6) LITERATURVERZEICHNIS</b> .....                              | <b>60</b> |
| <b>7) EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....                      | <b>69</b> |
| <b>8) LEBENS LAUF</b> .....                                       | <b>70</b> |
| <b>9) DANKSAGUNG</b> .....  | <b>74</b> |

# Abbildungsverzeichnis

|                      |   |    |
|----------------------|---|----|
| <b>Abbildung 1:</b>  | Mechanismen des Shuntings.....                          | 14 |
| <b>Abbildung 2:</b>  | Numeric rating scale.....                               | 20 |
| <b>Abbildung 3:</b>  | Prinzip der SDF- Technik.....                           | 24 |
| <b>Abbildung 4:</b>  | Messung der Mikrozirkulation am Patienten.....          | 25 |
| <b>Abbildung 5:</b>  | Darstellung mittels Boxplot.....                        | 30 |
| <b>Abbildung 6:</b>  | Altersverteilung der Patienten.....                     | 31 |
| <b>Abbildung 7:</b>  | Mittelwerte für MFI und TVD nach Geschlecht.....        | 34 |
| <b>Abbildung 8:</b>  | Mittelwerte für MFI und TVD nach Altersgruppen.....     | 35 |
| <b>Abbildung 9:</b>  | Mittelwerte für MFI und TVD nach ASA- Klasse.....       | 35 |
| <b>Abbildung 10:</b> | Mittelwerte für MFI und TVD mit/ohne Diabetes.....      | 36 |
| <b>Abbildung 11:</b> | Mittelwerte für MFI und TVD mit/ohne Hypertonus.....    | 36 |
| <b>Abbildung 12:</b> | Mittelwerte für MFI und TVD nach BMI.....               | 37 |
| <b>Abbildung 13:</b> | Mittelwerte für MFI und TVD mit/ohne Nikotinabusus..... | 37 |
| <b>Abbildung 14:</b> | MFI und postoperativer Verlauf.....                     | 40 |
| <b>Abbildung 15:</b> | TVD und postoperativer Verlauf.....                     | 40 |
| <b>Abbildung 16:</b> | MFI der kleinen Gefäße nach Schmerzintensität.....      | 43 |
| <b>Abbildung 17:</b> | MFI aller Gefäße nach Schmerzintensität.....            | 43 |
| <b>Abbildung 18:</b> | TVD der kleinen Gefäße nach Schmerzintensität.....      | 44 |
| <b>Abbildung 19:</b> | TVD aller Gefäße nach Schmerzintensität.....            | 45 |
| <b>Abbildung 20:</b> | Häufigkeit von Komplikationen nach ASA- Klasse.....     | 47 |

# Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b> ASA- Klassifikation.....                             | 21 |
| <b>Tabelle 2:</b> Patienteneigenschaften und Vorerkrankungen.....      | 32 |
| <b>Tabelle 3:</b> Prozessparameter.....                                | 33 |
| <b>Tabelle 4:</b> Mikrozirkulation und postoperativer Verlauf.....     | 39 |
| <b>Tabelle 5:</b> Verteilung der Patienten nach Schmerzintensität..... | 41 |
| <b>Tabelle 6:</b> Schmerzintensität und Mikrozirkulation.....          | 42 |
| <b>Tabelle 7:</b> Postoperative Komplikationen nach ASA-Klasse.....    | 46 |

# Abkürzungsverzeichnis

|                  |   |
|------------------|---|
| ASA              | American Society of Anesthesiologists               |
| ATP              | Adenosintriphosphat                                 |
| AVA              | automated vascular analysis                         |
| BMI              | body mass index                                     |
| CEPOD            | Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death |
| DVD              | Digital Versatile Disc                              |
| ECMO             | extracorporeal membrane oxygenation                 |
| EKG              | Elektrokardiogramm                                  |
| HI               | Herzindex   |
| HVM              | handheld vital microscopy                           |
| IDF              | incident dark field illumination                    |
| LED              | light-emitting diode                                |
| MAP              | mittlerer arterieller Druck                         |
| MFI              | microvascular flow index                            |
| µm               | Mikrometer  |
| mmHg             | Millimeter Quecksilbersäule                         |
| MPEG             | Moving Picture Experts Group                        |
| nm               | Nanometer   |
| NO               | Stickstoffmonoxid                                   |
| NRS              | numeric rating scale                                |
| OP               | Operation   |
| OPS              | orthogonal polarisation spectral imaging            |
| pCO <sub>2</sub> | Kohlendioxidpartialdruck                            |
| PACU             | post anesthesia care unit                           |
| PPV              | proportion of perfused vessels                      |
| PVD              | perfused vessel density                             |
| QM               | Qualitätsmanagement                                 |
| SDF              | sidestream dark field                               |
| SPSS             | Statistical Package for the Social Sciences         |

|      |                                     |
|------|-------------------------------------|
| SvO2 | gemischt-venöse Sauerstoffsättigung |
| TVD  | total vessel density                |
| VHS  | Video-Home-System                   |

## Abstract

**Einleitung:** Die Mikrozirkulation spielt eine entscheidende Rolle in vielen physiologischen Vorgängen des menschlichen Organismus. Sie ist zuständig für den Transport von Nährstoffen und Sauerstoff an die Zielzellen und hat Auswirkungen auf den Temperatur- und Flüssigkeitshaushalt sowie auf die Immunantwort. Viele Erkrankungen gehen mit Veränderungen in der Mikrozirkulation einher. In der Folge kommt es zu pathologischen Veränderungen, wie z.B. Entzündungen und Infektionen. Schwere Krankheitsbilder wie Sepsis und septischer Schock sind mit einer gestörten Mikrozirkulation assoziiert und bei zunehmender Ausprägung und Dauer dieser Veränderungen nehmen Morbidität und Mortalität zu. Da die bildgebende Untersuchung der Mikrozirkulation bislang kaum eine Rolle im klinischen Alltag spielt, können Veränderungen der Mikrozirkulation nur klinisch vermutet werden. Somit kann die Dynamik dieser Veränderungen in der Versorgung der Patienten nicht berücksichtigt werden und ein therapeutisches Eingreifen anhand von Mikrozirkulationsveränderungen ist nicht möglich.

**Methode:** In der vorliegenden Arbeit wurde die sublinguale Mikrozirkulation von 60 Patienten postoperativ im Aufwachraum untersucht. Die Untersuchungen erfolgten mittels Sidestream Dark Field Imaging (SDF Videomikroskopie). Nach Aufnahme der Daten wurden diese mit Hilfe einer Analyse-Software ausgewertet und die Ergebnisse mit dem postoperativen Krankheitsverlauf des jeweiligen Patienten verglichen. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen postoperativen Schmerzen und Qualität der Mikrozirkulation untersucht.

**Ergebnisse:** Es konnte eine ausreichende Qualität der Messung auch bei wachen Patienten erzielt werden. Im Vergleich zu Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf, konnte bei Patienten mit schwerwiegenden postoperativen Komplikationen eine in der Tendenz beeinträchtigte Mikrozirkulation beobachtet werden. Ähnliche Veränderungen der Mikrozirkulation ergaben sich auch bei starken Schmerzen. Da diese Befunde jedoch nicht statistisch signifikant waren, konnten die in der frühen postoperativen Phase erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit den Zusammenhang von Mikrozirkulationsstörungen und schweren Krankheitsbildern, der in vorangegangenen Studien beschrieben wurde, nicht bestätigen.

**Schlussfolgerung:** Die Untersuchung der Mikrozirkulation in frühen Krankheitsstadien, wie z.B. an postoperativen Patienten bedarf weiterer Forschung. Die SDF- Videomikroskopie stellt eine geeignete Methode für Studien dar und sollte weitere Anwendung finden.

## Abstract

**Purpose:** The microcirculation is an essential part of various physiological processes in the human organism: it is responsible for the transport of nutrients and oxygen to the target cells and has an impact on the temperature and fluid balance as well as the immune response. Many diseases are accompanied by disturbances of the microcirculation, resulting in pathological processes, such as inflammation and infection. Several severe medical conditions, e.g. sepsis and septic shock are associated with a disturbed microcirculation and with increasing severity and duration of these changes, there is an increase in morbidity and mortality. Since the analysis of the microcirculation using sophisticated devices is not yet part of routine monitoring of patients, changes in microcirculation can only be assumed clinically. Therefore, the dynamics of these changes cannot be taken into account in the care of the patients and therapeutic interventions based on microcirculatory changes are not possible.

**Methods:** In the present study the sublingual microcirculation of 60 patients was examined postoperatively in the PACU. The measurements were carried out with a video microscope based on Sidestream dark field (SDF) technology. After recording the data, it was analyzed with the help of semi-automated software and the results were compared to the postoperative course in the respective patient. In addition, the correlation between postoperative pain and quality of the microcirculation was investigated.

**Results:** A sufficient quality of measurement was achieved in all patients, also in those patients, who were fully awake. In patients with severe postoperative complications, a trend towards impaired microcirculation could be observed, when compared to patients with an uncomplicated course. Similar changes in the microcirculation were observed in patients with severe pain. However, because of the lack of statistically significant findings, the results of this study in the early postoperative phase could not confirm the relationship between microcirculatory disorders and critical illness found in previous studies.

**Conclusion:** Monitoring of the microcirculation at an early stage such as in postoperative patients requires further research. SDF- based microcirculatory studies seem to be feasible and should be further employed.

# 1) Einleitung

## 1.1) Die Mikrozirkulation

### 1.1.1) Anatomie und Physiologie der Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation umfasst die Durchblutung in den kleinsten Gefäßen mit einem Durchmesser von weniger als 100 µm. Bei diesen Gefäßen handelt es sich um Arteriolen, Venolen und Kapillaren, die für die Zellatmung des umgebenen Gewebes zuständig sind (1). Die Grundeinheit der Mikrozirkulation ist die präkapilläre Arteriole, die das Blut zu einer oder mehreren Kapillaren speist, von wo es dann weiter in die postkapillären Venolen abfließt. Die kleinsten Kapillaren haben eine Größe von nur 5-10 µm, und können somit kleiner sein als der Durchmesser von Erythrozyten (7-8 µm) und Leukozyten (8-15 µm) (2). Die Zellen müssen sich verformen, um dieses Hindernis zu passieren. Alle Blutgefäße sind von Endothelzellen ausgekleidet. Die Mikrogefäße verschiedener Organe zeigen Unterschiede in der Anzahl und Länge der Gefäße, in der Größe und Anzahl der arterio-venösen Shunts und in der Fenestrierung sowie im Rezeptorprofil des Endothels. Obwohl die Mikrogefäße funktionell ein Organ bilden, so sind sie dennoch eine sehr heterogene Einheit (3). Die Mikrozirkulation ist zuständig für den Transport von Sauerstoff und Nährstoffen sowie Hormonen innerhalb des Zielgewebes und sie hat eine wichtige Funktion in der Hämostase und bei Immunreaktionen (4).

### 1.1.2) Die Regulation der Mikrozirkulation

Im Gegensatz zu den mittelgroßen und großen Gefäßen, deren Konstriktion und Dilatation größtenteils durch das autonome Nervensystem gesteuert werden, wird die Mikrozirkulation durch metabolische, neurohumorale und myotone Reize reguliert. Auch viskoelastische Eigenschaften des Blutes, sowie hämorheologische Eigenschaften der Blutzellen beeinflussen die Mikrozirkulation (1,5). Diese Faktoren führen zu Veränderungen des Gefäßwiderstandes in den präkapillären Arteriolen, die den Blutfluss regulieren. So geht man zum Beispiel davon aus, dass ein erniedrigter intrazellulärer Sauerstoffpartialdruck in den Endothelzellen zur Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Prostazyklin und in Folge zu einer Gefäßdilatation führt. Dieser Mechanismus dient der Sicherstellung eines ausreichenden Sauerstoffangebots zur Produktion von Adenosintriphosphat

(ATP). Neben Sauerstoff haben auch u.a. Hormone und Wachstumsfaktoren einen Einfluss auf den Tonus der kleinsten Gefäße (5). Es gibt verschiedene Wege, über die die Endothelzellen auf diese relevanten Einflüsse reagieren: bei der autokrinen Sekretion bewirken die jeweiligen Substanzen eine Reaktion in der sie absondernden Zelle selber, bei der parakrinen Sekretion wirken sie auf andere Zellen in der Umgebung. Um eine einheitliche Reaktion mehrerer Zellen zu ermöglichen, können die Endothelzellen Signale über „gap junctions“- Kanäle an benachbarte Zellen weiterleiten, um synchronisierte Änderungen des Membranpotentials in mehreren Zellen zu bewirken (5,6).

Eine weitere Möglichkeit der Regulierung der Mikrozirkulation bei unzureichendem Sauerstoffangebot im Gewebe besteht in der Umleitung des Blutes über arteriovenöse Shunts. Der Transport von Sauerstoff aus dem Hämoglobin zu den Zielzellen im gesunden Gewebe erfolgt in den Arteriolen und Kapillargefäßen durch Diffusion und Konvektion (= Blutfluss). Diese beiden Mechanismen stellen eine gleichmäßige Oxygenierung der Zellen sicher (7).

### **1.1.3) Bedeutung der Mikrozirkulation in der Pathogenese**

Pathologische Veränderungen der Mikrozirkulation sind bei chronischen Krankheiten, wie z.B. Diabetes, Hypertonus und Übergewicht sowie auch bei schweren akuten Zuständen wie Schock und Sepsis beschrieben worden. Diese Veränderungen können sowohl funktioneller (Shunts, Abnahme der Gefäßdichte) als auch struktureller Art (u.a. eine erhöhte Permeabilität) sein (8).

Ein arterieller Hypertonus geht mit einer reduzierten Mikrozirkulation im Sinne einer Abnahme der Gefäßdichte (density) einher. In der Niere führt sie zu einer Abnahme der Autoregulation der Gefäße, zu einer erhöhten Vasokonstriktion und zu Veränderungen der Endothelfunktion (9–11). Auch Diabetes führt zu Veränderungen der Mikrozirkulation. Studien am Tiermodell sowie an Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus konnten u.a. eine geringere Gefäßdichte, eine zunehmende Gefäßpermeabilität und Schäden der Glykokalix nachweisen. Diese Veränderungen manifestieren sich früh im Krankheitsverlauf: in einer Studie mit 68 Kindern mit Typ 1-Diabetes und 102 gesunden Kindern konnte bereits wenige Jahre nach der Diagnose eines Typ 1-Diabetes eine eingeschränkte Mikrozirkulation im Sinne einer herabgesetzten Vasodilatation als Reaktion auf thermische oder medikamenteninduzierte Reize im Vergleich zu gesunden Kindern nachgewiesen werden (8,12–14).

Bei Vorliegen von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus beim selben Patienten sind die mikrozirkulatorischen Veränderungen und das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses deutlich ausgeprägter als bei einem Patienten mit nur einer dieser Diagnosen (15).

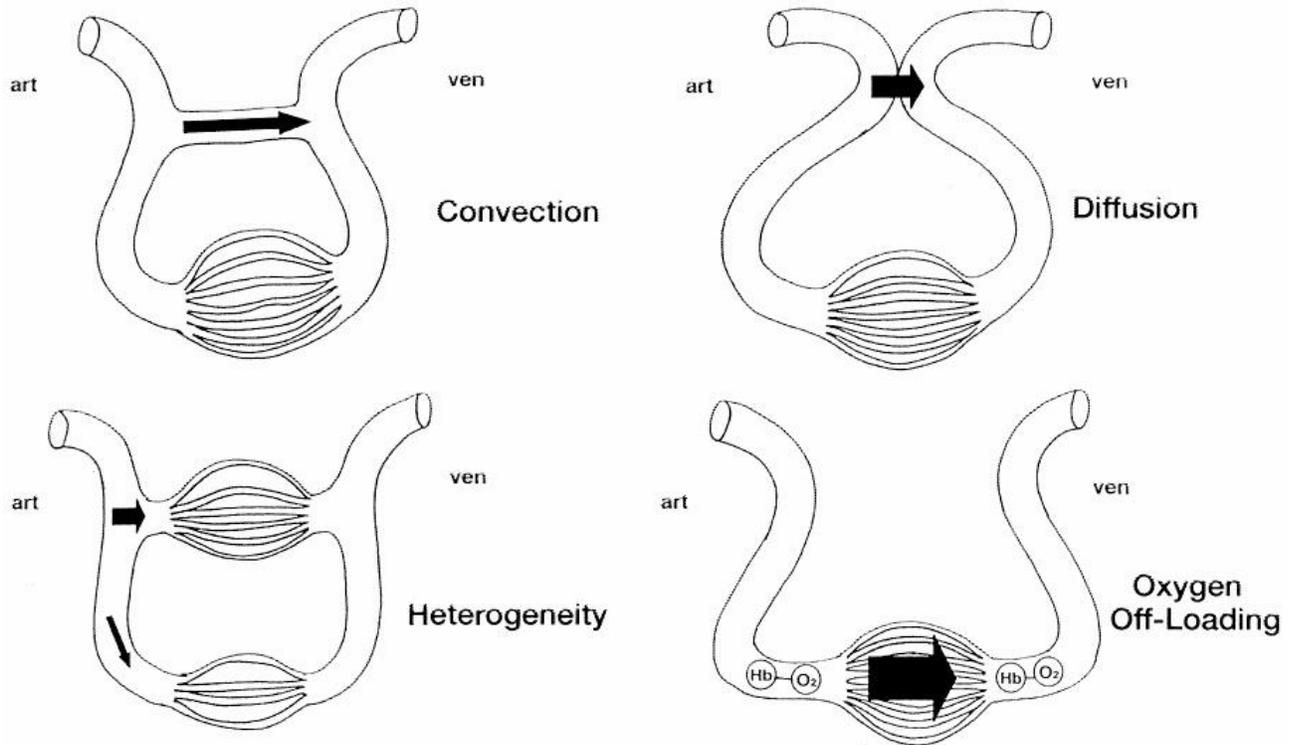
Die Auswirkung von Übergewicht auf die Mikrozirkulation ist nicht eindeutig geklärt. Einerseits konnte nachgewiesen werden, dass Übergewicht mit einem body mass index über 30 mit einer beeinträchtigten Mikrozirkulation einhergeht (16,17). Andererseits konnten in einer Studie zur Mikrozirkulation bei kardiochirurgischen Operationen keine Unterschiede im Ausmaß von Mikrozirkulationsstörungen zwischen der Gruppe von Normalgewichtigen und der von adipösen Patienten ohne weitere metabolische Erkrankungen nachgewiesen werden. Die postoperative Normalisierung der Mikrozirkulation zeigte keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (18). Auch bei der Wundheilung ist die Mikrozirkulation von entscheidender Bedeutung. Die im Alter abnehmende Mikrozirkulation trägt zu einem erhöhten Risiko für Wundheilungsstörungen bei. Die Mikrozirkulation der Haut ist bei 70-jährigen Patienten um 40% geringer als in der Altersgruppe der 20-jährigen. Die Mikrozirkulation beeinflusst den Temperatur- und Flüssigkeitshaushalt, den Transport von Nährstoffen und Sauerstoff sowie Immunantwort und Gewebepfusion, alles entscheidende Faktoren für die postoperative Wundheilung (19).

Am eindrucklichsten manifestieren sich die pathologischen Veränderungen der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten. Veränderungen der Mikrozirkulation sind hier in vielen Fällen von makrozirkulatorischen Parametern, wie dem arteriellen Blutdruck, der Herzfrequenz und dem Herzindex (HI) entkoppelt. Diese Werte dienen im klinischen Alltag der Kreislaufüberwachung des Patienten. Trotzdem kann bei stabilen makrozirkulatorischen Werten die Mikrozirkulation und somit der Zellstoffwechsel erheblich gestört sein, z.B. im Sinne einer regionalen Hypoxie durch Perfusionsabnahme und Heterogenität der Durchblutung. Eine anhaltende Hypoxie kann zum Organversagen führen (20–22). Folgende Ursachen der Dissoziation zwischen Makro- und Mikrozirkulation wurden beschrieben: Heterogenität der Mikrozirkulation, Anämie und Hämodilution, ein durch Vasokonstriktion oder einen Gefäßverschluss behinderter Blutflusses und Ödeme (23).

Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass bei Hypoxie oder Ischämie neben Kapillaren mit

ausreichend Sauerstoff andere Kapillargebiete existieren, die schwer hypoxisch sind. Diese für Hypoxie besonders anfälligen Einheiten, die bei Sauerstoffmangel als erste leiden und sich auch langsamer erholen, nennt man die schwachen Einheiten der Mikrozirkulation (microcirculatory weak units). In einem Organ befinden sich diese schwachen Einheiten immer an der gleichen Stelle, unabhängig davon, durch welche Ursache der Sauerstoffmangel entsteht (7). Die Heterogenität der Sauerstoffverteilung und ein verminderter Blutfluss in der Mikrozirkulation konnten auch experimentell beim hämorrhagischen und hypovolämischen Schock sowie beim Endotoxinschock nachgewiesen werden. In diesen Belastungssituationen wird das Blut direkt über Shunts aus Arteriolen in die Venolen geleitet. Bei Versuchstieren wurden schwache Einheiten der Mikrozirkulation u.a. im Darm in den Zotten und in der Niere in der Rinde gefunden. Sie sind bei Hypoxie besonders gefährdet. Eine Ausnahme stellt die quergestreifte Muskulatur dar, hier gibt es diese gefährdeten Einheiten nicht. Diese experimentellen Befunde führten zur Erkenntnis der Shunt-Theorie bei Sepsis (7,24–27).

Vier verschiedene Mechanismen des Shunting sind beschrieben worden: Konvektion, Diffusion, Heterogenität der Durchblutung und eine mangelnde/zu langsame Hämoglobin-Extraktion aus dem Blut (s. Abbildung 1). Bei der pathologischen Konvektion handelt es sich um eine Umgehung der Mikrozirkulation über anatomische Anastomosen. Die Diffusion beschreibt den Übergang von Sauerstoff von Arteriolen in Venolen, welche direkt benachbart liegen (7,28,29). Anders als bei der physiologischen Konvektion und Diffusion wird bei den pathologischen Formen derselben die Mikrozirkulation umgangen und es folgt eine Hypoxie des abhängigen Gewebes. Die Heterogenität der Durchblutung stellt eine besonders bei Sepsis häufige Störung der Mikrozirkulation dar und beschreibt eine ungleiche Verteilung der Durchblutung von verschiedenen Gewebeeinheiten. Als vierten Mechanismus eines Shunts wird eine unzureichende Hämoglobin-Extraktion bei schnellem Blutfluss vermutet, wie sie z.B. bei hyperdynamen Kreislaufverhältnissen bei Sepsis auftreten kann. In diesem Fall ist während der Durchblutung die Geschwindigkeit der Abgabe von Sauerstoff an die Zielzellen nicht ausreichend (7,26,30–34).



**Abbildung 1: Mechanismen des Shuntings (7), Ince, Sinaasappel et al.(1999), Lizenznummer: 5045550924344**

Sämtliche Schockformen sind auch beim Menschen mit einer gestörten Mikrozirkulation vergesellschaftet. Beim hämorrhagischen Schock wurden für alle mikrozirkulatorischen Parameter pathologische Werte dokumentiert (35). Die Mikrozirkulation von Patienten im septischen Schock ist durch eine Hypoperfusion sowie eine Heterogenität der Durchblutung gekennzeichnet (36). In einer Studie mit 68 Patienten, die sich wegen einem akuten Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock in Behandlung auf der Intensivstation befanden, war eine gestörte Mikrozirkulation mit einer geringeren Überlebenschance positiv korreliert (37). Diese pathologischen Veränderungen sind als Folge des Krankheitsgeschehen z.B. bei Hypoxie oder Freisetzung von Endotoxinen zu sehen, tragen aber dann auch durch den anaeroben Stoffwechsel zur weiteren Verschlechterung des Krankheitsprozesses bei. Auf zellulärer Ebene ist bei allen Schockformen die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigt: es herrscht ein Mangel an notwendigen Substraten, die ATP-Produktion nimmt ab und die Zellatmung ist beeinträchtigt (38).

## **1.2) Untersuchung der Mikrozirkulation**

In den früheren Jahrzehnten war die Untersuchung und Beurteilung der Mikrozirkulation verlässlich nur durch eine invasive und aufwändige In-Vivo-Mikroskopie mit unhandlichen Geräten möglich. Seitdem die Bedeutung der Mikrozirkulation in der Pathophysiologie von mehreren, insbesondere intensivmedizinisch relevanten Krankheitsbildern, wie Schock, Sepsis und Organversagen in Studien belegt worden ist, ist auch der Bedarf für eine nicht-invasive und im klinischen Alltag einsetzbare Bildgebung zur Darstellung der Mikrozirkulation deutlich geworden.

### **1.2.1) Intravitalmikroskopie**

Die Intravitalmikroskopie wurde bereits in der ersten Hälfte des 20ten Jahrhunderts zur Darstellung von Gefäßen angewendet. Diese basiert auf der Durchleuchtung (Transillumination oder Epillumination) unter Verwendung von phosphoreszierenden Substanzen. Das Gewebe konnte durch ein Auflicht-Mikroskopie vergrößert und betrachtet werden (39). Als Gewebe eignete sich hierbei z.B. die Nagelfalz, da sie lichtdurchlässig ist oder der quergestreifte Muskel, jedoch nur im Rahmen von experimentellen Studien. Das Verfahren wurde nicht routinemäßig in der klinischen Arbeit eingesetzt (4).

### **1.2.2) Orthogonal polarization spectral imaging**

Die erste Generation der nicht-invasiven Messgeräte zur Darstellung der Mikrozirkulation basierte auf der Methode des Orthogonal Polarisation Spektral (OPS) Imaging. Die Aufnahmen können z.B. an der Lippe oder am Nagelbett erfolgen. Erstmals im Jahre 1999 vorgestellt, wird bei dieser Methode das zu untersuchende Gewebe mit Licht im Absorptionsspektrum des Hämoglobins (550 nm) beleuchtet und das im 90 ° Winkel (=orthogonal) zur Leuchtquelle reflektierte Licht aufgezeichnet. Mit Hilfe eines Filters werden die Erythrozyten abgebildet, da nur diese das Licht absorbieren. Die Aufnahmen erfolgen als Bilder oder Videosequenzen. Messparameter, wie Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten, funktionelle Kapillardichte und Gefäßdurchmesser werden dann offline mittels eines Bildanalysesoftware berechnet (40,41). Die OPS-Technik steht nicht mehr kommerziell zur Verfügung.

### **1.2.3) Sidestream Dark Field Imaging**

Beim Sidestream Dark Field Imaging handelt es sich um eine Weiterentwicklung des OPS. Sie kann bettseitig am Patienten durchgeführt werden. Die Technik basiert auf einer ringförmigen LED-Lichtquelle, dessen grünes Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm das Gewebe penetriert. Da dieses Licht dem isobestischen Punkt des Hämoglobins entspricht, in dem die Absorptionen des oxidierten und reduzierten Hämoglobins identisch sind, erfolgt die Darstellung unabhängig vom Oxygenierungsgrad. Die Mikrozirkulation wird abgebildet, indem das Licht vom Hämoglobin in den Erythrozyten absorbiert und von Leukozyten zerstreut wird. Die Aufnahmen werden durch eine vergrößernde Linse auf eine Videokamera projiziert; der Blutfluss durch die kleinsten Blutgefäße kann aufgezeichnet werden (1,42). Bettseitig ist es möglich, einen visuellen Eindruck der Flussgeschwindigkeit sowie der Gefäßdichte zu gewinnen. Für die anschließende Analyse der Videosequenzen wurden Consensus- Parameter definiert, die der vergleichbaren Auswertung von Studienergebnissen dienen (43). Die durch SDF gewonnene Bildqualität der sublingualen Mikrozirkulation hat eine höhere Auflösung und ist dem des OPS-Imaging überlegen (42).

### **1.2.4) Incident Dark Field Imaging**

Als aktuell neueste Methode zur Analyse der Mikrozirkulation gilt das Incident Dark Field (IDF) Imaging. Diese verfügt über eine optische Linse mit hoher Auflösung und einem Fokussiermechanismus. Dieses Messgerät ermöglicht durch technische Weiterentwicklungen, dass bis zu 30% mehr Kapillaren visualisiert werden können und die zu analysierende Fläche um das Dreifache größer ist als bei den Vorgängermodellen. Es hat auch ein geringeres Gewicht, welches der Handhabung zugutekommt (44,45). Neuerdings steht auch eine komplett automatisierte Analysesoftware namens MicroTools zur Verfügung, wodurch dem Untersucher die bisher notwendige, sehr zeit- und arbeitsaufwändige semi-automatische Analyse der Videosequenzen erspart bleibt. Es konnte belegt werden, dass die Ergebnisse der automatisierten, auf Algorithmen basierenden Analyse denen der manuellen Analyse entsprechen. Diese Entwicklungen ermöglichen eine einfachere bettseitige Analyse der Mikrozirkulation, welche auch im klinischen Alltag realisierbar wäre (46,47).

### **1.3) Therapieansätze bei Mikrozirkulationsstörungen**

Verschiedene Ansätze zur Rekrutierung einer gestörten Mikrozirkulation sind in Studien untersucht worden. Das Ziel dieser Rekrutierung besteht aus der Eröffnung möglichst vieler Kapillaren und einer Reduktion der Heterogenität der Durchblutung (38). Bislang steht keine optimale Therapie zur Verbesserung der Mikrozirkulation zur Verfügung. Es bedarf einer differenzierten Betrachtung bei der Auswahl des geeigneten Vorgehens für den individuellen Patienten unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes, der zugrunde liegenden Pathologie und des Krankheitsstadiums.

#### **1.3.1) Bluttransfusion**

Mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei anämischen Patienten erhofft man auch eine verbesserte Mikrozirkulation zu bewirken. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten richtet sich an dem Hämoglobinwert, den Vorerkrankungen, Risikofaktoren und der individuellen Kompensationsfähigkeit des Patienten sowie physiologischen Transfusionsstriggern, die auf eine anämische Hypoxie hinweisen. Hierzu zählen u.a. eine Tachykardie, eine Hypotension, ischämietypische EKG-Veränderungen, sowie Dyspnoe und eine unzureichende zentral- oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (48). Die direkte Beurteilung der Mikrozirkulation ist jedoch bislang nicht ein Faktor in der Entscheidungsfindung, ob ein Patient von einer Bluttransfusion profitiert. Studien zu diesem Zusammenhang kommen zu dem Ergebnis, dass nur bei eingeschränkter Mikrozirkulation eine Erythrozytengabe von Vorteil ist. Bei einer normalen Mikrozirkulation führt die Bluttransfusion sogar zu einer Abnahme dieser, unabhängig von der Hämoglobinkonzentration des Patienten (49,50).

#### **1.3.2) Volumentherapie**

Die Gabe von kristalloiden und kolloidalen Lösungen zur Verbesserung der Mikrozirkulation bedarf einer differenzierten Betrachtung: optimal eingesetzt führt sie zu einer Erholung der Mikrozirkulation, kann aber auf Grund vermehrter Ödeme und somit einer Verlängerung der Diffusionsstrecke auch negative Auswirkungen haben. Auch die Qualität der Mikrozirkulation vor Volumengabe spielt eine Rolle für das Ergebnis, so dass ein schlechterer Ausgangszustand der Mikrozirkulation zu einem größeren Vorteil durch eine Volumentherapie führt (51). Der Erfolg scheint auch abhängig vom

Krankheitsstadium zu sein. Bei einer Studie mit 60 septischen Patienten konnte ein Vorteil der Flüssigkeitstherapie mit Ringerlactat-Lösung und kolloidalen Lösungen in frühen Phasen (<24 Stunden) der Sepsis erzielt werden, nach 48 Stunden jedoch waren trotz verbesserter Makrozirkulation keine positiven Auswirkungen auf die Mikrozirkulation zu beobachten. Im Gegenteil: eine Volumentherapie ging in dieser späteren Phase eher mit einer Abnahme der Mikrozirkulation sowie erhöhten Laktatwerten einher (52).

### **1.3.3) Vasoaktive Medikamente**

Die Gabe von vasoaktiven Medikamenten zur Rekrutierung der Mikrozirkulation wurde in diversen Studien untersucht. Bei der Gabe von Vasopressoren zielt man auf eine verbesserte Gewebeperfusion, jedoch mit so geringer Dosierung wie möglich, um eine schädliche Vasokonstriktion zu vermeiden (51). Bei Patienten im septischen Schock führte eine Steigerung des arteriellen Mitteldruckes (MAP) mit Noradrenalin von ca. 65-70 mmHg auf 85 mmHg zu einer Abnahme an perfundierten Kapillaren. Dieses Phänomen war insbesondere bei Patienten zu beobachten, die bei einem MAP von 65 mmHg eine normale Dichte an perfundierten Kapillaren aufwiesen. Dies ist vermutlich auf die zunehmende Vasokonstriktion zurückzuführen (20). In einer weiteren Studie mit septischen Patienten verbesserte die Gabe von Noradrenalin bis zu einem MAP- Zielwert von 85-90 mmHg jedoch sowohl die Gefäßdichte als auch den Blutfluss der Mikrozirkulation (53). Bei Patienten im septischen Schock führte die kontinuierliche Infusion von Dobutamin zu einer erhöhten Anzahl an durchbluteten Kapillaren, unabhängig von Veränderungen der makrozirkulatorischen Parameter (54). In einer weiteren Studie mit septischen Patienten war die positive Wirkung von Dobutamin nur bei einem Teil der Patienten zu beobachten. Ausgeprägte Störungen der Mikrozirkulation wurden durch Dobutamin verbessert, Patienten mit besseren Ausgangswerten haben jedoch nicht von der Therapie profitiert (55). Hernandez et al. haben die Wirkung von Dobutamin bei Patienten im septischen Schock untersucht und konnten zwar eine Steigerung der Herzfrequenz, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des Herzindex feststellen, jedoch keinen Vorteil für die sublinguale Mikrozirkulation (56).

Weitere medikamentöse Ansätze sind u.a. die Gabe von Stickstoffmonoxid, Prostacyclin, Stickstoffmonoxid, Levosimendan und Milrinon (57–60). Eine 2019 durchgeführte Meta-Analyse zu septischen Patienten kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass zur Zeit keine verlässliche Wirksamkeit

von vasoaktiven Substanzen zur Rekrutierung der Mikrozirkulation festgestellt werden kann (61).

#### **1.3.4) Experimentelle Ansätze**

Mit dem Ziel, die Funktion der Mikrozirkulation aufrecht zu erhalten, wird an Ansätzen geforscht, die einen gezielten Schutz des Endothels bewirken sollen. Dies geschieht durch den Eingriff in die zelluläre Signalkaskade. Diese Kaskade wird bei Entzündungsprozessen und Veränderungen des Stoffwechsels, sowohl durch Eigenschaften von Krankheitserregern wie auch durch körpereigene Entzündungsmediatoren, in Gang gesetzt und kann zum Untergang der Endothelzellen führen (62).

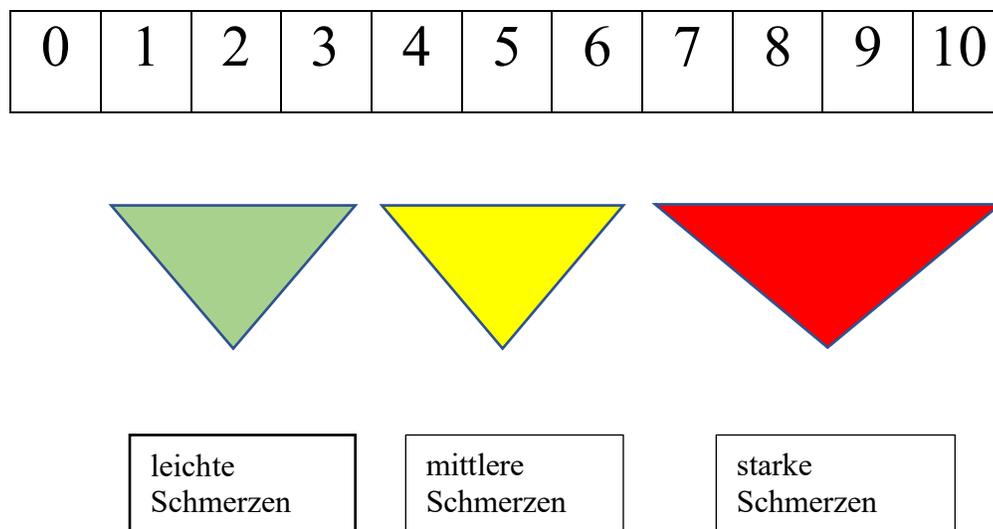
Mögliche Komponenten dieser Therapien sind u.a. Proteininhibitoren, die eine Regulierung der durch Sepsis ausgelösten Signalkaskaden bewirken. Mit weiteren Ansätzen versucht man eine Wiederherstellung von physiologischen Zytokinsuppressoren zu ermöglichen oder durch Therapie mittels Lipidmediatoren eine raschere Verbesserung einer Sepsis zu bewirken (62). Diese Ansätze finden jedoch im Moment noch keine breite Anwendung in der klinischen Praxis und bedürfen weiterer Forschung.

#### **1.4) Postoperative Überwachung**

Der Aufenthalt der Patienten im Aufwachraum (postoperative care unit= PACU) nach einer Operation dient der postoperativen Überwachung und der Minimierung von postoperativen Komplikationen. Bei einer unzureichenden Anzahl an Intensiv- und Überwachungsbetten können die Patienten überbrückend im Aufwachraum überwacht werden, bis auf einer geeigneten Station (Intensiv-, Überwachungs-, oder Normalstation) wieder Kapazitäten frei werden. Die Patienten können im Aufwachraum noch weiter stabilisiert werden, bevor sie auf eine Normalstation verlegt werden. Bei manchen Patienten kann erst im Aufwachraum entschieden werden, ob sie auf die Normalstation verlegt werden können oder eine intensivere Überwachung benötigen (63).

Bei der Verlegung nach einer Operation in den Aufwachraum sowie aus dem Aufwachraum auf die weiterversorgende Station muss auf eine vollständige und sorgfältige Übergabe geachtet werden, um eine optimale Patientensicherheit zu gewährleisten. Zur Überwachung im Aufwachraum gehören mindestens das Monitoring der Bewusstseinslage und der Vitalparameter Blutdruck, Herzfrequenz

und Sauerstoffsättigung sowie von Ein- und Ausfuhr. Auch die Körpertemperatur sollte überwacht werden. Bei manchen Patienten ist eine invasive Blutdruckmessung und/oder die Messung des zentralen Venendruckes notwendig. Die Patienten werden zu ihrem subjektiven Wohlbefinden und ihren Schmerzen, meist an Hand der numeric rating scale (NRS), befragt. Dieser beschreibt die Schmerzintensität auf einer Skala von 0-10; 0 entspricht hierbei der Schmerzfreiheit und 10 den stärksten vorstellbaren Schmerz. Weiter können die Werte in leichte Schmerzen (1-3), mittlere Schmerzen (4-6) und starke Schmerzen (7-10) eingeteilt werden (s. Abbildung 2) (64–67).



**Abbildung 2: Numeric rating scale**

Der Anästhesist/die Anästhesistin ist verantwortlich für die Überwachung des Patienten im Aufwachraum und muss Probleme in der postoperativen Phase erkennen und bei Bedarf beheben. Bei chirurgischen Komplikationen im Aufwachraum müssen die Operateure umgehend hinzugezogen werden (67).

#### **1.4.1) Risikofaktoren für postoperative Komplikationen**

Postoperative Komplikationen sind ein entscheidender Faktor für den Erfolg einer Operation. In einer retrospektiven Studie zu postoperativen Komplikationen mit 551 510 Patienten unterschiedlicher operativer Disziplinen kam es bei 16,7 % der Patienten zu postoperativen Komplikationen, 58,5%

dieser Komplikationen ereigneten sich während des Klinikaufenthaltes. Die häufigsten Komplikationen waren Infektionen, sonstige Komplikationen an der Operationsstelle und thromboembolische Komplikationen. Die Mortalität in den ersten 30 Tagen postoperativ betrug 2,3 %, bei 5,6 % aller Patienten musste eine Revision durchgeführt werden. 12,5 % der Patienten, bei denen es während des Klinikaufenthaltes zu einer Komplikation kam, mussten auch nach der Entlassung wegen weiterer Komplikationen wieder aufgenommen werden (68,69).

Risikofaktoren für postoperative Morbidität und Mortalität können in patientenbedingte und operationsbedingte Faktoren unterteilt werden. Patientenbedingte Risikofaktoren sind u.a. ein hohes Alter, ein zu niedriges oder zu hohes BMI (body mass index) und eine American Society of Anaesthesiologists (ASA) - Klassifikation  $\geq$  III (s. Tabelle 1). Zu den operationsbedingten Faktoren zählen Art der Operation, Erfahrungheit des Operateurs, Narkoseform und Dauer der Operation (68,70–73).

|       |   |
|-------|---|
| ASA 1 | Gesunder Patient  |
| ASA 2 | Patient mit leichter Allgemeinerkrankung  |
| ASA 3 | Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung  |
| ASA 4 | Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt |
| ASA 5 | Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird           |
| ASA 6 | Hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden                     |

**Tabelle 1: ASA- Klassifikation (73)**

In der CEPOD- Studie, die an 12 deutschen Kliniken durchgeführt wurde, wurden die Ursachen der perioperativen Mortalität untersucht. Die häufigsten Ursachen der perioperativen Sterblichkeit waren Myokardversagen (33,7%), Multiorganversagen (19,2%), respiratorische Insuffizienz (13%) und septischer Schock (9,3%) (74). Um die Mortalität und Morbidität zu senken, ist das frühzeitige Erkennen und Behandeln von perioperativen Komplikationen von großer Bedeutung.

## 1.5) Fragestellung

Die Mikrozirkulation ist von essentieller Bedeutung für jegliche Organfunktion: sie ist zuständig für die Sauerstoff- und Energieversorgung des Körpers über die kleinsten Gefäße. Auch bei der Immunabwehr und der Regulierung der Hämostase spielt sie eine entscheidende Rolle. Bislang beschränkt sich jedoch die Messung und Beurteilung der Mikrozirkulation auf experimentelle Untersuchungen; in der Versorgung von Patienten können wir noch nicht routinemäßig von diesem Verfahren profitieren. Um Therapieansätze gegen eine gestörte Mikrozirkulation entwickeln und diese frühzeitig einsetzen zu können, bedarf es einer Technik, die eine unkomplizierte Messung der Mikrozirkulation am Patienten erlaubt. Ebenso ist es notwendig, die Messungen in Hinsicht auf des Krankheitsgeschehen richtig einzuordnen und festzulegen, welche Patienten von einer Messung profitieren. Studien belegen bereits den Zusammenhang zwischen schweren Krankheitsbildern, wie Sepsis, und einer gestörten Mikrozirkulation. Ab welchem Zeitpunkt dieser Prozess durch eine Messung der Mikrozirkulation erkennbar gemacht werden kann und ob die Störung der Mikrozirkulation womöglich bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome oder veränderter laborchemischer Parameter einsetzt, ist noch nicht bekannt. Um schwere Krankheitsverläufe optimal abwenden und therapieren zu können, ist es entscheidend, die Mikrozirkulation als weiteren wichtigen Parameter in die Diagnostik und Therapie zu integrieren.

In dieser Arbeit wird folgenden Fragen nachgegangen:

1. Gibt es eine Korrelation zwischen der postoperativen Mikrozirkulation und der Morbidität während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes?
2. Gibt es eine Korrelation zwischen der postoperativen Schmerzintensität und der gemessenen Mikrozirkulationsparameter TVD und MFI?
3. Kann die Messung der postoperativen Mikrozirkulation ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen aufdecken, welches sich nicht bereits aus der ASA-Klassifikation ableiten lässt?

## **2) Material und Methoden**

### **2.1) Auswahl der Patienten**

Die vorliegende Studie wurde an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgte an 60 Patienten im Zeitraum vom 21.Mai -25.Mai 2012 ohne Ausschluss der Patienten nach Alter, Bewusstseinslage oder operativer Disziplin. Es wurden lediglich Patienten ausgeschlossen, denen die Untersuchung Schmerzen oder eine negative Beeinflussung des Operationsergebnisses verursacht hätte, wie dies zum Beispiel beim Zustand nach einer Operation im Mund- und Kieferbereich der Fall war. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Patienten zur postoperativen Überwachung in einem Aufwachraum der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte.

### **2.2) Versuchsaufbau**

#### **2.2.1) Aufbau und Funktionsweise des Microscan Videomikroskopes**

Das MicroScan-Videomikroskop (MicrovisionMedical, Amsterdam, The Netherlands) basiert auf Sidestream Dark Field-Technologie, welches die Untersuchung der kleinen Gefäße durch eine dünne Schleimhautschicht ermöglicht.

Die maximale Eindringtiefe des Microscan- Videomikroskopes liegt bei 500 nm. Das Videomikroskop enthält einen zentralen Lichtleiter mit einem fünffach vergrößernden Linsensystem (5 x optical, 380 x on-screen magnification), welches das Bild des Präparates auf einen Kamerachip projiziert. Das Licht hat eine Wellenlänge von 530 nm und wird von grünen Leuchtdioden (LEDs) auf die zu untersuchende Stelle eingestrahlt. Hierbei kommt es zu einer Streuung und gleichmäßigen Verteilung des Lichtes, so das der Hintergrund hell erleuchtet wird. Die mit Erythrozyten gefüllten Blutgefäße kommen durch das Hämoglobin, das das grüne Licht stark absorbiert, dunkel in Erscheinung. Das so entstehende Videobild kann dann auf dem angeschlossenen Rechner beobachtet, gespeichert und analysiert werden (s. Abbildung 3).

## MICROSCAN – SDF (Sidestream Dark-Field Imaging)

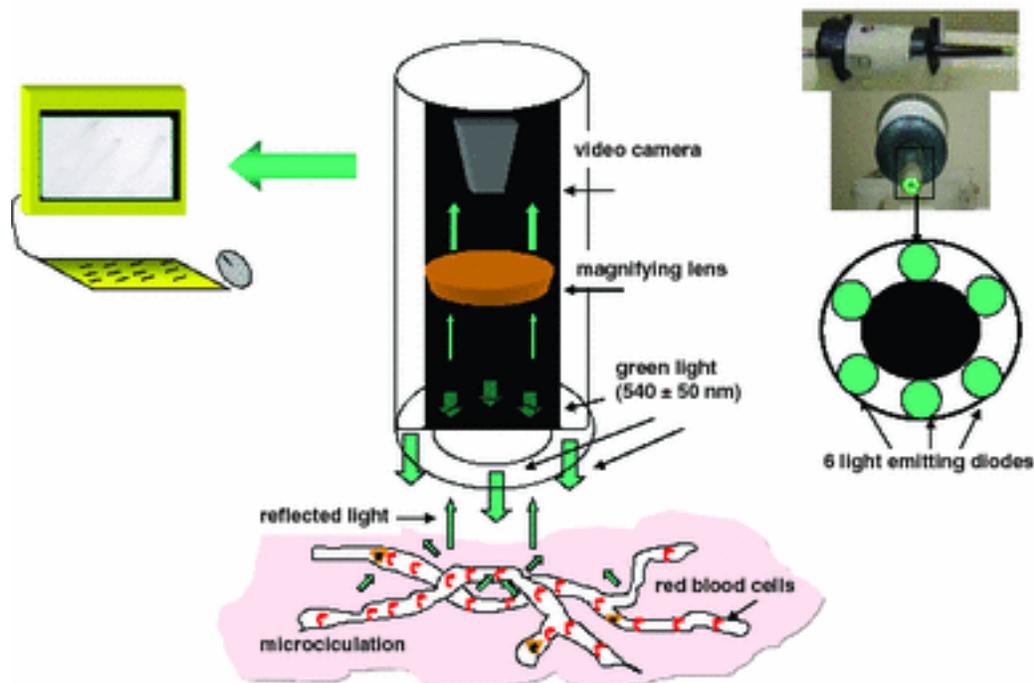


Abbildung 3: Prinzip der SDF-Technik (75), Treu, Lupi et al. (2011), Lizenznummer: 4924770569496

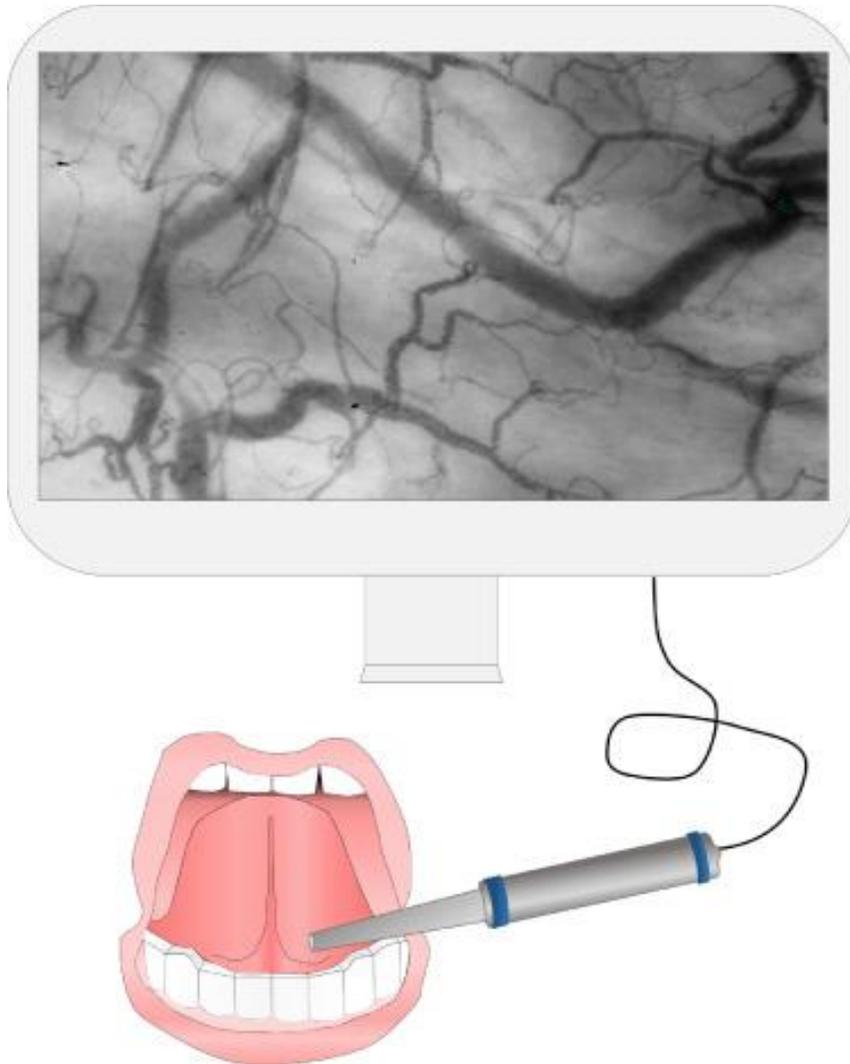
Das MicroScan Videomikroskop- System besteht aus einer Belichtungseinheit, einer Kalibrierungseinheit, einer abnehmbaren Hantel, einer Batterieeinheit, einem Verbindungskabel-Netzteil mit einem Netzstecker, sowie einer Verbrauchsanweisung und 20 sterilen Einmallinsen (76).

### 2.2.2) Messung am Patienten

Vor der Messung wurde der Verlauf der Messung dem Patienten erläutert, falls dieser ansprechbar und wach oder erweckbar war. Um Artefakte zu vermeiden, wurde die Schleimhaut vor dem Anlegen des Videomikroskopes mit einem Tupfer abgetrocknet. Das Meßgerät wurde für jeden Patienten mit einer eigenen, durchsichtigen, sterilen Kappe bedeckt.

Pro Messung wurde ein Video von 2-3 Minuten aufgenommen, wobei darauf geachtet wurde, dass bei jeder Aufnahme vier stabile Bildsequenzen von etwa 5 Sekunden enthalten waren. Für eine spätere Analyse mit der AVA©- Software muss die Dauer der einzelnen Sequenzen mindestens 3, idealerweise 5 Sekunden betragen. War dies nicht der Fall, wurde eine zweite Messung direkt im Anschluss

durchgeführt. Während jeder Messung wurde die Mikrozirkulation auf beiden Seiten des Frenulum linguale gemessen.



**Abbildung 4: Messung der Mikrozirkulation am Patienten (77),** Flick, Duranteu (2020), Lizenznummer: 5050950691071

In einem Votum der Ethikkommission des Ethikausschlusses I am Campus Charité Mitte wurde am 28.06.2012 das Studienvorhaben mit der Antragsnummer EA1/164/12 genehmigt. Die „Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ wurden eingehalten.

### **2.2.3) Analyse der Aufnahmen mit AVA 3.0- Software**

Die Analyse der Daten erfolgte im Zeitraum von Ende November 2012 bis Januar 2013. Die Analyse wurde anonymisiert durchgeführt: jedem Video war lediglich eine Probandennummer zugeteilt. Namen der Patienten, sowie weitere erhobene Daten und Parameter waren während der Analyse dem Untersucher nicht bekannt.

Die Daten wurden auf einem Laptop (HP Compaq 6910p - XP, 2 x 2.0 GHz Processor Intel® Core 2 Duo T7300, Festplatte mit 80 GB, 1280 x 800 Auflösung, operating on Windows XP Pro OEM, Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA, USA) analysiert. Die Analyse der Daten erfolgte mit der AVA (Automated Vascular Analysis) 3.0©- Software. Die Software wurde als Zusammenarbeit der Academic Medical Center, Universität Amsterdam, Niederlanden, mit dem Unternehmen MicroVision Medical entwickelt. Sie dient der Analyse von Video-Sequenzen, die mit dem MicroScan-Videomikroskop aufgenommen worden sind. Mit dieser Software ist eine halbautomatische Erkennung der Gefäße möglich.

Vor Beginn der Analyse muss die Hardware-Software-Kombination bei erstmaliger Anwendung mit Hilfe einer Mikrometer-Zählkammer kalibriert werden, um zu bestimmen, wie das SDF- System die aufgenommenen Bilder in digitale Bilder umsetzt. Sowohl die vertikale als auch die horizontale Achse werden kalibriert, da diese nicht zwangsläufig identisch sind. Beim Wechsel auf eine andere Hardware muss die Kalibrierung wiederholt werden.

Zu Beginn der Analyse wird das zu untersuchende Video ausgesucht und aufgeladen, es öffnet sich im AVA-Analyse-Fenster. Als nächstes wird die Bildqualität optimiert, in dem man den Hintergrund sowie den Kontrast justiert. Als Hilfe dienen hier zwei Histogramme, an deren Form und Verteilung sich eine gute Einstellung erkennen lässt. Hiernach wird ein geeignetes Fragment zur Analyse ausgesucht. Das Fragment soll mindestens 90, optimalerweise 150, Fragmenteinheiten enthalten. Dies entspricht einer Dauer von 3- 5 Sekunden. Im gewählten Fragment soll eine möglichst geringe vertikale und horizontale Bewegung der Gefäße zu sehen sein, um eine qualitativ hochwertige Analyse zu ermöglichen. Durch eine Stabilisierungsfunktion wird eine verbesserte Version des ausgewählten Fragmentes generiert und dieses stabilisierte Video gespeichert.

Als nächstes folgt die Erkennung der Gefäße, welche zunächst automatisch durchgeführt wird. Um eine genauere Erkennung zu ermöglichen, müssen die Gefäße manuell markiert werden. Dann wird die jeweilige Größe des Gefäßes angegeben (sehr klein/klein/mittel/groß/sehr groß) und die Flussgeschwindigkeit (kein Fluss/unterbrochen/langsam/kontinuierlich/hyperdynamisch) eingeschätzt. Hiernach wird nochmals die prädominante Flussgeschwindigkeit für die einzelnen Quadranten eingeschätzt. Nach diesen Schritten erhält man einen von der Software errechneten Report mit 5 Konsensusparametern (43).

## **2.3) Erhobene Parameter**

### **2.3.1) Patientenfragebogen und Akteneinsicht**

Direkt vor der Untersuchung des Patienten wurde ein Fragebogen ausgefüllt, hierzu wurde die Patientenakte herangezogen.

Für jeden Patienten wurden folgende Daten erfasst:

- Geburtsjahr und Alter bei Untersuchung
- Geschlecht
- Gewicht
- Größe
- ASA- Klassifikation
- klinische Diagnose
- Vorerkrankungen
- zuständige Fachabteilung

Folgende Angaben zur Operation wurden aufgezeichnet: Art des operativen Eingriffes, OP- Dauer, elektiver Eingriff oder Notfalleingriff und Volumenbilanz. Aktuelle Vitalparameter wurden anhand des Überwachungsmonitors dokumentiert: es wurden Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Perfusion erfasst. War die Körpertemperatur des Patienten bekannt, wurde diese notiert. Wache Patienten haben ihre Schmerzen auf einer Skala von 0-10 anhand des NRS (numeric rating scale)

angegeben. Bei wiederholten Messungen am gleichen Patienten wurden nur die Vitalparameter am Überwachungsmonitor sowie die Intensität der Schmerzen wiederholt notiert, das Ausfüllen des Fragebogens erfolgte nur ein Mal. Alle relevanten Daten wurden tabellarisch aufgezeichnet.

Die Akten der 60 untersuchten Patienten wurden nachträglich im Zeitraum vom 24.4.2013 bis 29.4.2013 im Archiv der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow- Klinikum gesichtet. Es wurden folgende Informationen erfasst: Aufnahme- und Entlassungsdatum sowie Verlauf der postoperativen Phase bis zur Entlassung. Gab es Lücken in den Informationen der Untersuchungsunterlagen, wurden die Angaben, wenn möglich, aus den Akten vervollständigt. Die Ergebnisse der Mikrozirkulationsanalyse mit Werten der Konsensus Parameter wurden den Akten beigelegt.

### **2.3.2) Parameter der Mikrozirkulation**

Als Messgrößen dienen die 5 Konsensusparameter der „round table conference“: Total Vessel Density (TVD), Microvascular Flow Index (MFI), Proportion of Perfused Vessels (PPV), Perfused Vessel Density (PVD) und Heterogeneity Index (HI). Diese werden von der AVA 3.0©- Software nach manueller Erkennung der Gefäße jeweils für kleine Gefäße (<20 µm), Gefäße über 20 µm und alle Gefäße berechnet (43).

#### *Total Vessel Density*

Die TVD ist ein Maß für die Gesamtlänge des Gefäßnetzes pro Fläche des analysierten Bildausschnittes. Sie wird in der Einheit mm/mm<sup>2</sup> angegeben.

#### *Microvascular Flow Index*

Der MFI beschreibt die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit aller vier Quadranten des Aufnahmebildes. Für jeden Quadranten wird zunächst die prädominante Flussgeschwindigkeit mit einem Wert von 0-4 bestimmt. Die Einteilung ist wie folgt: 0= kein Fluss, 1= intermittierender Fluss, 2= träger Fluss, 3= kontinuierlicher Fluss und 4= hyperdynamischer Fluss. Aus den Werten der vier Quadranten wird der Durchschnitt berechnet. Als untere Grenze eines normalen MFI wurde der Wert 2,6 definiert.

#### *Proportion of Perfused Vessels*

Zur Berechnung der PPV (in%) wird die Anzahl der perfundierten Gefäße mit 100 multipliziert. Dieser

Wert wird durch die Anzahl aller Gefäße dividiert.

#### *Perfused Vessel Density*

Die PVD ist das Produkt von TVD und PPV.

#### *Heterogenity Index*

Der HI beschreibt die Differenz der höchsten und geringsten MFI geteilt durch den Durchschnitt des MFI.

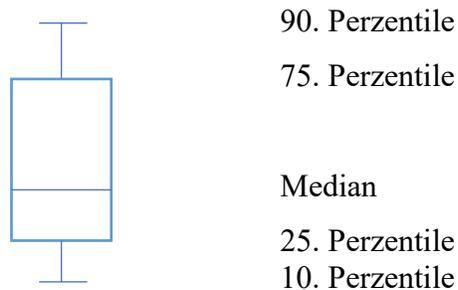
Die „round table conference“ aus dem Jahr 2007 zur Optimierung der Mikrozirkulationsmessungen mit OPS oder SDF nennt 5 Kriterien, die angestrebt werden sollen, um eine gute Qualität der Aufnahmen zu erzielen: Aufnahmen an bestenfalls fünf, aber mindestens drei, verschiedenen Stellen an einem Organ, Vermeiden von Druckartefakten, Eliminierung von Sekreten (Speichel), ausreichende Schärfe und ausreichender Kontrast der Aufnahmen sowie gute Qualität der Aufnahmen (keine VHS Video- Aufnahmen oder DVD- Aufnahmen mit MPEG- Kompression) (43). Für die statistische Analyse der vorliegenden Studie wurden jeweils die MFI- und TVD- Werte für kleine Gefäße und alle Gefäße herangezogen. Diese Auswahl basiert auf der Empfehlung aus dem zweiten Consensus zur Analyse der Mikrozirkulation (78).

## **2.4) Statistische Auswertung**

Eine statistische Beratung erfolgte durch PD Dr. phil. Ulrike Grittner im Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 26 durchgeführt. Für die Untersuchung einer Korrelation zwischen Komplikationen und der Mikrozirkulationsparameter sowie von Schmerzintensität und der Mikrozirkulationsparameter wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Dieser vergleicht Mittelwerte bei mehr als zwei Stichproben und wendet hierfür Ränge anstatt der tatsächlichen Werte an. Die Daten wurden als Mittelwert, Median, Standardabweichung und Interquartile Range angegeben. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0.05$  festgelegt. Die Bewertung einer Korrelation zwischen den Patientendaten BMI und Alter und der Mikrozirkulation erfolgte mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Der Koeffizient ist ein dimensionsloses Maß und kann einen positiven (bis +1) oder negativen (bis -1) Zusammenhang zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen darstellen; beträgt der Koeffizient 0, besteht zwischen den Variablen

kein linearer Zusammenhang. Das festgelegte Signifikanzniveau betrug  $p < 0.05$ . Die Korrelation zwischen den nominalen Patientendaten (Geschlecht, Diabetes, Hypertonus, Nikotinabusus) und der Mikrozirkulation wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft, die Korrelation zwischen der ordinalen Variable ASA-Klasse und der Mikrozirkulation mittels Kruskal-Wallis-Test.

Die gemessenen Werte der Mikrozirkulation anhand von vorbestehenden Patienteneigenschaften (Alter, Geschlecht) und Erkrankungen (Diabetes, Hypertonus, ASA-Klasse, BMI, Nikotinabusus) wurden in Abbildungen als Mittelwerte dargestellt. Die tabellarische Angabe der Daten von Mikrozirkulationsparametern in den verschiedenen Kategorien für Komplikationen und Schmerzintensität erfolgte als Median, Mittelwert und Standardabweichung. Graphisch wurden diese Daten in Form von Boxplots dargestellt, welche den Median und die Perzentile abbilden (s. Abbildung 5).



**Abbildung 5: Darstellung mittels Boxplot**

### 3) Ergebnisse

Es wurden im Zeitraum vom 21.5.-25.5.2012 im Rahmen der vorliegenden Studie 60 Patienten untersucht. Es mussten keine Patienten wegen erschwerter Durchführbarkeit der Mikrozirkulationsmessung ausgeschlossen werden und alle Patienten waren mit der Untersuchung einverstanden, mit Ausnahme einer Patientin, die wegen eines ausgeprägten Delirs nicht untersucht wurde. Auch die Akteneinsicht war bei allen 60 Patienten nachträglich möglich.

#### 3.1) Biometrische Patientendaten und Prozessparameter

Das Medianalter des gesamten untersuchten Patientenkollektivs lag bei 60,5 Jahren; das Minimum betrug 24 Jahre und das Maximum 81 Jahre bei einer Standardabweichung (SD) von  $\pm 14,9$ . Die Anzahl der Patienten in den verschiedenen Altersgruppen ist aus Abbildung 6 zu entnehmen.

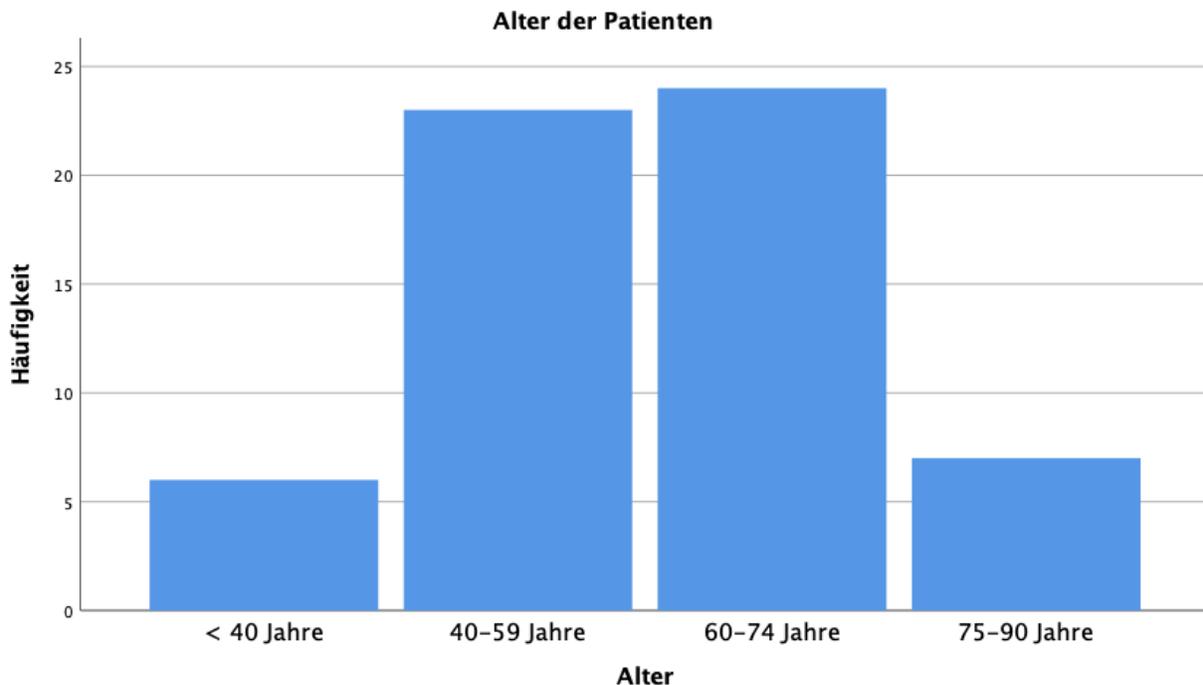


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten (n=60)

Von den insgesamt 60 Patienten waren 27 weiblich (45%) und 33 männlich (55%). An Vorerkrankungen beschränkte sich die Dokumentation im Rahmen dieser Arbeit auf die Diagnosen Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Nikotinabusus, da es sich um häufige Diagnosen handelt und hier ein Zusammenhang mit der Qualität der Mikrozirkulation nahe liegt. 42 Patienten (70%) wiesen eine oder mehrere dieser drei Diagnosen vor, die jeweiligen Anteile dieser an der Gesamtheit des Patientenkollektivs sind aus Tabelle 2 zu entnehmen. Aus der Verteilung der ASA- Klassifikation hervor, dass 9 Patienten (15%) keinerlei Vorerkrankungen hatten (ASA 1). Der Median-BMI aller Patienten betrug 26,2 mit einer Standardabweichung von  $\pm 5,5$ .

|                            |                   | <b>n=60</b> |
|----------------------------|-------------------|-------------|
| <b>Geschlecht</b>          | weiblich          | 27 (45%)    |
| <b>Vorerkrankungen</b>     | Hypertonus        | 25 (41,7%)  |
|                            | Diabetes mellitus | 8 (13,3%)   |
|                            | Nikotinabusus     | 21 (35%)    |
| <b>ASA- Klassifikation</b> | 1                 | 9 (15%)     |
|                            | 2                 | 33 (55%)    |
|                            | 3                 | 16 (26,7%)  |
|                            | 4                 | 1 (1,7%)    |
| <b>BMI</b>                 | <17               | 1 (1,7%)    |
|                            | 17-18,4           | 1 (1,7%)    |
|                            | 18,5-24,9         | 19 (31,7%)  |
|                            | 25-29,9           | 27 (45%)    |
|                            | 30-34,9           | 7 (11,7)    |
|                            | 35-40             | 3 (5%)      |
|                            | >40               | 2 (3,3%)    |

**Tabelle 2: Patienteneigenschaften und Vorerkrankungen**

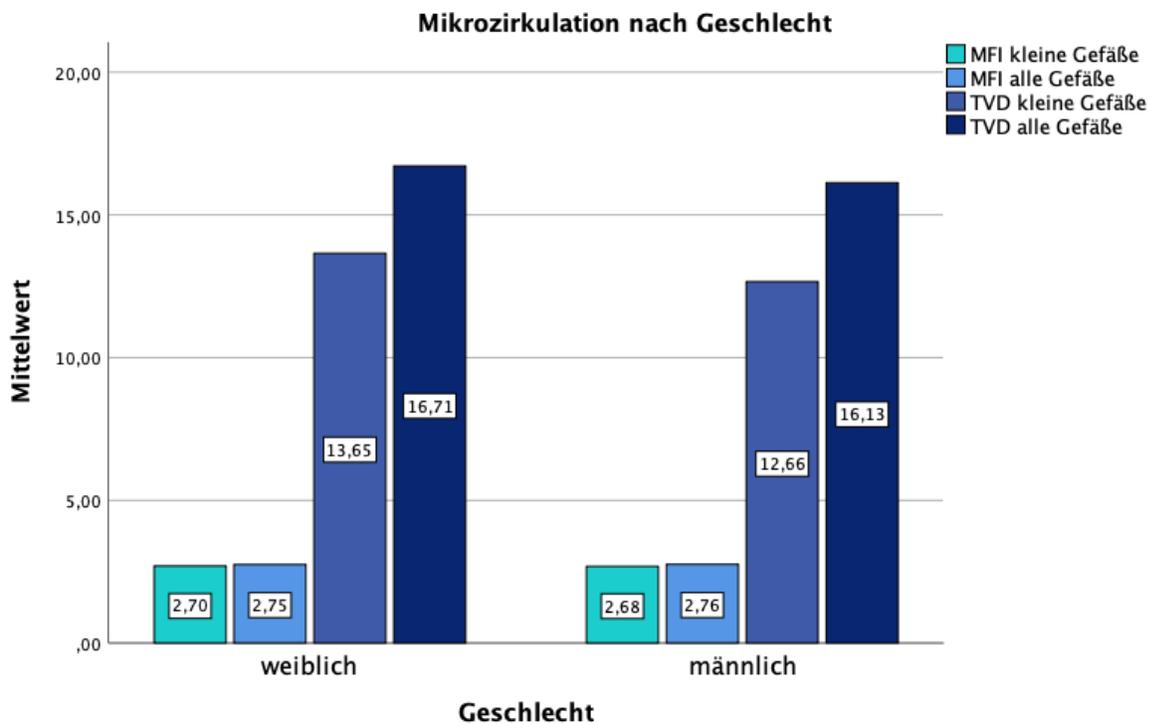
Da die zu untersuchende Patientengruppe von 60 Personen nicht nach Fachabteilung selektiert wurde, entspricht die Verteilung auf die jeweiligen Fachgebiete dem zufälligen Patientengut der PACU im Untersuchungszeitraum. Die größte einzelne Gruppe bilden hier die Patienten der Orthopädie/Unfallchirurgie (41%), die Anzahl der Patienten aus anderen Fachbereichen liegt jeweils im einstelligen Bereich (s. Tabelle 3). Lediglich bei einem Patienten erfolgte die Überwachung nach einer notfallmäßigen Operation, bei allen anderen handelte es sich um einen elektiven Eingriff.

|                      |                                  | <b>n=60</b>        |
|----------------------|----------------------------------|--------------------|
| <b>Fachabteilung</b> |                                  |                    |
|                      | Allgemeinchirurgie               | 6 (10%)            |
|                      | Gefäßchirurgie                   | 1 (1,7%)           |
|                      | Gynäkologie                      | 7 (11,7%)          |
|                      | HNO                              | 8 (13,3%)          |
|                      | Kardiochirurgie                  | 7 (11,7%)          |
|                      | Orthopädie/Unfallchirurgie       | 25 (41%)           |
|                      | Urologie                         | 6 (10%)            |
| <b>OP-Dauer</b>      |                                  |                    |
|                      | <60 Min.                         | 26 (43,3%)         |
|                      | 60-120 Min.                      | 19 (31,7%)         |
|                      | 120-180 Min.                     | 10 (16,7%)         |
|                      | >180 Min.                        | 5 (8,3%)           |
|                      | Median (IQR: 25./75. Perzentile) | 70 Min. (35/121)   |
| <b>Volumenbilanz</b> |                                  |                    |
|                      | 0-500 ml                         | 16 (26,7%)         |
|                      | 501-1000 ml                      | 24 (40%)           |
|                      | 1001-1500 ml                     | 10 (16,7%)         |
|                      | 1501-2000 ml                     | 3 (5%)             |
|                      | 2001-3000 ml                     | 3 (5%)             |
|                      | Fehlend (Herz-Lungen-Maschine)   | 4 (6,7%)           |
|                      | Median (IQR:25./75. Perzentile)  | 1000 ml (500/1475) |

**Tabelle 3: Prozessparameter**

Ein Großteil (75%) der Operationen hatte eine Dauer von weniger als 120 Minuten, der Median betrug 70 Minuten bei einer Standardabweichung von  $\pm 66$ . Die dokumentierte intraoperative Volumenbilanz zeigte einen Median von +1000 ml und eine Standardabweichung von  $\pm 563$ . 4 Patienten wurden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert, hier wurde keine Volumenbilanz im vergleichbaren Sinne angegeben.

Die Analyse der Parameter Geschlecht, Alter, ASA, Diabetes, Hypertonus, BMI und Rauchen im Vergleich zu der Mikrozirkulation ergaben keine signifikante Korrelation, mit der Ausnahme der Korrelation zwischen ASA-Klasse und den TVD- Werten für kleine und alle Gefäße, hier konnte eine Signifikanz von  $p = 0,03$  für kleine sowie für alle Gefäße festgestellt werden (s. Abbildungen 7-13).



**Abbildung 7: Mittelwerte für MFI und TVD nach Geschlecht**

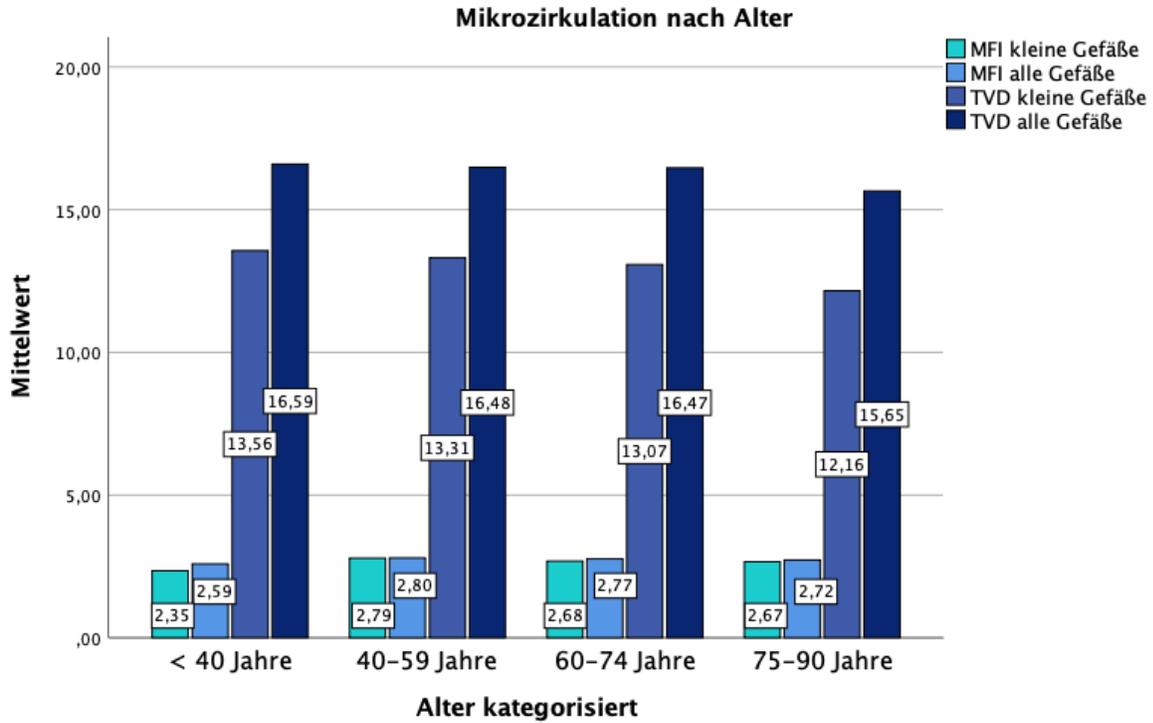


Abbildung 8: Mittelwerte für MFI und TVD nach Altersgruppen

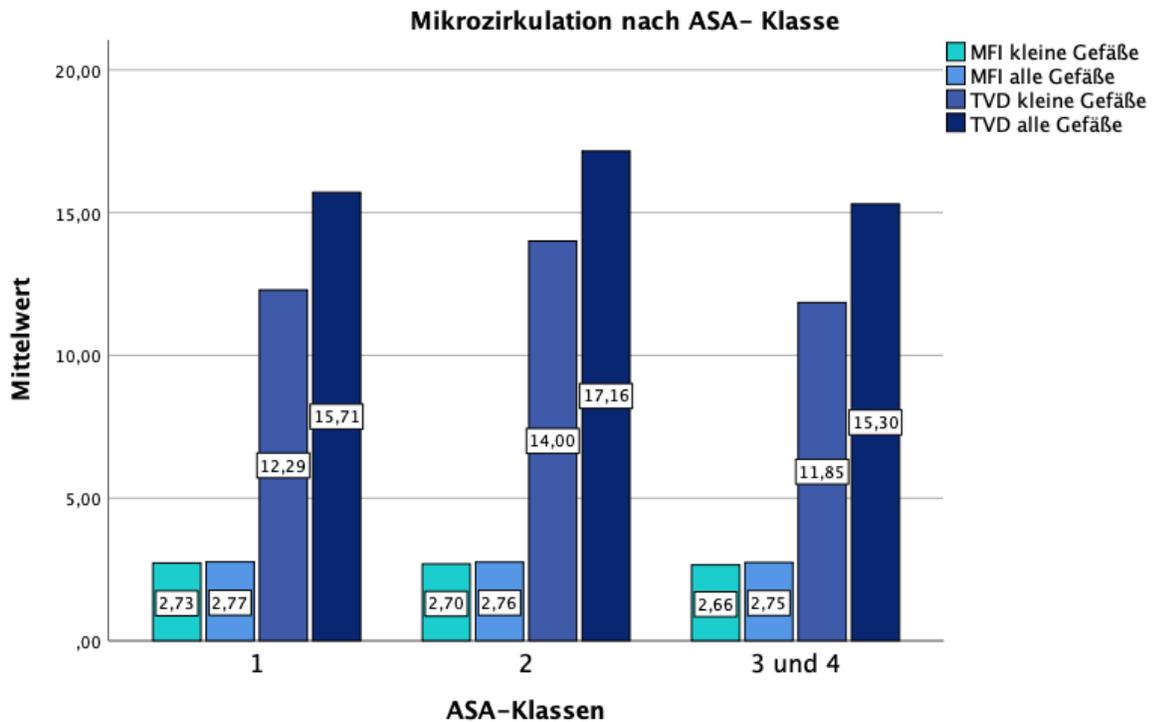


Abbildung 9: Mittelwerte für MFI und TVD nach ASA- Klasse

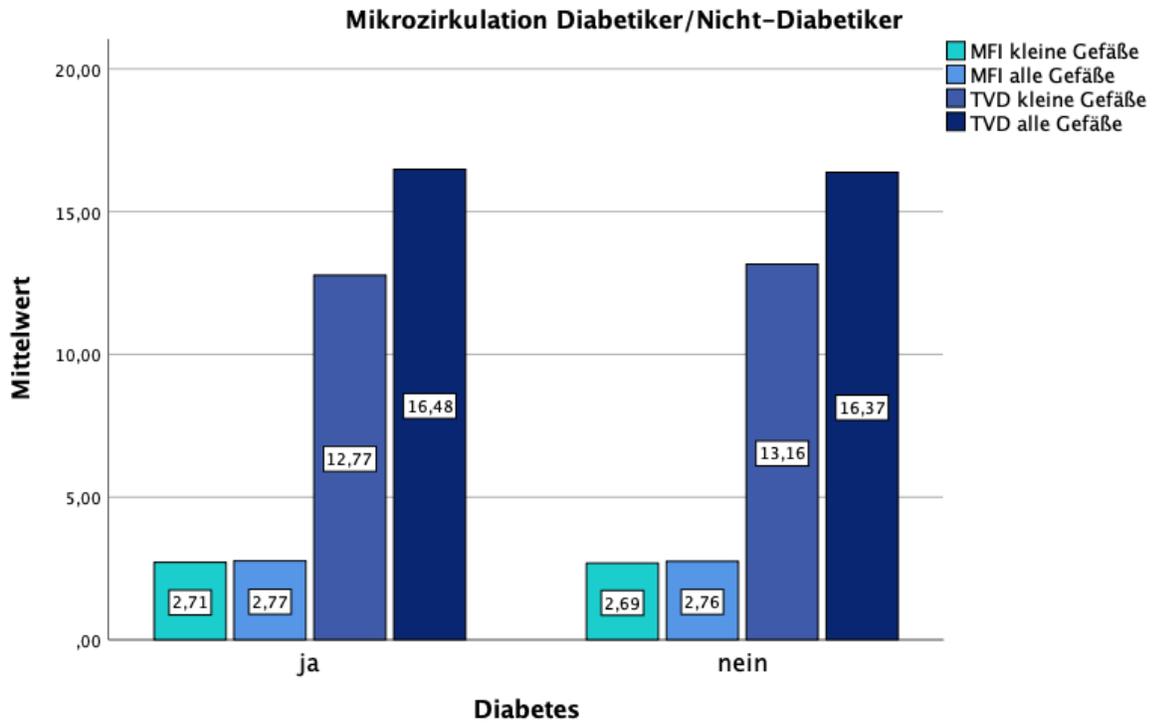


Abbildung 10: Mittelwerte für MFI und TVD mit/ohne Diabetes

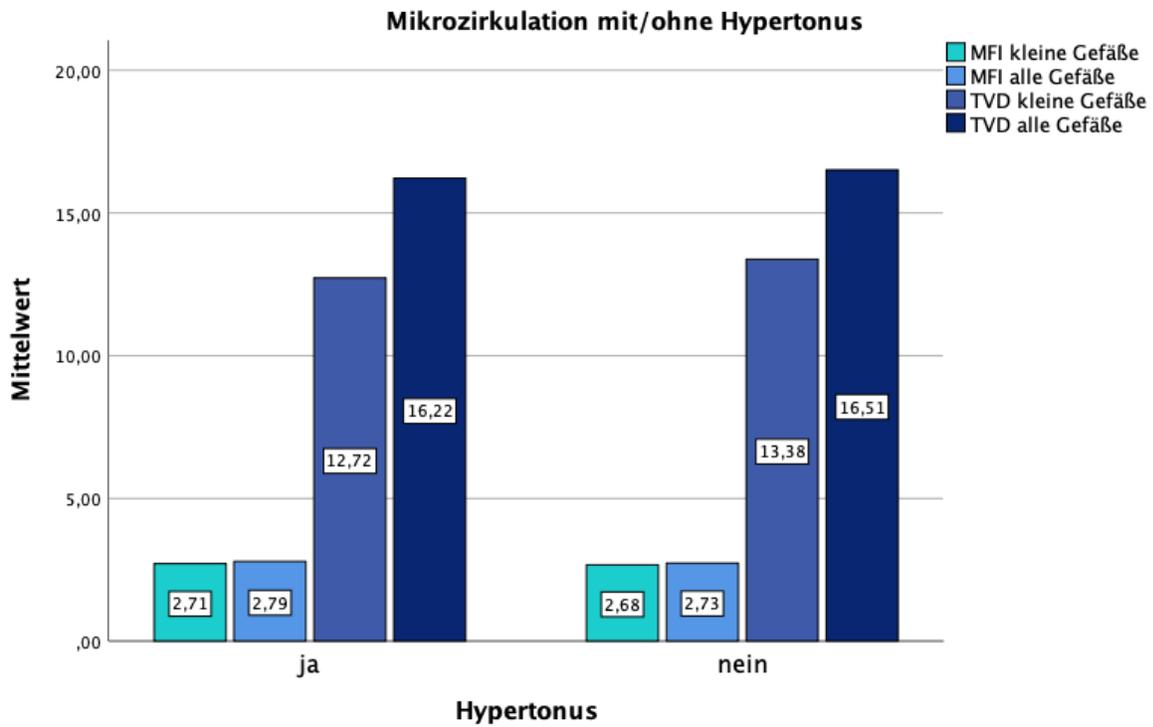


Abbildung 11: Mittelwerte für MFI und TVD mit/ohne Hypertonus

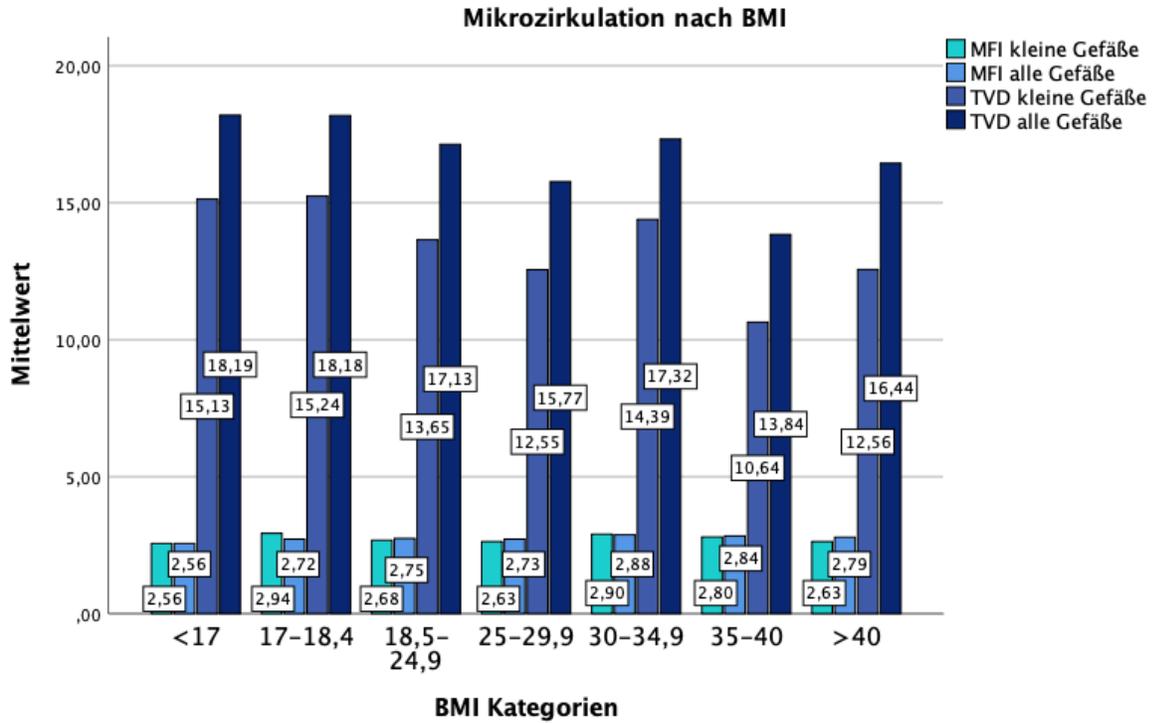


Abbildung 12: Mittelwerte für MFI und TVD nach BMI

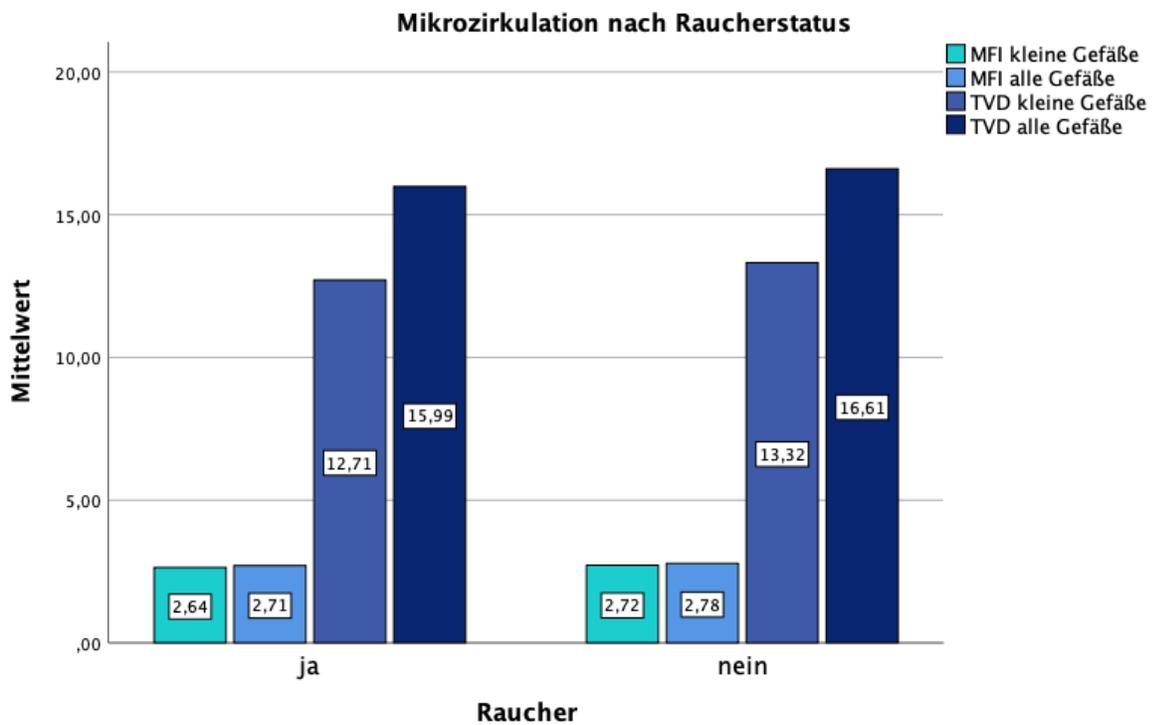


Abbildung 13: Mittelwerte für MFI und TVD mit/ohne Nikotinabusus

### **3.2) Mikrozirkulation und postoperative Morbidität**

Eine Akteneinsicht zum Zweck der Dokumentation von Komplikationen erfolgte nach Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus, damit alle Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes der Patienten erfasst werden konnten. Die Einteilung der Komplikationen erfolgte in drei Gruppen:

1. Keine Komplikationen im postoperativen Verlauf. Es waren keine Maßnahmen außerhalb der Standardüberwachung- und Therapie notwendig, die Entlassung erfolgte nach Plan.
2. Leichte Komplikationen, die aber mit einfachen Maßnahmen behoben werden konnten und keinen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes hatten. Patienten mit folgenden Komplikationen wurden in diese Gruppe eingeteilt: starke postoperative Schmerzen (4 Fälle), Übelkeit und Erbrechen (2 Fälle), erhöhte oder erniedrigte Körpertemperatur ohne weitere Komplikationen (2 Fälle), Delir (von kurzer Dauer), Hypovolämie und leichte Niereninsuffizienz (jeweils 1 Fall)
3. Schwerwiegende Komplikationen, bei denen ein unmittelbares, therapeutisches Eingreifen notwendig war, um bleibende gesundheitliche Schäden abzuwenden. Der erhöhte Aufwand an Überwachung und Therapie führte bei einigen dieser Patienten zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes von mehreren Wochen. In dieser Gruppe sind folgende Komplikationen aufgeführt: transfusionsbedürftige Blutungsanämie (4 Fälle), Behandlung einer neu aufgetretenen absoluten Arrhythmie durch Kardioversion (2 Fälle), Sepsis (2 Fälle) und Pneumonie (1 Fall).

|                   | Komplikationen | N = gültige Fälle | Mittelwert | Standardabweichung |
|-------------------|----------------|-------------------|------------|--------------------|
| MFI kleine Gefäße | keine          | 43                | 2,69       | 0,34               |
|                   | leichte        | 9                 | 2,79       | 0,16               |
|                   | schwerwiegende | 8                 | 2,58       | 0,21               |
| MFI alle Gefäße   | keine          | 43                | 2,75       | 0,21               |
|                   | leichte        | 9                 | 2,86       | 0,96               |
|                   | schwerwiegende | 8                 | 2,67       | 0,15               |
| TVD kleine Gefäße | keine          | 43                | 13,25      | 2,35               |
|                   | leichte        | 9                 | 13,82      | 2,29               |
|                   | schwerwiegende | 8                 | 11,53      | 2,28               |
| TVD alle Gefäße   | keine          | 43                | 16,57      | 2,26               |
|                   | leichte        | 9                 | 17,1       | 2,84               |
|                   | schwerwiegende | 8                 | 14,66      | 2,3                |

**Tabelle 4: Mikrozirkulation und postoperativer Verlauf**

Alle Parameter der Mikrozirkulation zeigen in der Tendenz einen Anstieg der Werte bei leichten Komplikationen im Vergleich zu der Gruppe mit keinen Komplikationen sowie niedrigere Werte bei schweren Komplikationen im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (s. Tabelle 4 und Abbildungen 14 und 15). Der über den Kruskal-Wallis-Test ermittelte p-Wert erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau, er beträgt für die MFI der kleinen Gefäße 0,13, für die MFI aller Gefäße 0,06 und für die TVD sowohl der kleinen als auch aller Gefäße 0,11.

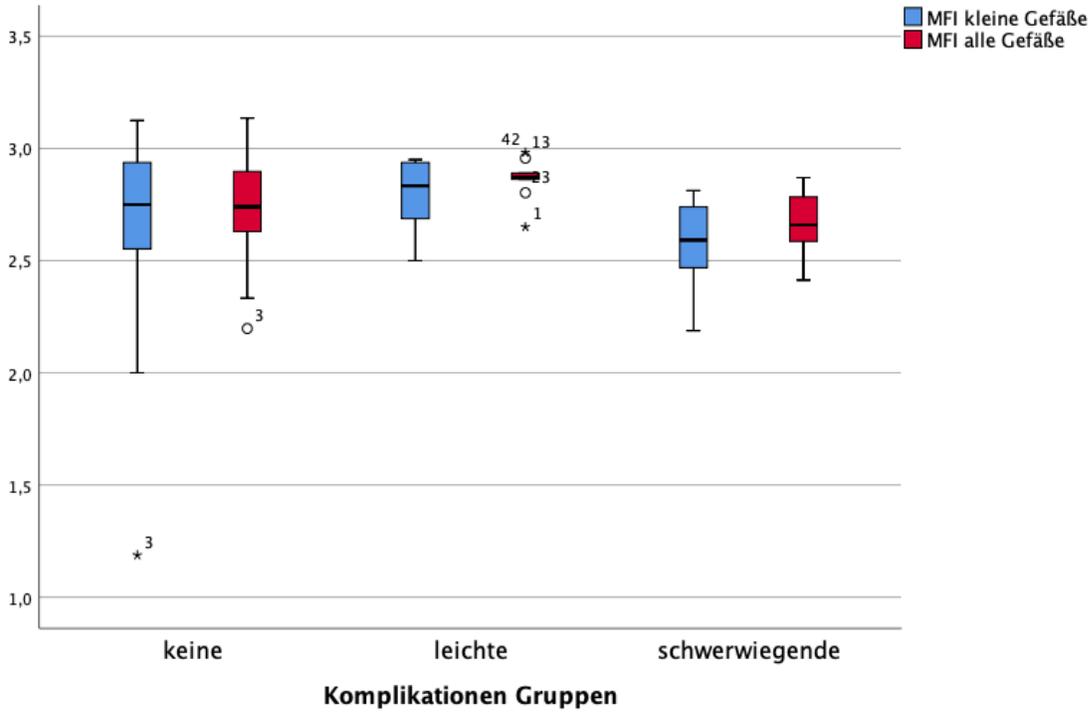


Abbildung 14: MFI und postoperativer Verlauf

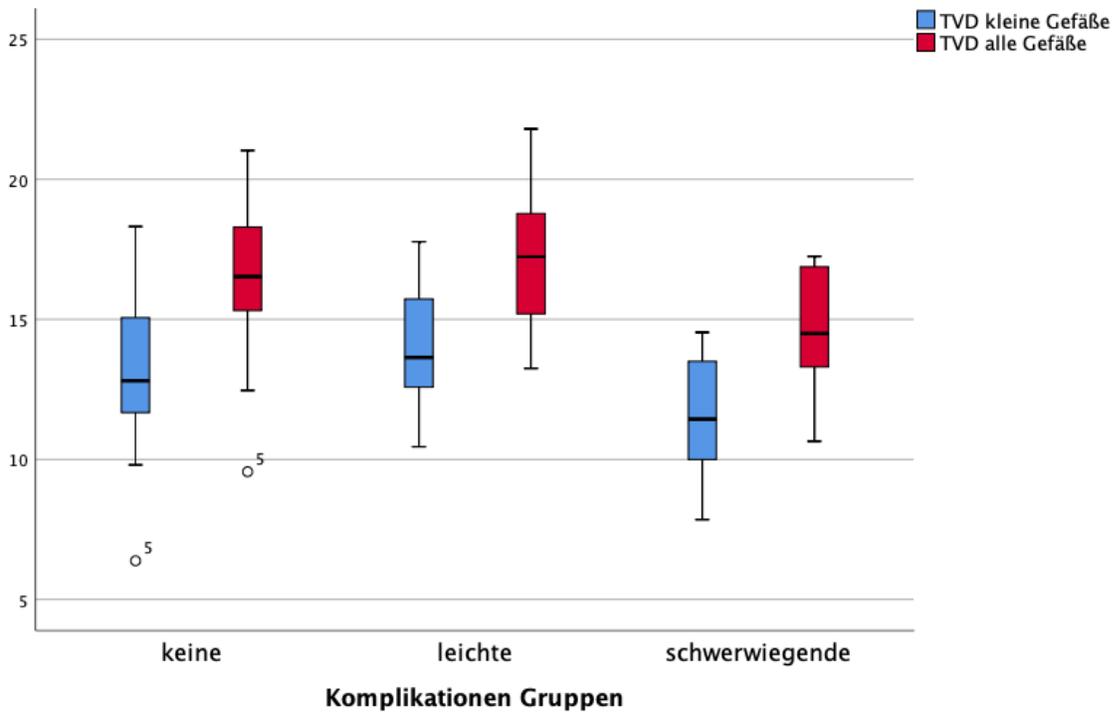


Abbildung 15: TVD und postoperativer Verlauf

### 3.3) Mikrozirkulation in Korrelation zur Schmerzintensität

Die Schmerzintensität konnte anhand der NRS-Scala bei 52 Patienten dokumentiert werden. 8 Patienten konnte keine adäquate Angabe zu ihren Schmerzen geben, z.B. auf Grund von postoperativer Benommenheit, Narkose oder Demenz. In Tabelle 5 ist die Verteilung der Fälle in die 4 Schmerzkategorien aufgeführt.

|         |                     | Häufigkeit | in % | gültige % |
|---------|---------------------|------------|------|-----------|
| gültig  | 1 schmerzfrei       | 23         | 38,3 | 44,2      |
|         | 2 leichte Schmerzen | 12         | 20   | 23,1      |
|         | 3 mäßige Schmerzen  | 14         | 23,3 | 26,9      |
|         | 4 starke Schmerzen  | 3          | 5    | 5,8       |
|         | gesamt              | 52         | 86,7 | 100       |
| fehlend |                     | 8          | 13,3 |           |
| gesamt  |                     | 60         | 100  |           |

**Tabelle 5: Verteilung der Patienten nach Schmerzintensität**

Der semiquantitative Parameter MFI („microvascular flow index“), welcher die Qualität und Geschwindigkeit des Blutflusses abbildet, war bei starken Schmerzen sowohl in den kleinen Gefäßen, als auch in der Gesamtheit der Gefäße, im Vergleich zu den anderen Gruppen tendenziell niedriger (Median kleine Gefäße 2,25 vs. 2,75 bei Schmerzfreiheit, Median alle Gefäße 2,62 vs. 2,72 bei Schmerzfreiheit). Die geringe Anzahl der Patienten mit starken Schmerzen (N=3) lässt hier jedoch keine definitive Aussage zu.

Bei leichten Schmerzen zeigt sich wiederum ein tendenziell erhöhtes MFI bei sowohl den kleinen als auch allen Gefäßen. Bei mäßigen Schmerzen ergaben sich Werte mit nur geringem Unterschied zu denen bei Schmerzfreiheit (s. Tabelle 6).

|           |                              | <b>NRS-Klasse</b> | <b>Median</b> | <b>Mittelwert</b> | <b>Standard<br/>abweichung</b> |
|-----------|------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|--------------------------------|
| Parameter | <b>MFI<br/>kleine Gefäße</b> | schmerzfrei       | 2,75          | 2,71              | 0,26                           |
|           |                              | leichte Schmerzen | 2,9           | 2,71              | 0,51                           |
|           |                              | mäßige Schmerzen  | 2,69          | 2,66              | 0,16                           |
|           |                              | starke Schmerzen  | 2,25          | 2,42              | 0,34                           |
|           | <b>MFI<br/>alle Gefäße</b>   | schmerzfrei       | 2,72          | 2,73              | 0,16                           |
|           |                              | leichte Schmerzen | 2,89          | 2,83              | 0,25                           |
|           |                              | mäßige Schmerzen  | 2,83          | 2,77              | 0,14                           |
|           |                              | starke Schmerzen  | 2,62          | 2,62              | 0,19                           |
|           | <b>TVD<br/>kleine Gefäße</b> | schmerzfrei       | 13,47         | 13,47             | 2,59                           |
|           |                              | leichte Schmerzen | 14,05         | 13,8              | 2,24                           |
|           |                              | mäßige Schmerzen  | 12,17         | 12,84             | 2,33                           |
|           |                              | starke Schmerzen  | 12,45         | 12,25             | 1,23                           |
|           | <b>TVD<br/>alle Gefäße</b>   | schmerzfrei       | 17,12         | 16,59             | 2,6                            |
|           |                              | leichte Schmerzen | 17,67         | 17,45             | 2,07                           |
|           |                              | mäßige Schmerzen  | 15,42         | 16,14             | 2,38                           |
|           |                              | starke Schmerzen  | 15,4          | 15,54             | 1,62                           |

**Tabelle 6: Schmerzintensität und Mikrozirkulation**

Die Veränderungen des MFI in den vier Gruppen der Schmerzintensität erreichen nicht das Signifikanzniveau; der p-Wert für das MFI der kleinen Gefäße beträgt 0,095 und für das MFI aller Gefäße 0,101. Zu beachten ist jedoch, dass bei starken Schmerzen sowohl Mittelwert als auch Median des MFI der kleinen Gefäße unter dem definierten Normalbereich von 2,6 liegen (s. Tabelle 6 und Abbildungen 16 und 17).

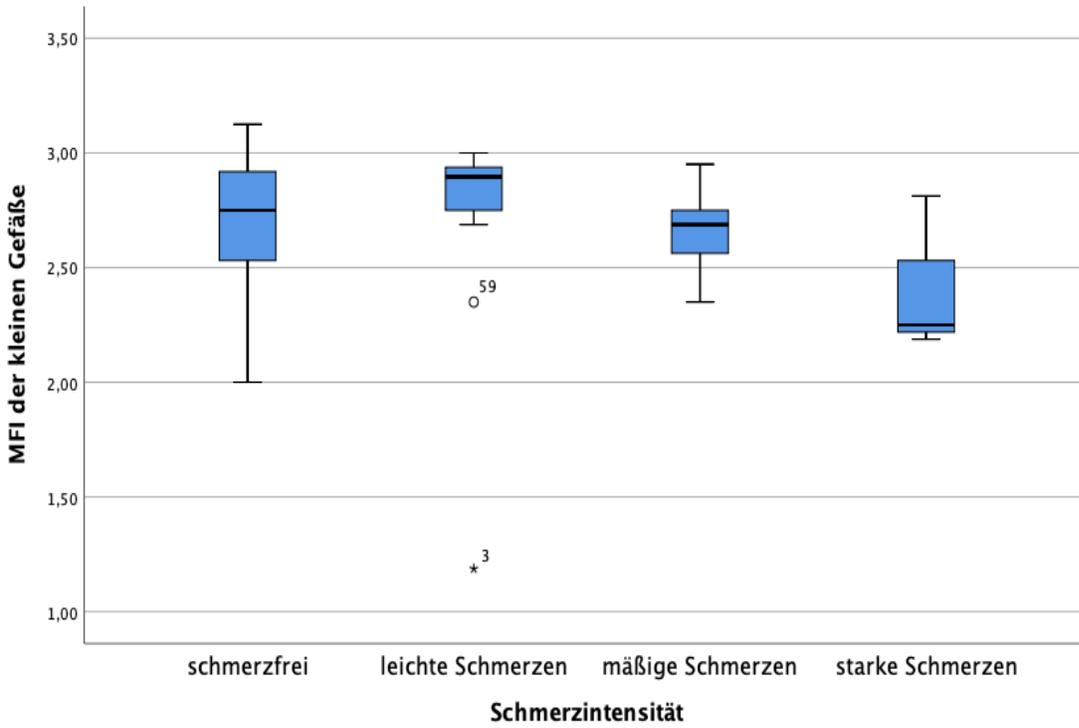


Abbildung 16: MFI der kleinen Gefäße nach Schmerzintensität

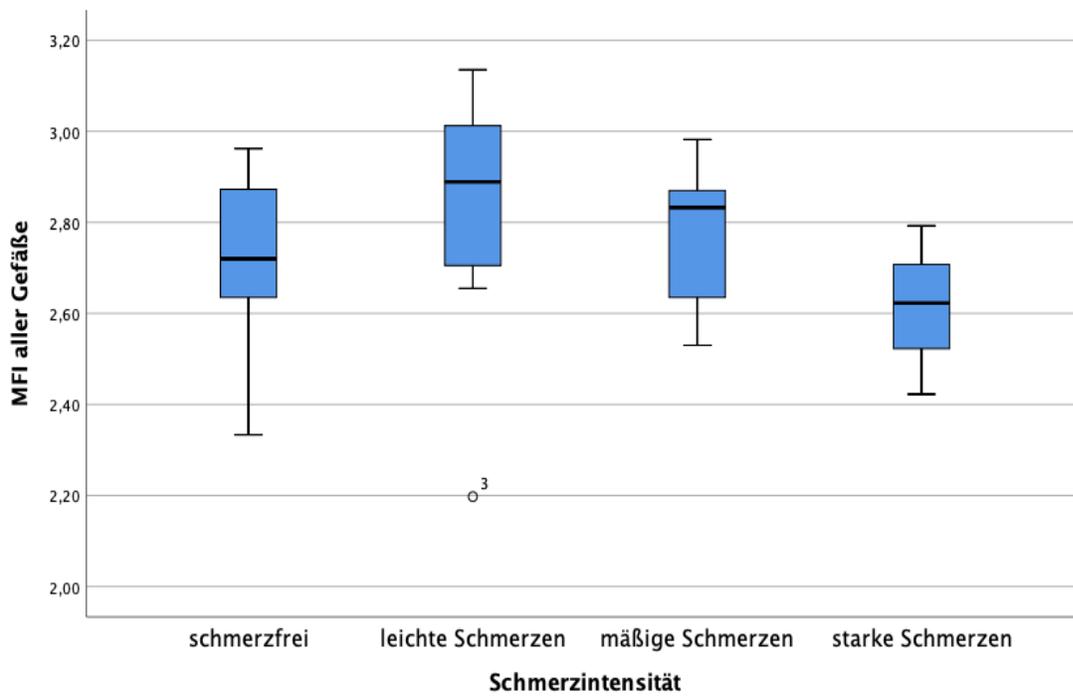


Abbildung 17: MFI aller Gefäße nach Schmerzintensität

Die Messung des TVD- Wertes als Parameter für die Gefäßdichte ergab ebenfalls einen Anstieg bei leichten Schmerzen im Vergleich zu keinen Schmerzen, die Werte bei mäßigen und starken Schmerzen waren gleichermaßen in der Tendenz erniedrigt im Vergleich zu den Gruppen ohne Schmerzen oder mit leichten Schmerzen (s. Abbildung 18 und 19). Diese Veränderungen erkennt man sowohl bei den kleinen als auch allen Gefäßen, jedoch sind auch hier die Unterschiede nicht signifikant (p-Wert für die kleinen Gefäße 0,503 für alle Gefäße 0,301).

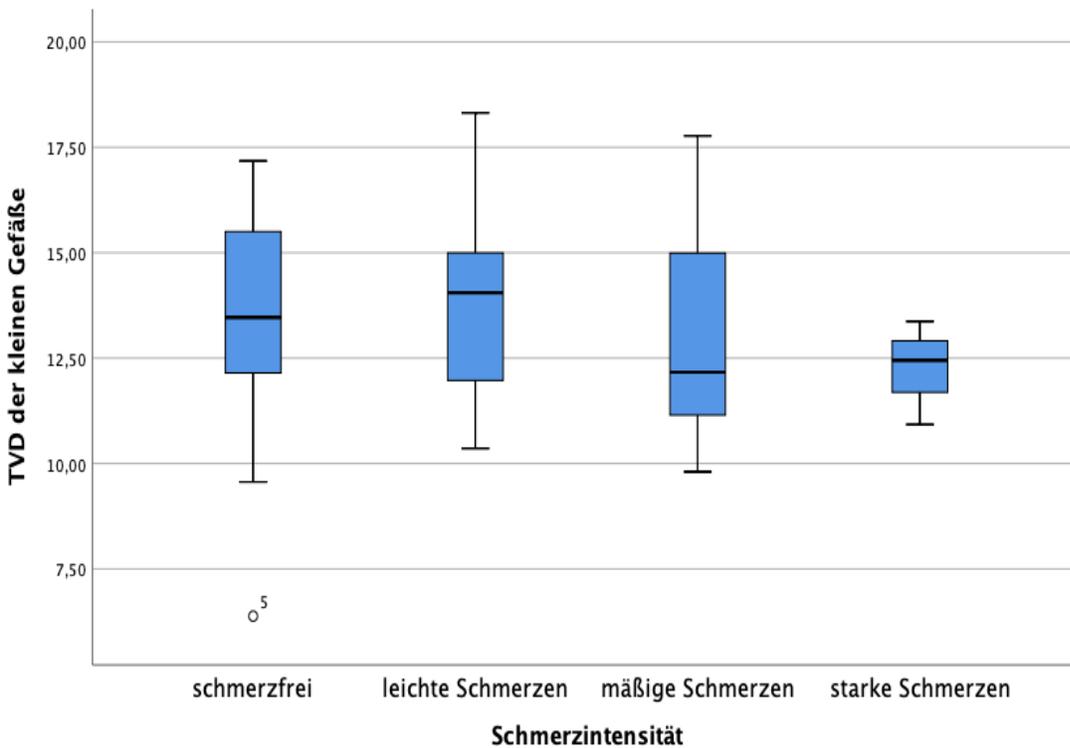
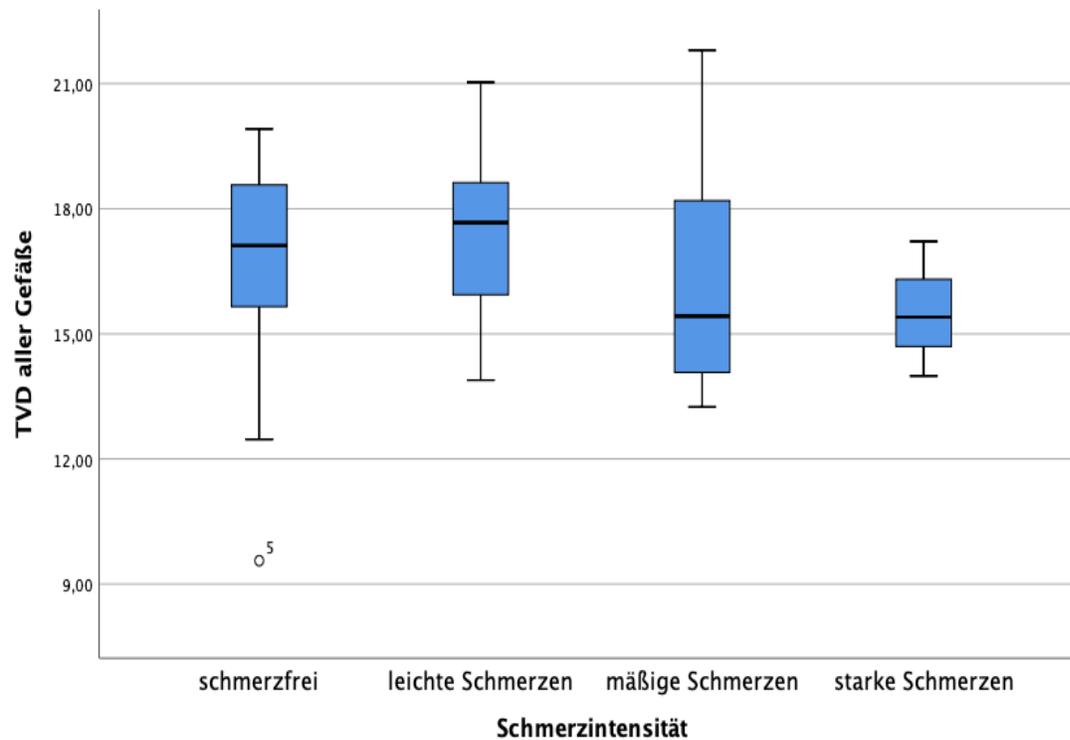


Abbildung 18: TVD der kleinen Gefäße nach Schmerzintensität



**Abbildung 19: TVD aller Gefäße nach Schmerzintensität**

Die Untersuchung der Mikrozirkulation lässt Unterschiede zwischen den Schmerzgruppen erkennen, diese liegen jedoch unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus. Der Median aller Durchblutungsparameter liegt bei starken Schmerzen immer niedriger als bei Schmerzfreiheit, bei leichten Schmerzen aber höher als bei Schmerzfreiheit. Bei mäßigen Schmerzen gibt es Unterschiede zwischen den Parametern: hier sind die MFI-Werte ähnlich oder erhöht im Vergleich zu den Patienten ohne Schmerzen, die TVD- Werte zeigen sich jedoch herabgesetzt. Die Unterschiede liegen für alle Mikrozirkulationsparameter unter dem Signifikanzniveau von  $p < 0.05$ .

### 3.3) ASA-Klassifikation als prädiktiver Parameter der Morbidität

|             |         |                     | Komplikationen |         |                |        |
|-------------|---------|---------------------|----------------|---------|----------------|--------|
|             |         |                     | keine          | leichte | schwerwiegende | gesamt |
| ASA-Klassen | 1       | Anzahl              | 9              | 1       | 0              | 10     |
|             |         | % der ASA-Klasse    | 90%            | 10%     | 0%             | 100%   |
|             | 2       | Anzahl              | 26             | 6       | 1              | 33     |
|             |         | % der ASA-Klasse    | 78,8%          | 18,2%   | 3%             | 100%   |
|             | 3 und 4 | Anzahl              | 8              | 2       | 7              | 17     |
|             |         | % der ASA-Klasse    | 47,1%          | 11,8%   | 41,2%          | 100%   |
| gesamt      |         | Anzahl              | 43             | 9       | 8              | 60     |
|             |         | % aller ASA-Klassen | 71,7%          | 15%     | 13,3%          | 100%   |

**Tabelle 7: Postoperative Komplikationen nach ASA-Klasse**

In Tabelle 7 und Abbildung 20 sind die Häufigkeiten von Komplikationen nach ASA- Klasse aufgeführt. Es lässt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen den bestehenden Vorerkrankungen und der postoperativen Morbidität erkennen. Bei der Gruppe der gesunden Patienten gab es keinen Fall von schwerwiegenden Komplikationen, während der Anteil dieser Komplikationen in der Gruppe der Patienten mit einer ASA- Klasse 3 oder 4 41,2% beträgt. Der Chi- Quadrat- Test nach Pearson ergibt einen signifikanten Zusammenhang (p- Wert 0.002) zwischen Höhe der ASA-Klasse und postoperativen Komplikationen, jedoch ist die Aussagekraft bei der geringen Fallzahl in den jeweiligen Gruppen eingeschränkt.

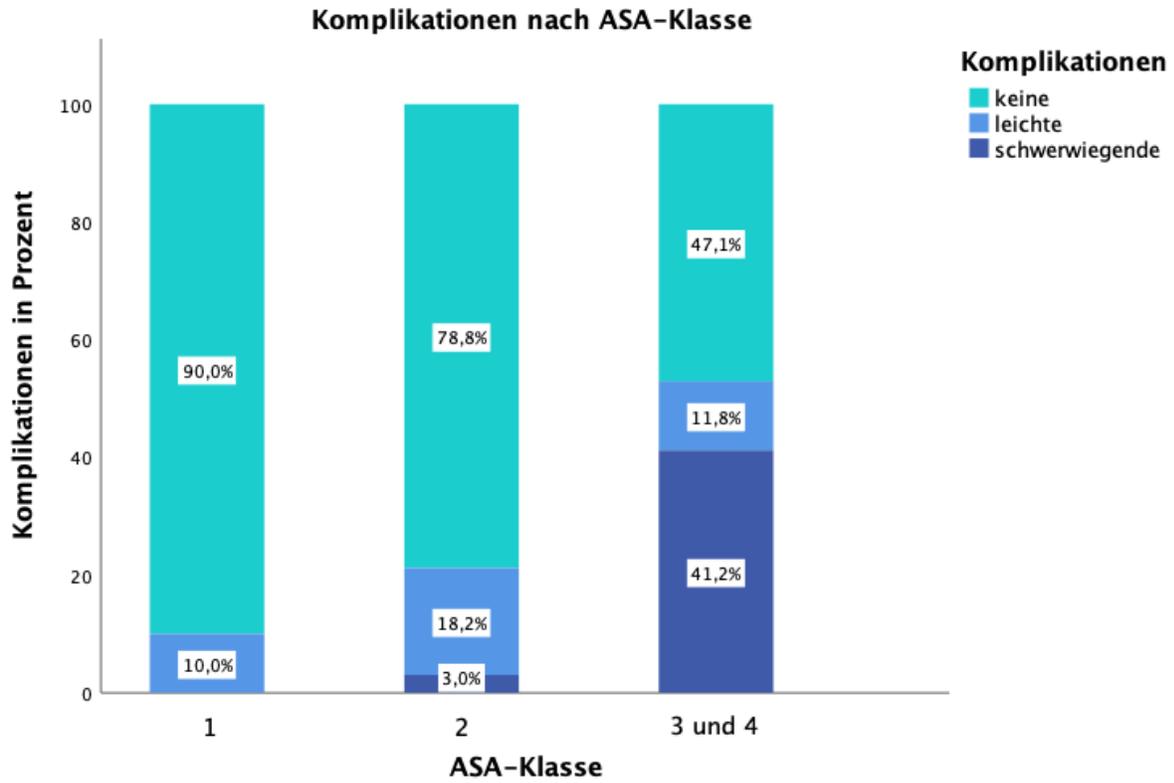


Abbildung 20: Häufigkeit von Komplikationen nach ASA- Klasse

## **4) Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Mikrozirkulation von Patienten in der unmittelbaren postoperativen Phase gemessen und diese mit dem Auftreten und dem Schweregrad von möglichen Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes verglichen. Als Technik für die Messung wurde die SDF-Methode verwendet, welche eine Darstellung der sublingualen kapillaren Strombahn durch Videomikroskopie und anschließender Software-Analyse ermöglicht. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie.

### **4.1) Diskussion der Ergebnisse**

Eine beeinträchtigte Mikrozirkulation ist ein wesentlicher Bestandteil diverser akuter und chronischer Krankheitsprozesse. Da diese Veränderungen besonders ausgeprägt bei kritisch kranken Patienten sind, liegt der Forschungsschwerpunkt in der Untersuchung dieser Patientengruppe. Die Mikrozirkulation von septischen Patienten ist durch eine geringere Anzahl an durchbluteten Gefäßen (PPV), eine geringere Flussgeschwindigkeit (MFI) und durch eine größere Heterogenität (HI) der Durchblutung im Vergleich zu gesunden Probanden gekennzeichnet. Auch weitere Formen des distributiven Schocks, wie zum Beispiel schwere Formen von Malaria oder eine ECMO-Therapie führen zu einer Abnahme der Gefäßdichte und zu einer Zunahme der Heterogenität (79). Bei septischen Patienten steht das Ausmaß der Veränderung der PPV im positiven Zusammenhang mit der Mortalität (36,80–82). Die Qualität der Mikrozirkulation konnte auch als eigenständiger Outcome-Parameter beim kardiogenen Schock sowie als prognostischer Parameter für den Erfolg der Entwöhnung von einer ECMO-Therapie bestätigt werden (37,83). Eine pathologische Mikrozirkulation ist zusätzlich mit endothelialen Zellschäden assoziiert (35). Leider sind aktuell die Interventionsmöglichkeiten unbefriedigend, um eine bereits pathologisch veränderte Mikrozirkulation zu stabilisieren (62). Jedoch kann in einigen Fällen durch eine Zusammenschau von Parametern und Befunden eine geeignete, der jeweiligen Situation angepasste Therapie, z.B. durch Volumengabe oder vasoaktive Medikamente, begonnen werden, die zur Stabilisierung des Zustandes des Patienten inklusive der Mikrozirkulation führt (53,54,69).

In diversen Studien wurde die Mikrozirkulation von gesunden Probanden unterschiedlichen Alters

untersucht, oft im Vergleich zu kritisch kranken Patienten (36,81,82,84,85). Als Grenzwert zwischen normaler und pathologisch erniedrigter Mikrozirkulation wurde für den Parameter Flussgeschwindigkeit (MFI) 2,6 definiert (78). Für den Parameter TVD gibt es keine festgelegten Grenzwerte, in verschiedenen Studien mit gesunden Probanden und kranken Patienten wurden Werte im Bereich zwischen 13 und 25 mm/mm<sup>2</sup> dokumentiert (44,84). Über Veränderungen der Mikrozirkulation in frühen Krankheitsstadien oder im Übergang von Gesundheit zu klinisch manifester Krankheit gibt es bislang kaum Studien, vermutlich weil der geeignete Untersuchungszeitpunkt schwer definierbar ist.

#### **4.1.1) Mikrozirkulation und postoperative Komplikationen**

Obwohl ein Großteil der operativen Patienten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf aufweist, so ist eine Operation für einige Patienten doch ein Wendepunkt zwischen Gesundheit und Krankheit oder ein wesentlicher Faktor bei der Verschlechterung bereits existierender Vorerkrankungen. Die postoperative Phase bietet somit ein geeignetes Zeitfenster, um Veränderungen von einer gesunden Mikrozirkulation hin zu einer pathologischen Mikrozirkulation zu untersuchen. Um therapeutische Maßnahmen früh einleiten zu können, ist diese Phase des Übergangs zu pathologischen Veränderungen von besonderer Bedeutung. So ist ein wesentlicher prognostischer Faktor bei kritisch kranken Patienten die Dauer der Mikrozirkulationsstörung. Am Tiermodell war bereits 6 Stunden nach einem induzierten septischen Schock eine gestörte Mikrozirkulation des Gehirns nachweisbar, unabhängig von den gemessenen makrozirkulatorischen Parametern (86). Beim septischen Schock konnte eine Verbesserung der Mikrozirkulation mit Volumentherapie innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung erreicht werden, jedoch nicht mehr nach 48 Stunden. Ein schnelles therapeutisches Handeln nicht nur mit dem Ziel der Verbesserung der makrozirkulatorischen Parameter, sondern auch der Mikrozirkulation, erscheint sinnvoll (21,52). Bei Patienten im kardiogenen Schock korreliert eine unter dem ermittelten Median liegende Gefäßdichte mit einem signifikant erhöhten Risiko für Organversagen und mit einer höheren Letalität, sofern diese Veränderungen über 24 Stunden anhalten (37).

Es stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt sich eine messbare Störung der Mikrozirkulation erkennen lässt. Durch eine Messung mit der SDF-Methode konnten mikrovaskuläre Veränderungen

bei septischen Patienten bereits in den ersten 6 Stunden nach Diagnosestellung nachgewiesen werden. Die Perfusion der kleinsten Gefäße ist in dieser Phase signifikant reduziert und die Heterogenität der Perfusion stärker ausgeprägt (82). Eine intraoperativ herabgesetzte mikrovaskuläre Reaktivität, gemessen zum Zeitpunkt des Nähens der Haut, konnte als eigenständiger prädiktiver Faktor für eine postoperative Blutung nach kardiochirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden (87). Trotz fehlender statistischer Signifikanz zwischen Mikrozirkulation und postoperativen Komplikationen in der vorliegenden Studie fällt auf, dass lediglich in der Gruppe von Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen der MFI der kleinen Gefäße im Mittel unter dem Grenzwert von 2,6 lag. Durch die geringe Fallzahl können jedoch nur eingeschränkt Aussagen über diesen Zusammenhang getroffen werden. Da die Messungen Momentaufnahmen wiedergeben, kann es auch sein, dass es sich bei diesen um vorübergehende Phänomene handelt. Ebenso ist denkbar, dass die Mikrozirkulation mancher Patienten bereits präoperativ schlechter war, unabhängig von einem beginnenden Krankheitsgeschehen oder einer operativ bedingten Einschränkung. In diesem Fall könnte man vermuten, dass die eingeschränkte Mikrozirkulation als Risikofaktor für postoperative Komplikationen anzusehen wäre und nicht lediglich als Folge dieser. Um diese Vorgänge genauer zu untersuchen, wäre eine Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten und wiederholten Messungen z.B. präoperativ und über die ersten 8-12 postoperativen Stunden sinnvoll. Mögliche Wiederaufnahmen der Patienten ins Krankenhaus wegen Komplikationen, die nach der Entlassung aus dem Krankenhaus aufgetreten sein könnten, wurden bei der vorliegenden Studie nicht untersucht, da man davon ausgehen kann, dass diese nicht mehr im Zusammenhang mit der initialen postoperativen Mikrozirkulation stehen würden. Der genaue Zeitpunkt des Auftretens von Komplikationen während des Aufenthaltes wurde nicht erfasst.

#### **4.1.2) Mikrozirkulation und Schmerzen**

Akute Schmerzen führen durch komplexe neuronale Wechselwirkungen zu einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen. Neurohumorale Plastizität, die durch Schmerzen hervorgerufen wird, führt zu erhöhter Schmerzwahrnehmung im OP-Gebiet, welches zu Schlafstörungen und Immobilität führen kann. Dieses Phänomen wird weiter durch zentrale Schmerzwahrnehmung und Gefühlen von Angst und Hilfslosigkeit verstärkt. Die sympathoadrenale Aktivierung verursacht eine Tachykardie und Hypertension, diese erhöhen den Sauerstoffbedarf. Eine vermehrte Ausschüttung von Renin und

Angiotensin beeinflusst die regionale Durchblutung auf negative Weise, beschleunigt die Plättchenaggregation und begünstigt eine Natriumretention: das Risiko von thrombotischen Ereignissen steigt. Neuroendokrine Veränderungen führen zu Hyperglykämie, erhöhter Cortisolausschüttung und einer katabolen Stoffwechsellage mit der Folge einer Immunsuppression und eines erhöhten Risikos für Infektionen. Durch diese vielfältigen, sich gegenseitig verstärkenden Wirkungen besteht bei starken und anhaltenden Schmerzen ein erhöhtes Risiko u.a. für Pneumonie, Wundheilungsstörungen und koronare Ischämie. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit mehreren Vorerkrankungen und/oder eingeschränkten physiologischen Reserven sowie für Patienten, die sich einer Operation mit hohem Risiko unterziehen (88,89).

Es gibt bislang kaum Studien, die den Zusammenhang zwischen Schmerzen und der Mikrozirkulation untersuchen. In einer Studie mit Frauen unter der Geburt mittels SDF-Bildgebung wurde kein Unterschied des sublingualen MFI vor und nach Schmerzlinderung durch eine Periduralanästhesie festgestellt (90). Durch Kenntnis der schmerzbedingten Veränderungen der Makrozirkulation sowie der oben beschriebenen Wirkung bei vermehrter Ausschüttung von Renin und Angiotensin wäre ein Einfluss von Schmerzen auf die Mikrozirkulation denkbar. In der vorliegenden Studie war eine Steigerung der Mikrozirkulation bei leichten bzw. mäßigen Schmerzen erkennbar, bei starken Schmerzen jedoch eine Abnahme. Um diese Veränderungen der Mikrozirkulation weiter auf eine signifikante Korrelation hin zu untersuchen, wäre eine Studie mit einer größeren Patientenzahl sinnvoll. Auch Veränderungen im Verlauf und nach Abnahme der Schmerzen könnten hier weitere Erkenntnisse zum Einfluss von akuten Schmerzen auf die Mikrozirkulation und die Entwicklung von postoperativen Komplikationen liefern.

#### **4.1.3) ASA-Klassifikation als prognostischer Parameter**

Die ASA-Klassifikation ermöglicht eine Einteilung der Patienten nach ihren Erkrankungen in 6 Gruppen und findet breite Anwendung im klinischen Alltag sowie im Rahmen von Studien. Der prognostische Stellenwert für die postoperative Morbidität und Mortalität wurde durch diverse Studien belegt (91,92). Obwohl die Klassifikation im Laufe der Jahre einige Veränderungen in der Einteilung von bestimmten Krankheitsbildern in die jeweiligen Gruppen erfahren hat, ist die Reliabilität der Einteilung zwischen verschiedenen Anwendern (Interrater-Reliabilität) ausreichend (92,93).

Eine im Jahr 2015 publizierte Studie mit knapp 2,3 Millionen Patienten konnte eine eindeutige, unabhängige Korrelation von ASA-Klasse zu Mortalität und Morbidität feststellen, der p-Wert betrug für beide Endpunkte  $< 0.001$  (91). Die vorliegende Arbeit ergab erwartungsgemäß eine signifikante Korrelation ( $p= 0.002$ ) zwischen ASA- Klasse und postoperativen Komplikationen. Somit zeigt sich diese gängige Einteilung im Vergleich zur Qualität der Mikrozirkulation als wesentlich sensiblerer prognostischer Parameter in Bezug auf die Morbidität. Interessanterweise zeigte sich auch eine signifikante Korrelation zwischen der Gefäßdicke (TVD) und der ASA-Klasse: es wäre somit möglich, dass Patienten mit einer höheren ASA-Klasse bereits präoperativ bzw. früh postoperativ eine herabgesetzte Mikrozirkulation aufweisen. Zwischen den weiteren erhobenen Parametern (Geschlecht, Alter, Diabetes, Hypertonus, BMI und Rauchen) war keine signifikante Korrelation zur Qualität der Mikrozirkulation nachweisbar. Dennoch könnte die postoperative Analyse der Mikrozirkulation, vor allem bei Patienten ohne wesentliche Vorerkrankungen, schon frühzeitig Hinweise auf eine veränderte Mikrozirkulation und somit einen gefährdeten aeroben Zellstoffwechsel geben.

## **4.2) Diskussion der Methode**

### **4.2.1) Patientenkollektiv**

Die Studie wurde an 60 Patienten durchgeführt, die sich durch Zufall im Untersuchungszeitraum zur postoperativen Überwachung in der PACU des Klinikums Charité Mitte befanden. Alle Patienten über einem Alter von 18 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Dies ermöglichte eine zügige Patientenrekrutierung, weil auf der PACU ein häufiger Wechsel der Patienten im Tagesverlauf durch regelmäßige Aufnahmen und Entlassungen von Patienten gegeben ist. Eine aktive Befragung der Patienten war nicht notwendig, da die für die Studie dokumentierten Vitalparameter und Patientendaten vom Überwachungsmonitor bzw. der Patientenakte entnommen werden konnten. Somit wurde eine studienbedingte Belastung der Patienten in der postoperativen Phase auf ein geringes Maß reduziert.

Die 60 Patienten stellen eine sehr heterogene Gruppe in Bezug auf Vorerkrankungen und Alter dar. Der Einfluss dieser Faktoren auf die Mikrozirkulation zeigte bei dieser Studie, mit Ausnahme der ASA-Klassifikation, aber keine signifikante Korrelation zur Qualität der Mikrozirkulation. Eine

weitere Einteilung und statistische Auswertung nach operativer Disziplin und Art der Operation wurde bei sehr geringer Fallzahl pro Gruppe nicht durchgeführt. Um den Einfluss dieser Faktoren auf die postoperative Mikrozirkulation und die Komplikationsrate zu beurteilen, wäre eine Studie mit homogeneren Gruppen und definierten operativen Verfahren sinnvoll.

#### **4.2.2) SDF Imaging: Durchführung und Einschränkungen**

Das SDF-Imaging ist als nichtinvasive und schmerzfreie Methode zur Untersuchung der Mikrozirkulation im Rahmen von klinisch-experimentellen Studien bereits etabliert, insbesondere bei kritisch kranken Patienten (1,37,79,81,94). Es sind keine Nebenwirkungen durch das Verfahren bekannt, eine Strahlenbelastung oder die Verwendung von fluoreszierenden Farbstoffen ist nicht notwendig (75). Die sublinguale Mukosa eignet sich besonders gut als Messort, da sie leicht zugänglich ist und das polarisierte Licht die Schleimhaut gut durchdringen kann. Die Messsonde ist durch ihr geringes Gewicht leicht handzuhaben, ist sofort einsetzbar und hat durch die LED-Technik nur einen geringen Stromverbrauch (75). Auch bei der vorliegenden Studie konnte die gute Anwendbarkeit des Gerätes bestätigt werden.

Inwiefern die sublinguale Messung geeignet ist, um mikrozirkulatorische Veränderungen in weiteren Organen abzubilden, ist vielfach untersucht worden. Die Zunge und der Darm teilen eine gemeinsame embryologische Entwicklung. Es wird davon ausgegangen, dass die sublinguale Mikrozirkulation mit der Mikrozirkulation weiterer Organe, wie der Niere, dem Darm und dem Herzen korreliert. Es gibt Belege für eine gute Vergleichbarkeit der mukosalen Perfusion der Zunge mit dem inneren Organ (27), andererseits gibt es auch Hinweise, dass die Mikrozirkulation der Niere und des Splanchnikusgebietes nicht immer der sublingualen Mikrozirkulation entspricht (95). Auch Operationen und lokale Entzündungsprozesse können zu einer Differenz der Mikrozirkulation verschiedener Organe führen. So konnten Edul et al. bei Patienten mit abdomineller Sepsis eine bessere Rekrutierbarkeit der sublingualen Mikrozirkulation bei Volumentherapie im Vergleich zur Mikrozirkulation des Darmes feststellen (96). Andererseits konnte in einer Validierungsstudie mit einem sublingualen Tonometrikatheter festgestellt werden, dass der pCO<sub>2</sub> bei Intensivpatienten im Magen und im sublingualen Bereich eine deutliche Korrelation zeigt. Bei der Einschätzung der Sterblichkeit bei Patienten im septischen Schock konnte auch eine Überlegenheit der Messergebnisse

der sublingualen Mikrozirkulation im Vergleich Laktatmessung und einer SvO<sub>2</sub>- Messung überlegen (97,98). Auch wenn die Messung der sublingualen Mikrozirkulation nicht in allen Fällen optimal mit der Mikrozirkulation weiterer Organe korreliert, so ist sie doch durch den leichten Zugang ein geeignetes Instrument, um den Zustand der Mikrozirkulation als Ganzes zu untersuchen.

Vor den Aufnahmen an Patienten für diese Studie wurde eine Schulung durchgeführt, in dem die SDF-Aufnahmetechnik und die Analyse mittels AVA sowohl theoretisch als auch praktisch an Patienten auf der Intensivstation geübt wurde. Alle Aufnahmen für die vorliegende Studie wurden durch die gleiche Person (Laura Kauppi) durchgeführt.

Um die Aufnahmebedingungen zu optimieren, wurden die Patienten gebeten, sich während der Messung nicht zu bewegen. Sie konnten dieser Aufforderung in der Regel problemlos nachkommen. Eine stabile Aufnahme mit Vermeidung von Bewegungen durch den Untersucher oder des Patienten ist essenziell, damit für eine anschließende Analyse qualitativ hochwertige Sequenzen mit möglichst wenigen Artefakten zur Verfügung stehen. Zur Optimierung der Aufnahmequalität (z.B. durch Schlucken, um Speichel an der Messstelle zu reduzieren) wurden bei Bedarf Pausen zwischen den Messungen eingelegt. Alle 60 untersuchten Patienten haben der Untersuchung aktiv zugestimmt und es gab keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Patienten durch die Messung.

Bei den Aufnahmen wurden stets die 5 Kriterien einer qualitativ guten Mikrozirkulationsmessung aus der „round table conference“ von 2007 berücksichtigt und eingehalten: Aufnahmen an mindestens 3 (optimalerweise 5) verschiedenen Stellen an einem Organ, Vermeiden von Druckartefakten, Eliminierung von Sekreten, ausreichende Schärfe und Kontrast der Aufnahmen sowie Qualität der Aufnahmen (VHS/DVD- Qualität nicht ausreichend) (43). Um eine Verlangsamung des Blutflusses durch zu starken Druck der Messsonde zu vermeiden, wurde darauf geachtet, dass die größeren Gefäße (>20 µm) stets einen guten Blutfluss zeigten, da reduzierter Fluss in diesen Gefäßen auf Druckartefakte schließen lässt (78). Durch Berücksichtigung dieser Voraussetzungen und eine sorgfältige Auswahl von Videosequenzen, die den Qualitätsanforderungen entsprachen, konnte der Einfluss von Artefakten minimiert, wenn auch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Bei manchen Patienten war es wegen Zungenbewegungen und/oder Speichelproduktion nicht

möglich, fünf geeignete Aufnahmen an verschiedenen Stellen zu erzielen, die Mindestanforderung von drei Messungen wurde jedoch bei allen Patienten erreicht. Aus diesen 3-5 Messungen wurde für jeden Parameter ein Mittelwert gebildet, so konnten mögliche Abweichungen durch örtliche Unterschiede der Mikrozirkulation oder durch ungleichmäßigen Druck der Messsonde ausgeglichen werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei dieser Studie eine postoperative Messung der Mikrozirkulation am wachen Patienten in guter Qualität durchführbar war; die Aufnahmen konnten problemlos für die weitere Analyse eingesetzt werden. Eine systematische Erfassung der Qualität der Videos wurde nicht durchgeführt, hierdurch wäre eine weitere Optimierung der Aufnahmequalität denkbar (99).

#### **4.2.3) Auswertung/AVA©- Software**

Die Auswertung der aufgenommenen Videosequenzen erfolgte mit der AVA („automated vascular analysis“)©-Software. Dieses Programm ermöglicht eine Stabilisierung der ausgewählten Sequenzen, minimiert Bewegungsartefakte und berechnet die Parameter der Mikrozirkulation. Die Datensätze können gespeichert werden und zu einem späteren Zeitpunkt offline visuell analysiert werden. Eine Analyse ist während der Messung nicht möglich und auch nicht praktikabel, da sie mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist, die visuelle Kontrolle einer Messung nimmt 30- 45 Minuten in Anspruch. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab es nur die Möglichkeit der teilautomatisierten Mikrozirkulationsanalyse, da die AVA©-Software eine der menschlichen visuellen Analyse unterlegene Fähigkeit der Abgrenzung von Artefakten und Erkennen des Gefäßdurchmessers besitzt. Die visuelle Analyse ist notwendig, um Aufnahmen mit zu vielen Artefakten auszusortieren und zu kontrollieren, dass die Einteilung der Kapillare nach ihrem Durchmesser richtig erfolgt ist. Durch die neue, komplett automatisierte Analysesoftware MicroTools steht aktuell auch ein Verfahren zur Verfügung, welches die schnelle, bettseitige Messung der Mikrozirkulation ermöglicht (46).

Da alle Auswertungen durch die gleiche Untersucherin durchgeführt wurden, konnte eine interindividuelle Variabilität ausgeschlossen werden. Die Qualität des Blutflusses im AVA©-Programm wird subjektiv eingeschätzt. Daher ist es möglich, dass verschiedene Untersucher zu voneinander abweichenden Ergebnissen kommen könnten. Es wurde keine Interrater-Reliabilität im Sinne einer doppelten Auswertung der gleichen Videosequenzen durch eine weitere Person

durchgeführt. Auf eine Intrarater-Reliabilität durch eine spätere Analyse durch dieselbe Person wurde verzichtet.

In einer Studie zur Untersuchung der Variabilität der Mikrozirkulation bei gesunden Patienten an drei aufeinanderfolgenden Tagen konnten eine geringe Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern und stabile Messergebnisse an mehreren Messzeitpunkten festgestellt werden (84). In einer Studie zur Reliabilität der rein visuellen Einschätzung der Qualität der Mikrozirkulation im Vergleich zur Analyse mit der AVA©- Software (durchgeführt durch einen erfahrenen Untersucher) zeigte sich eine hohe Sensitivität der subjektiven Einschätzung. Hier konnten 106 Untersucher (Ärzte und Krankenschwestern) nach nur 10- minütiger Einführung in die visuelle Analyse der Mikrozirkulation mit einer 84%igen Sensitivität einen eingeschränkten Blutfluss von einem normalen Blutfluss auf Videosequenzen unterscheiden (100). Die (in der vorliegenden Studie deutlich ausführlichere) Einarbeitung der Untersucherin in das Analysieren diente dem Zweck, eine objektive und akkurate Analyse zu ermöglichen.

Eine zu erwähnende Limitation ist die zeitweise erschwerte Erkennung des Blutflusses in den kleinsten Gefäßen, da die Gefäße im AVA©-Programm durch farbige Linien markiert und bei kleinem Gefäßdurchmesser auch bedeckt werden. Dieses Problem gab es aber nur bei wenigen Aufnahmen.

#### **4.2.4) Parameter der Mikrozirkulation**

Die Auswahl der zur Analyse herangezogenen Parameter MFI und TVD beruht auf einer Empfehlung („consensus“) des European Society of Intensive Care Medicine aus dem Jahr 2018. Diese Empfehlung bezieht sich auf die Untersuchung der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Patienten. Da es jedoch keine Empfehlung bezüglich der zu analysierenden Parameter bei weiteren Probanden oder Patientengruppen gibt, wurden in der vorliegenden Studie, trotz des grundsätzlich gesünderen Patientenkollektivs, ebenso diese beiden Parameter analysiert, da sie die Evaluation der Gefäßdichte (TVD) und zusätzlich der Qualität des Blutflusses (MFI) ermöglichen (78).

### 4.3) Ausblick

Einfache Durchführbarkeit und ein minimaler Zeitaufwand von diagnostischen Maßnahmen stellen eine elementare Voraussetzung für ihre Anwendung im klinischen Alltag dar. Die Untersuchung der Mikrozirkulation mittels Analysesoftware wird zunehmend einfacher und ist aktuell mit einem immer geringeren zeitlichen Aufwand möglich. Eine Software-basierte Anwendung wäre bei kritisch kranken Patienten denkbar, da bei diesen Patienten relevante Störungen der Mikrozirkulation zu erwarten sind und diese auch hinsichtlich der Prognose relevant sind. Obwohl direkte therapeutische Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation noch nicht zur Verfügung stehen, kann die Kenntnis der mikrozirkulatorischen Veränderungen bei Therapieentscheidungen hilfreich sein. So könnte sie z.B. in die Entscheidungsfindung bezüglich der Gabe von Bluttransfusionen oder einer Therapie mit Katecholaminen mit einfließen. Auch bei chronischen Krankheiten, wie z.B. Diabetes oder Hypertonus, könnte man in regelmäßigen Abständen den Zustand der Mikrozirkulation analysieren, um die Auswirkungen der pathologischen Prozesse auf die kleinsten Gefäße im Krankheitsverlauf zu erfassen.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderungen der Mikrozirkulation und der Entwicklung von postoperativen Komplikationen nachgewiesen werden. Es bedarf weiterer Forschung, um zu bestimmen, ob eine routinemäßige Untersuchung der Mikrozirkulation Krankheiten aufdecken kann, bevor sie sich klinisch manifestieren. Sollte es hierfür Belege geben, käme auch eine subjektive Einschätzung der Mikrozirkulation mit einem Videomikroskop durch geschultes Personal anstatt vollständiger Analyse mittels Software in Frage. Diese Art der Untersuchung könnte hilfreich sein, um eine große Anzahl an Patienten, z.B. im Aufwachraum, mit wenig Zeitaufwand zu untersuchen. Auch ohne genaue Messwerte wäre eine grobe Einteilung der Patienten in solche mit normaler und pathologisch veränderter Mikrozirkulation möglich. Bei einem pathologischen Ergebnis könnte die Untersuchung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. So wäre eine frühzeitige Ursachenforschung und das Einleiten von sinnvollen therapeutischen Maßnahmen möglich.

## 5) Zusammenfassung

Die Mikrozirkulation spielt eine wesentliche Rolle in den pathologischen Prozessen vieler Krankheitsbilder, insbesondere bei kritisch kranken Patienten. Das Ausmaß und die Dauer der Veränderungen der Mikrozirkulation stehen im positiven Zusammenhang mit der Morbidität und Mortalität der Patienten. Eine anhaltend herabgesetzte Mikrozirkulation korreliert mit ungünstigen Krankheitsverläufen. Zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf relevante Veränderungen der Mikrozirkulation zu erwarten sind, ist bislang nicht bekannt. Unklar ist auch, ob Mikrozirkulationsstörungen bereits entstehen, bevor eine Krankheit sich klinisch manifestiert. Da die Mikrozirkulationsparameter im klinischen Alltag nicht erhoben werden, ist ein frühzeitiges Erkennen und Eingreifen in diese Prozesse bislang nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Mikrozirkulation von 60 Patienten, die sich im Rahmen der postoperativen Überwachung in der PACU befanden, untersucht und die Messergebnisse mit dem postoperativen Outcome während des gesamten Krankenhausaufenthaltes verglichen. Die Messungen wurden mittels SDF-Technik durchgeführt. Als Messort diente die sublinguale Mukosa, da sie einen leichten Zugang und eine gute Lichtdurchlässigkeit ermöglicht und die Messung an dieser Stelle für den Patienten nicht belastend ist. Die Videosequenzen wurden anschließend off-line mit dem Automated Vascular Analysis (AVA)©-Programm analysiert und ausgewertet. Relevante Patientendaten sowie klinische Parameter wurden vor der Messung am Patientenbett erfasst, der postoperative Krankheitsverlauf wurde durch spätere Akteneinsicht dokumentiert.

In der Gruppe der Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen im postoperativen Verlauf zeigten sich in der Tendenz herabgesetzte Werte der untersuchten Parameter der Gefäßdicke (TVD) und des Blutflusses (MFI), jedoch ohne signifikante Korrelation. Da nur wenige Patienten (n=8) schwerwiegende Komplikationen entwickelten, wäre es denkbar, dass bei einer größeren Studienpopulation statistisch signifikante Veränderungen der Mikrozirkulation bei diesen Patienten bereits zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt nachweisbar wären. Die Schmerzintensität zum Messzeitpunkt ergab ein ähnliches Ergebnis, auch hier konnte eine in der Tendenz erkennbare inverse Beziehung zwischen starken Schmerzen und der Mikrozirkulation festgestellt werden.

Von den erfassten Patienteneigenschaften zeigte sich lediglich zwischen der ASA- Klassifikation und den postoperativen Komplikationen eine signifikante Korrelation. Die allgemein anerkannte Bedeutung der ASA-Klassifikation zur Einschätzung des Patientenrisikos wurde somit durch diese Studie bestätigt. Die ASA-Klassifikation erwies sich als wesentlich sensibleren prognostischen Parameter zur Einschätzung von möglichen postoperativen Komplikationen als die früh postoperativ gemessene Mikrozirkulation. Die vorliegende Arbeit konnte somit keinen prognostischen Vorteil einer frühen postoperativen Analyse der Mikrozirkulation im Vergleich zur ASA- Klassifikation bei der Erkennung von Komplikationen im postoperativen Verlauf nachweisen. Es war jedoch eine Tendenz zu herabgesetzter Mikrozirkulation in der Patientengruppe mit späteren schweren Komplikationen zu erkennen. Möglicherweise handelt es sich hierbei um beginnende Veränderungen, die im späteren Verlauf eine signifikante Korrelation zu schweren postoperativen Komplikationen zeigen könnten. Die Untersuchung der Mikrozirkulation in frühen Krankheitsstadien bedarf weiterer Forschung.

## 6) Literaturverzeichnis

1. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9(4):13-19.
2. Mchedlishvili G, Nobuji M. Blood Flow Structure Related to Red Cell Flow: A Determinant of Blood Fluidity in Narrow Microvessels. *Jpn J Physiol*. 2001;51:19–30.
3. Welsch U. Lehrbuch Histologie : Zytologie, Histologie, mikroskopische Anatomie. 1. Auflage Urban & Fischer; 2003. 219–223 p.
4. Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif*. 2020;49:143–150.
5. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(5):229–234.
6. Ganten D, Ruckpaul K. Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen. 2. Auflage, Springer Verlag. 2006. 3–24 p.
7. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1369–1377.
8. Algenstaedt P, Schaefer C, Biermann T, Hamann A, Schwarzloh B, Greten H, Rütter W, Hansen- Algestaedt N. Microvascular Alterations in Diabetic Mice Correlate With Level of Hyperglycemia. *Diabetes*. 2003;52:542–549.
9. Kanoore Edul VS, Ince C, Estenssoro E, Ferrara G, Arzani Y, Salvatori C, Dubin A. The Effects of Arterial Hypertension and Age on the Sublingual Microcirculation of Healthy Volunteers and Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *Microcirculation*. 2015;22(6):485–492.
10. Imig JD, Inscho EW. Adaptations of the renal microcirculation to hypertension. *Microcirculation*. 2002;9(4):315–328.
11. Tsioufis C, Dimitriadis K, Katsiki N, Tousoulis D. Microcirculation in Hypertension: An Update on Clinical Significance and Therapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;13(3):413-417.
12. Heimhalt-El Hamriti M, Schreiver C, Noerenberg A, Scheffler J, Jacoby U, Haffner D, Fischer D-C. Impaired skin microcirculation in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:1-9.
13. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J, Atasever B, Spaan JAE, Ince C, Holleman F, Diamant M,

- Heine R, Hoekstra J, Kastelein J, Stroes E, Vink H. Endothelial Glycocalyx Damage Coincides With Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2006;55: 1127-1132.
14. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol*. 2005;99:1471–1476.
  15. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Vol. 17, *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17:1-10.
  16. Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. *Pathophysiology*. 2008;15(2):79–89.
  17. Sorop O, Olver TD, Van DeWouw J, Heinonen I, Van Duin RW, Duncker DJ, Merkus D. The microcirculation: A key player in obesity-associated cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. Oxford University press. 2017;113(9):1035–1045.
  18. Boly CA, Venhuizen M, Dekker NAM, Vonk ABA, Boer C, Brom CE van den. Comparison of Microcirculatory Perfusion in Obese and Non-Obese Patients Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *J Clin Med*. 2021;10(3):1-11.
  19. Bentov I, Reed MJ. Anesthesia, Microcirculation, and Wound Repair in Aging. *Anesthesiology*. 2013;120(3):760-772.
  20. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas Jr F, Murias G, Moseinco MC, Moseinco M, Edul V, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. *Critical Care*. 2009;13(3):1-8.
  21. Harrois A, Dupic L, Duranteau J. Targeting the microcirculation in resuscitation of acutely unwell patients. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(3):303–307.
  22. Dyson A, Cone S, Singer M, Ackland GL. Microvascular and macrovascular flow are uncoupled in early polymicrobial sepsis. *Br J Anaesth*. 2012;108(6):973–978.
  23. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Critical Care*. 2015;19(58): 1-13.
  24. Toth A, Pal M, Tischler ME, Johnson PC. Are there oxygen-deficient regions in resting skeletal muscle? *Heart Circ. Physiol*. 1996;1933-1939.
  25. Legrand M, Bezemer R, Kandil A, Demirci C, Payen D, Ince C. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats.

- Intensive Care Med. 2011 Sep;37(9):1534–1542.
26. Shepherd AP, Kiel JW. A model of countercurrent shunting of oxygen in the intestinal villus. *Am J Physiol.* 1992;262:1136–1142.
  27. Jin X, Harry Weil M, Sun S, Tang W, Bisera J, Mason EJ. Decreases in organ blood flows associated with increases in sublingual PCO<sub>2</sub> during hemorrhagic shock. 1998;85(6):2360–2364.
  28. Menger MD, Vollmar B. In Vivo Documentation of an Arteriovenous Shunt in Rat Pancreatic Acinar Tissue. *Pancreas.* 1996;13(2):125–129.
  29. Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO<sub>2</sub> in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol.* 1994;76(2):793–800.
  30. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W, Burton TAC. Microvascular Perfusion Is Impaired in a Rat Model of Normotensive Sepsis. *J Clin Invest.* 1994;94:2077–2083.
  31. Ince C, Ashruf JF, Avontuur JAM, Wieringa PA, Spaan JAE, Bruining HA. Heterogeneity of the hypoxic state in rat heart is determined at capillary level. *Am J Physiol.* 1993;264:294–301.
  32. Humer MF, Terry Phang P, Friesen BP, Allard MF, Goddard CM, Walley KR. Heterogeneity of gut capillary transit times and impaired gut oxygen extraction in endotoxemic pigs. *J Appl Physiol.* 1996;81(2):895–904.
  33. Drazenovic R, Samsel RW, Wylam ME, Doerschuk CM, Schumacker PT, Doerschuk LM. Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. *J Appl Physiol.* 1992;72(1):259–265.
  34. Lash JM, Glenn Bohlen H. Excess oxygen delivery during muscle contractions in spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol.* 1995;78(1):101–111.
  35. Naumann DN, Hazeldine J, Midwinter MJ, Hutchings SD, Harrison P. Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(1):81–88.
  36. 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):1443–1448.
  37. Den Uil CA, Lagrand WK, Van Der Ent M, Jewbali LSD, Cheng JM, Spronk PE, Simoons M. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction

- complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3032–3039.
38. Merz T, Denoix N, Huber-Lang M, Singer M, Radermacher P, McCook O. Microcirculation vs. Mitochondria—What to Target? *Front Med*. 2020;7(416):1-9.
  39. Karoline Teichmann. Beobachtungen über Stoffaustausch im Capillargebiet mit Hilfe der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie. *Z Gesamte Exp Med*. 1942;110:732–45.
  40. Groner W, Winkelmann JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau R. Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. *Nat Med*. 1999;5(10):1209–1213.
  41. Lindert J, Werner J, Redlin M, Kuppe H, Habazettl H, Pries AR. OPS imaging of human microcirculation: A short technical report. *J Vasc Res*. 2002;39(4):368–372.
  42. Goedhart PT, Khalilzade M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007;15(23):15101–15114.
  43. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, Dobbe I, Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*. 2007;11(5):R101.
  44. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive care Med Exp*. 2015;3(4):1-10.
  45. van Elteren HA, Ince C, Tibboel D, Reiss IKM, de Jonge RCJ. Cutaneous microcirculation in preterm neonates: comparison between sidestream dark field (SDF) and incident dark field (IDF) imaging. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(5):543–548.
  46. Hilty MP, Guerci P, Ince Y, Toraman F, Ince C. MicroTools enables automated quantification of capillary density and red blood cell velocity in handheld vital microscopy. *Commun Biol*. 2019;2(1):1–15.
  47. Hilty MP, Akin S, Boerma C, Donati A, Erdem Ö, Giaccaglia P, Guerci P, Milstein D, Montomoli J, Toraman F, Uz Z, Veenstra G, Ince C. 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:E864–875.
  48. Welte MVA, Maier RF, Spannagl M. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021

Apr 18]. p. 1–289. Available from:

[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-)

Ordner/MuE/Querschnitts-

Leitlinien\_\_BAEK\_\_zur\_Therapie\_mit\_Blutkomponenten\_und\_Plasmaderivaten\_-\_Gesamtnovelle\_2020.pdf

49. Nielsen ND, Martin-Loeches I, Wentowski C. The Effects of red Blood Cell Transfusion on Tissue Oxygenation and the Microcirculation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *Transfusion Medicine Reviews*. 2017;31(4): 205–222.
50. Scheuzger J, Zehnder A, Meier V, Yeginsoy D, Flükiger J, Siegemund M. Sublingual microcirculation does not reflect red blood cell transfusion thresholds in the intensive care unit—a prospective observational study in the intensive care unit. *Critical Care*. 2020;24(18):1-10.
51. Kanoore Edul VS, Ince C, Dubin A. What is microcirculatory shock? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(3):245–252.
52. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, Chiriego M, Silva T, Fonseca A, Vincent J, De Backer D. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010 Jun;36(6):949–955.
53. Fiorese Coimbra KT, De Freitas FGR, Bafi AT, Pinheiro TT, Nunes NF, De Azevedo LCP, Machado F. Effect of Increasing Blood Pressure With Noradrenaline on the Microcirculation of Patients With Septic Shock and Previous Arterial Hypertension. *Crit Care Med*. 2019;47(8):1033–1040.
54. De Backer D, Creteur J, Dubois M-J, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent J. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*. 2006;34(2): 403-408.
55. Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, Pein MC, Pérez de la Hoz RA, Ince C, Dubin A. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2012;27(6):630-638.
56. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, Florez J, Castro R, Aquevedo A, Pairumani R, McNab P, Ince C. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1435–1443.

57. De Miranda ML, Pereira SJ, Santos AOMT, Villela NR, Kraemer-Aguiar LG, Bouskela E. Milrinone attenuates arteriolar vasoconstriction and capillary perfusion deficits on endotoxemic hamsters. *PLoS One*. 2015;10(2):1-17.
58. Fries M, Ince C, Rossaint R, Bleilevens C, Bickenbach J, Rex S, Mik E. Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1886–1891.
59. Johannes T, Ince C, Klingel K, Unertl K, Mik E. Iloprost preserves renal oxygenation and restores kidney function in endotoxemia-related acute renal failure in the rat. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1423–1432.
60. Lehmann C, König J-P, Dettmann J, Birnbaum J, Kox WJ. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on intestinal leukocyte adherence and microvascular blood flow in rat experimental endotoxemia. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1412-1416
61. Potter EK, Hodgson L, Creagh-Brown B, Forni LG. Manipulating the Microcirculation in Sepsis - the Impact of Vasoactive Medications on Microcirculatory Blood Flow: A Systematic Review. *Shock*. 2019;52(1):5–12.
62. Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: From prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1743–1756.
63. Prien T, Van Aken H. The perioperative phase as a part of anesthesia. Tasks of the recovery room. *Der Anaesthesist*. 1997;46(2):109-113.
64. Palos G, Mendoza T, Mobley G, Cantor S, Cleeland C. Asking the Community About Cutpoints Used to Describe Mild, Moderate, and Severe Pain. *J Pain*. 2006 Jan;7(1):49-56.
65. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: A cut-off point analysis applying four different methods. *Br J Anaesth*. 2011;107(4):619–626.
66. Oldenmenger WH, De Raaf PJ, De Klerk C, Van Der Rijt CCD. Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the edmonton symptom assessment scale in cancer patients: A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013;45(6):1083–1093.
67. Wehner M. Überwachung nach Anästhesieverfahren: Kommentar zu den neuen Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten. *Anaesthesist*. 2010;59(2):171–174.

68. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Association of postdischarge complications with reoperation and mortality in general surgery. *Arch Surg.* 2012;147(11):1000–1007.
69. Pranskunas A, Koopmans M, Koetsier PM, Pilvinis V, Boerma EC. Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):612–619.
70. Gupta H, Gupta PK, Fang X, Miller WJ, Cemaj S, Forse RA, Morrow L. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest.* 2011;140(5):1207–1215.
71. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, Esterbrooks D, Hunter C, Pipinos I, Johanning J, Lynch T, Forse R, Mohiuddin S, Mooss A. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011;124(4):381–387.
72. Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, Wicjman T, Morrow L. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1241–1249.
73. Standards, Guidelines, Statements and Other Documents [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
74. Fichtner K, Dick W. The causes of perioperative mortality. A trial of the German “CEPOD study.”. *Anaesthesist.* 1997;46(5):419–427.
75. Treu CM, Lupi O, Bottino DA, Bouskela E. Sidestream dark field imaging: The evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(2):69–78.
76. <https://www.microvisionmedical.com> [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: <https://www.microvisionmedical.com>
77. Flick M, Duranteau J, Scheeren TWL, Saugel B. Monitoring of the Sublingual Microcirculation During Cardiac Surgery: Current Knowledge and Future Directions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2754-2765.
78. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, Pinsky M, Artigas A, Teboul J, Reiss I, Aldecoa C, Hutchings S, Donati A, Maggiorini M, Taccone F, Hernandez G, Payen D, Tibboel D, Martin D, Zarbock, A, Monnet X, Dubin A, Bakker J, Vincent J,

- Scheeren T. 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):281–299.
79. Elbers PWG, Ince C. Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness - Classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006;10(4):1–8.
80. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold R, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg S. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49(1):88-98.
81. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98–104.
82. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock.* 2010;33(4):387–391.
83. Akin S, dos Reis Miranda D, Caliskan K, Soliman OI, Guven G, Struijs A, van Thiel R, Jewbali L, Lima A, Gommers D, Zijlstra F, Can I. Functional evaluation of sublingual microcirculation indicates successful weaning from VA-ECMO in cardiogenic shock. *Crit Care.* 2017;21(1):1–9.
84. Hubble SMA, Kyte HL, Gooding K, Shore AC. Variability in sublingual microvessel density and flow measurements in healthy volunteers. *Microcirculation.* 2009;16(2):183–191.
85. Valenzuela Espinoza ED, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Furche M, Motta MF, Risso Vazquez A, Rubatto P, Dubin A. Effects of short-term hyperoxia on systemic hemodynamics, oxygen transport, and microcirculation: An observational study in patients with septic shock and healthy volunteers. *J Crit Care.* 2019;53:62-68
86. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, He X, James S, Dewitte O, Vincent J, De Backer D. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. *Crit Care.* 2010 Jan;14(4):R140.
87. Nam K, Oh HM, Koo CH, Kim TK, Cho YJ, Hong DM, Jeon Y. Microvascular reactivity measured by vascular occlusion test is an independent predictor for postoperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery. *J Clin Monit Comput.* 2018;32(2):295–301.
88. Carr D, Goudas LC. Acute pain. *Lancet.* 1999;353(9169):2051–2058.
89. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011;377(9784):2215–2225.

90. George RB, DesRoches J, Abdo I, Lehmann C. Maternal microcirculation and sidestream dark field imaging: A prospective assessment of the association between labour pain and analgesia on the microcirculation of pregnant women. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;60(4):389-395.
91. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JYS. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg.* 2015;18:184-90.
92. Irlbeck T, Zwißler B, Bauer A. ASA-Klassifikation: Wandel im Laufe der Zeit und Darstellung in der Literatur. *Anaesthesist.* 2017;66(1):5-10.
93. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth.* 2014;113(3):424-432.
94. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent-microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825-1831.
95. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, Machado F, Myatra SN, Ostermann M, Perner A, Teboul J, Vincent J, Walley K. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019;45(4):420-433.
96. Edul V, Ince C, Navarro N, Previgliano L, Risso-Vazquez A, Rubatto PN, Dubin A. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care.* 2014;4(39):1-9.
97. Marik PE. Sublingual capnography: a clinical validation study. *Chest.* 2001;120(3):923-927.
98. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(3):818-822.
99. Sallisalmi M, Oksala N, Pettilä V, Tenhunen J. Evaluation of sublingual microcirculatory blood flow in the critically ill. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(3):298-306.
100. Lima A, López A, Van Genderen ME, Hurtado FJ, Angulo M, Grignola JC, Shono A, Van Bommel J. Interrater Reliability and Diagnostic Performance of Subjective Evaluation of Sublingual Microcirculation Images by Physicians and Nurses: A Multicenter Observational Study. *Shock.* 2015;44(3):239-244.

## 7) Eidesstattliche Versicherung

Ich, Laura Kauppi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Analyse der sublingualen Mikrozirkulation mittels Sidestream Dark Field-Technik in der PACU**“/“**Analysing the sublingual microcirculation in the PACU with sidestream dark field imaging**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **8) Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.







## **9) Danksagung**

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Christian Lehmann für die Überlassung des Themas und für Frau PD Dr. phil. Grittner für die geduldige und hilfreiche Beratung während der statistischen Ausarbeitung. Außerdem möchte ich der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin- Charité Campus Mitte für die Möglichkeit danken, diese Arbeit in der Abteilung durchzuführen.

Der größte Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die Motivation, Aufmunterung und Unterstützung.

